

Politique de remboursement des anti-infectieux ?

Dr Y. Van Laethem (ULB)

Prof. P. Tulkens (UCL)

Séminaire de Pathologie Infectieuse

UCL / St Luc

1 avril 2002

Qui sommes nous ?

Membres de

- La *Commission de Remboursement des Médicaments* (CRM/CGT)
- la *Commission de Coordination de la Politique Antibiotique* (BAPCOC)

- du groupe de travail "Hôpital" (SPF Santé Publique)

- du groupe de travail "sensibilisation du public" (SPF Santé Publique)

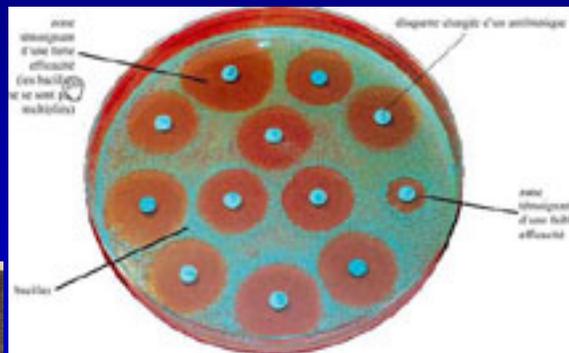
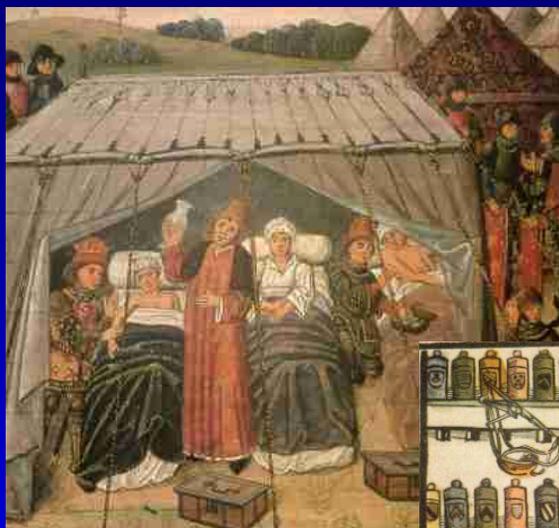
- de l' "*International Advisory Board Respiratory Infections*" de Bayer International
- de l' "*Infectious Diseases Advisory Board*" et du "*Belgian Sanford Group*" (GSK)

- de l' "*Advisory Board*" de Bayer-Belgium
- du "*Scientific Council*" de "*Libra Initiative*"

De quoi allons nous parler ?

- De (bonne) médecine
- De (bonne) pharmacie

- De gestion de l'antibiothérapie
- De gestion des ressources



Des contrastes...

Une bonne médecine / pharmacie

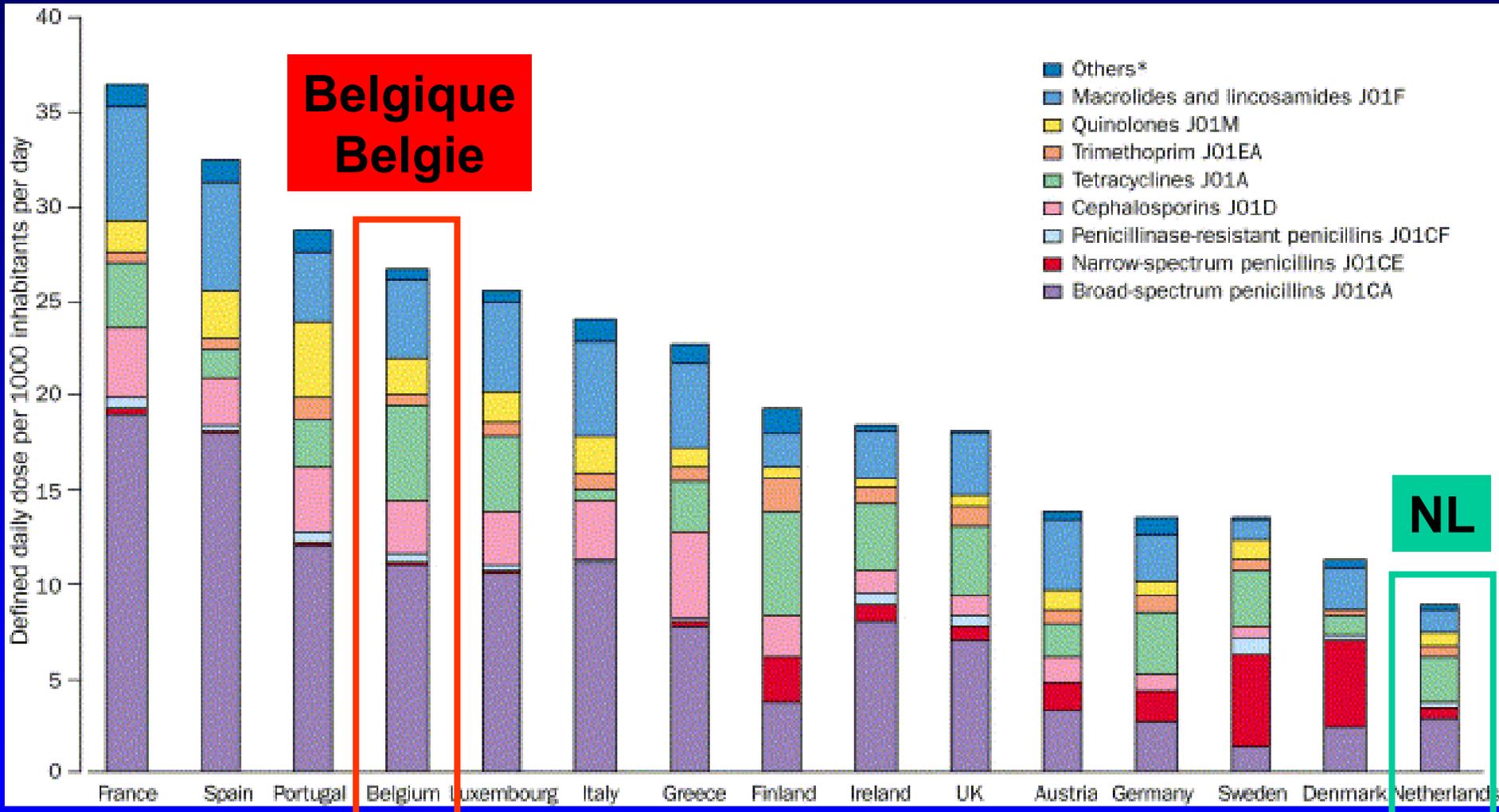
- Recherche ...
- Enseignement ...
- Congrès et activités post-universitaires
- Expérience ...
- Guidelines ...

Mais des problèmes de gestion ...

- Utilisation très (trop) large et de rationalité incertaine
- Émergence de résistance
- Coût médical et sociétal important

Utilisation très (trop) large ...

Antibiotic usage in Europe: non-hospitalized patients



Cars O, Molstad S, Melander A. Variation in antibiotic use in the European Union. Lancet. 2001 Jun 9;357(9271):1851-3.

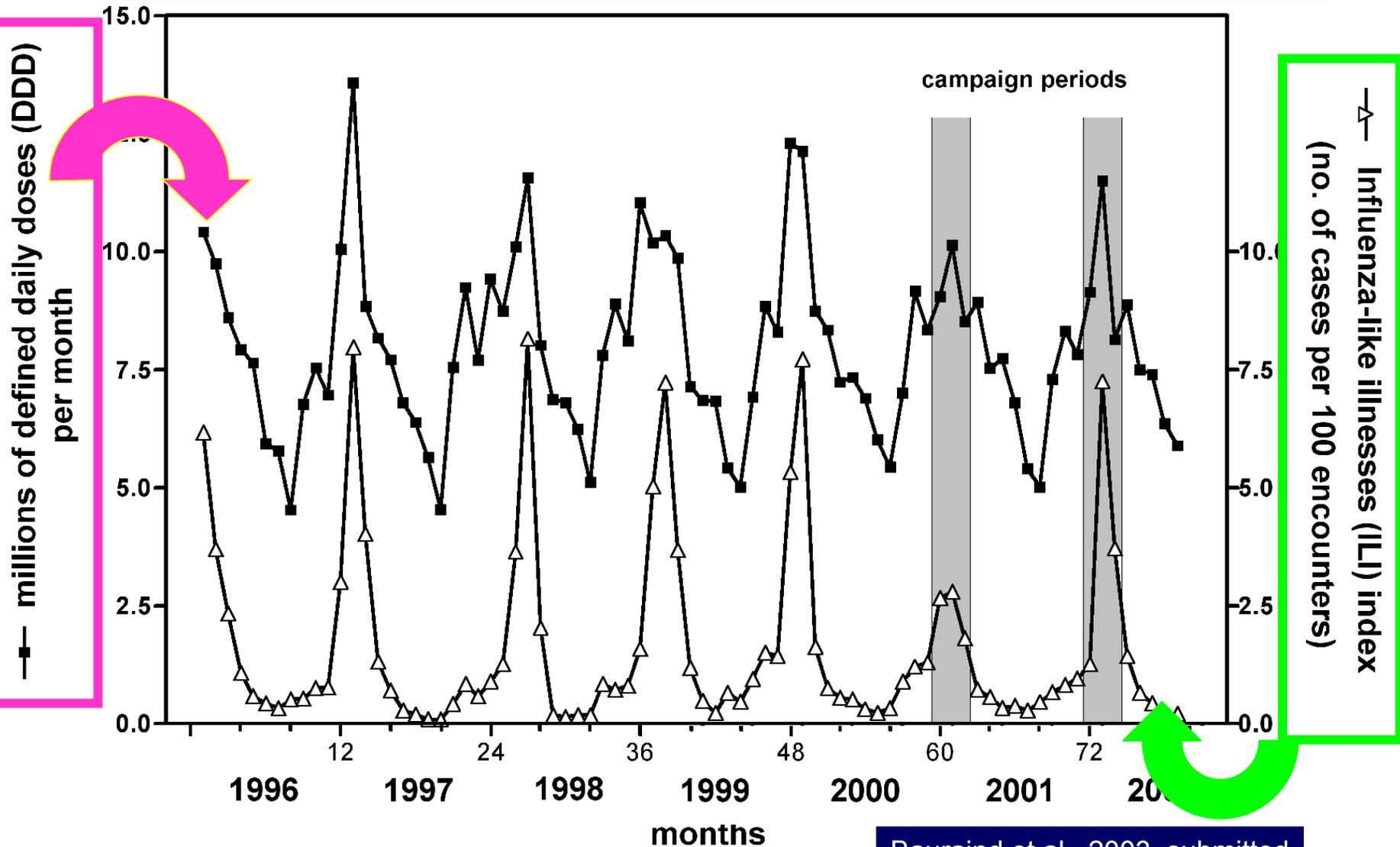
Utilisation très (trop) large ... un commentaire et deux questions...

L'utilisation non-hospitalière des AB concerne près de 85 % de la consommation totale ...

→ *S. pneumoniae*, *E. coli*, germes prod. d'ESBL ???

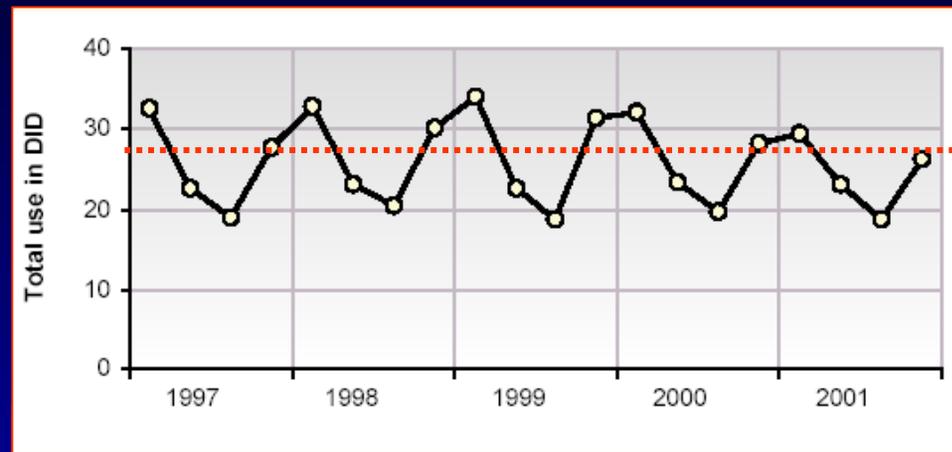
- Les populations des Pays-Bas, de l'Autriche ou de l'Allemagne qui consomment nettement moins d'AB présentent-elles une incidence plus élevée de maladies infectieuses communautaires et de complications que la Belgique, la France ou l'Espagne ?
- Où se trouvent les résistances des germes dits "communautaires" ?

Un élément de réflexion: la variation saisonnière de la consommation d'antibiotiques en Belgique en pratique ambulatoire

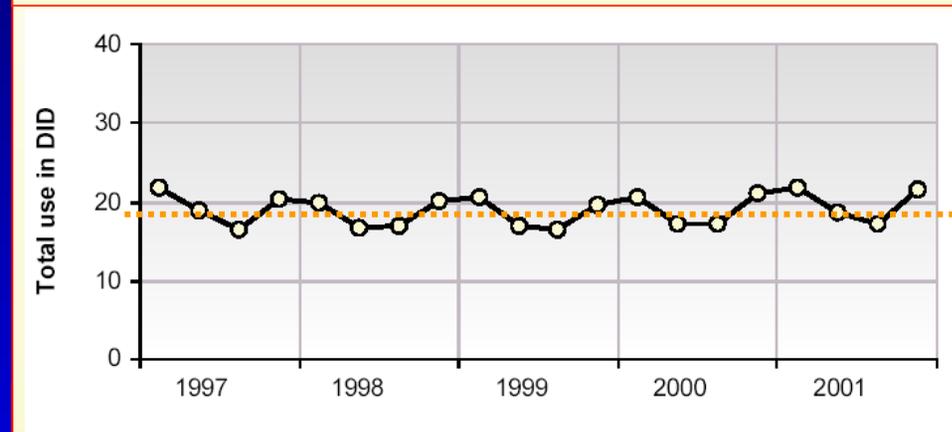


Bauraind et al., 2003, submitted

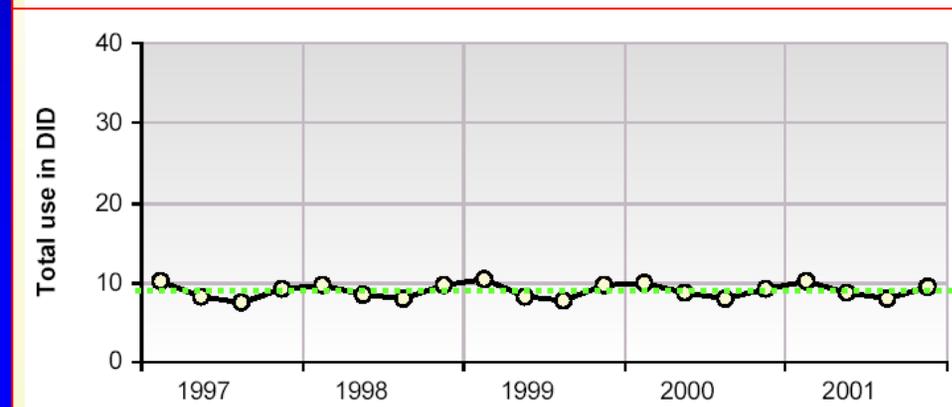
Comparisons



Belgium: temperate climate but large annual AB consumption and large seasonal variations



Finland: quite cold climate but medium annual AB consumption and modest seasonal variations



The Netherlands: more humidity but VERY low annual AB consumption and almost no seasonal variation

Et l'hôpital ? ... moins problématique mais ...

CONSUMPTION OF ANTIBIOTICS IN EUROPE

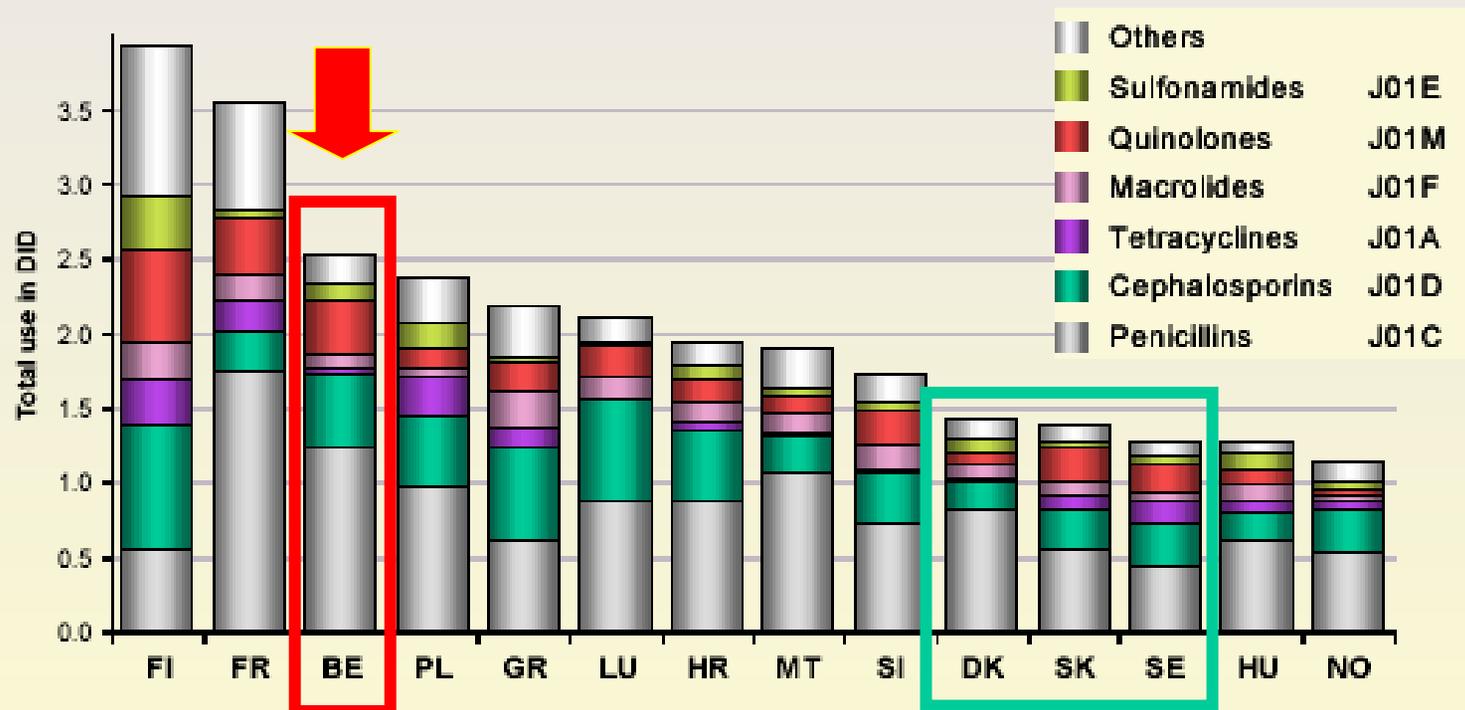
M. Ferech, M. Elseviers, R. Vander Stichele and H. Goossens

Results of the ESAC Retrospective Data Collection

The ESAC Management Team,
University of Antwerp, Belgium.



6. Total antibiotic use per country in hospital care in 2001



ISPOR 2003

Des contrastes...

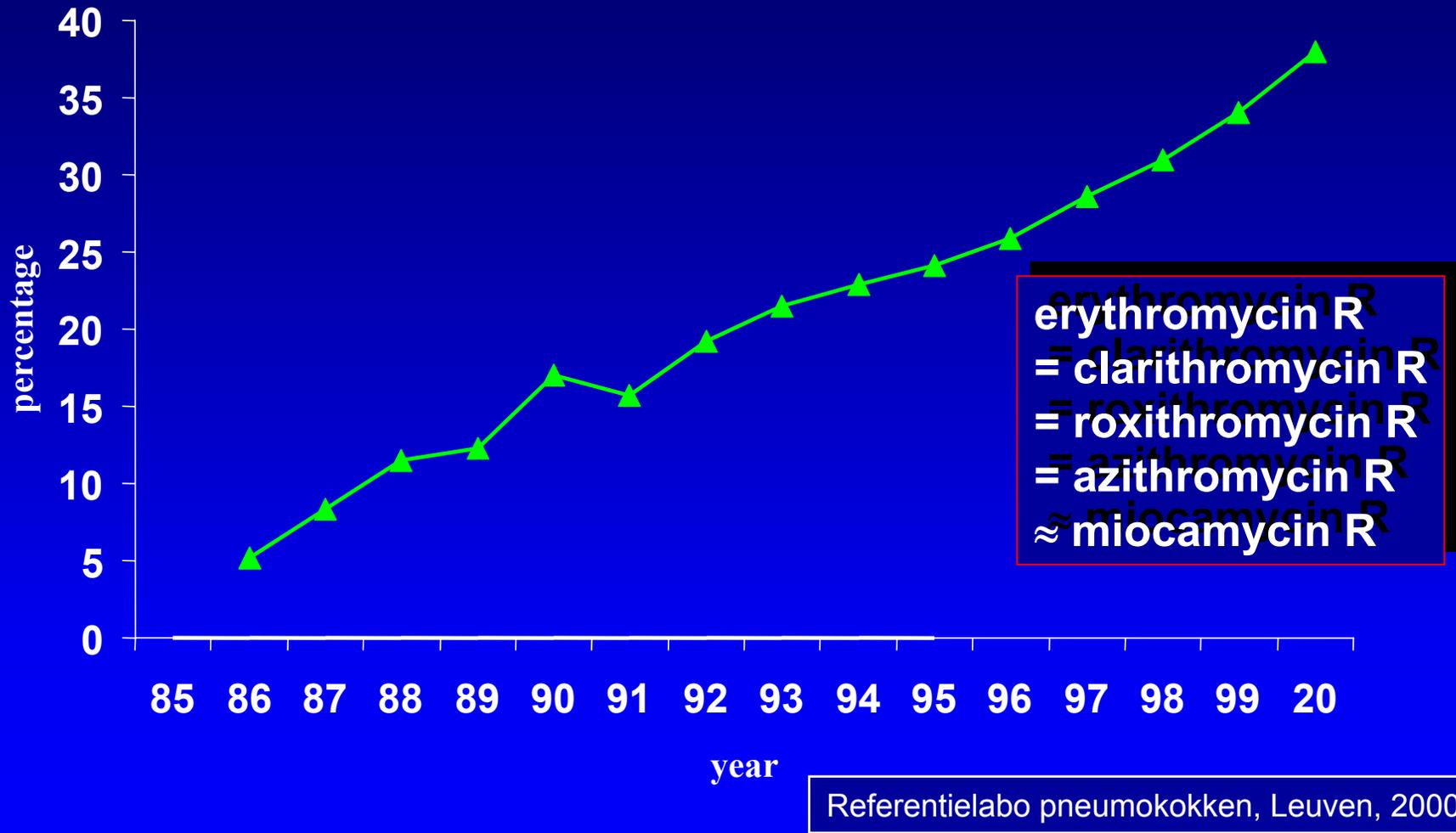
Une bonne médecine / pharmacie

- Recherche ...
- Enseignement ...
- Congrès et activités post-universitaires
- Expérience ...
- Guidelines ...

Mais des problèmes de gestion ...

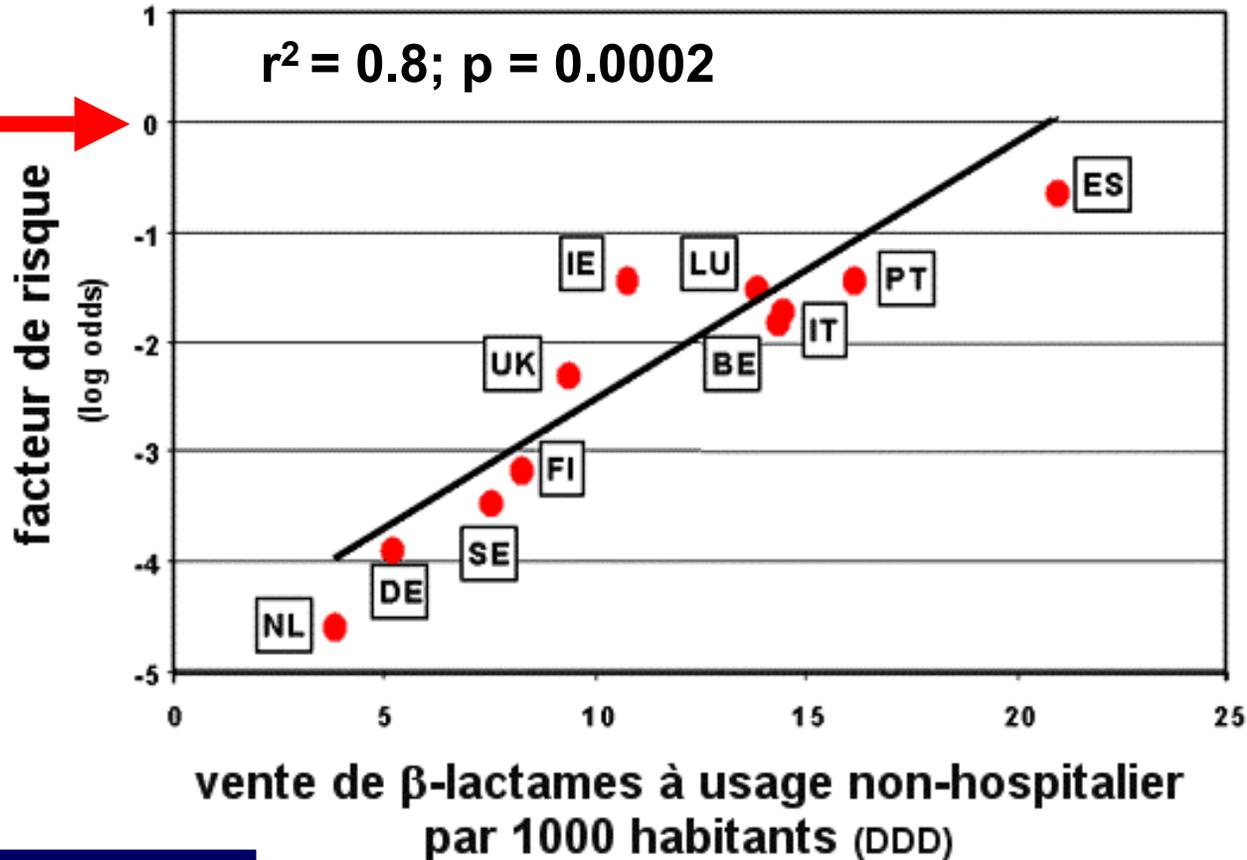
- Utilisation très (trop) large et de rationalité incertaine
- **Émergence de résistance** ←
- Coût médical et sociétal important

Evolution of *S. pneumoniae* resistance to macrolides in Belgium



Correlation entre les niveaux de risque de résistance des pneumocoques à la pénicilline et celui des ventes de cette classe d'antibiotiques (usage non hospitalier) entre les pays de l'U.E.

risque maximal
(100 % de résistance)



$\log \text{ odds} = \ln (R/[1-R])$
where R is the level of resistance
(in fraction of 1) in the country

Source: Bronzwaer SL et al. Emerg Infect Dis 2002 Mar;8(3):278-82

Des contrastes...

Une bonne médecine / pharmacie

- Recherche ...
- Enseignement ...
- Congrès et activités post-universitaires
- Expérience ...
- Guidelines ...

Mais des problèmes de gestion ...

- Utilisation très (trop) large et de rationalité incertaine
- Émergence de résistance
- **Coût médical et sociétal important**



Coût médical et sociétal important ...

- Présentation de l'INAMI
- Assurés Sociaux
- Organismes Assureurs
- Dispensateurs de soins
- Domaines spécifiques
- Voulez-vous en savoir plus?

Recherche : par dénomination du groupe thérapeutique

J01 - ANTIBACTERIENS A USAGE SYSTEMIQUE

Présentation de données :

Mensuelle Trimestrielle Semestrielle Annuelle

Variables à afficher :

- Montant net (dépenses de l'assurance)
- Quote part personnelle (tickets modérateurs payés par les patients)
- Montant brut (dépense total : montant net + quote part personnelle)
- Quantités (nombre de conditionnements)
- DDD (nombre de DDD)

annuler

chercher

Résultat de la recherche

ATC	ANNEE	Montant NET (euro)	Montant BRUT (euro)	DDD
J01	1997	170,032,996	221,947,798	94,463,188
J01	1998	177,223,534	230,688,351	98,219,846
J01	1999	174,407,643	226,353,811	97,188,366
J01	2000	168,925,030	218,452,664	94,463,866
J01	2001	151,857,166	197,294,756	90,128,992
J01	2002	145,863,914	190,960,008	92,010,672

env. 18 % du coût total des médicaments prescrits et remboursés en milieu non-hospitalier (pharmacies)

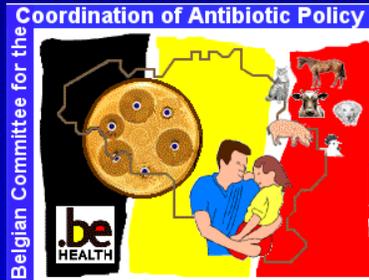
28.1 DDD par 1000 habitants et par jour



CHAQUE habitant se verrait prescrire et délivrer une dose journalière tous les 36 jours ...

Mais que (diable) fait le Ministère ?

- Participation au groupe de "Copenhague" sur la résistance aux antibiotiques



www.bapcoc.be

- **Commission de coordination de la politique antibiotique (BAPCOC)**



www.ua.ac.be/esac

- Soutien au programme Européen de surveillance de la consommation des antibiotiques

Qui est "BAPCOOC" ? ..

- Multidisciplinaire
 - Scientifiques + Représentants institutions
 - Expertise particulière dans les domaines de
 - la microbiologie,
 - la résistance aux AB,
 - la politique des antibiotiques, l'évaluation de la consommation des médicaments,
 - l'hygiène hospitalière
-
- 6 Groupes de travail
 - Médecine vétérinaire
 - Sensibilisation
 - Médecine ambulatoire
 - Médecine hospitalière
 - Résumé clinique minimal (RCM) / Résumé financier minimal (RFM)
 - Commission de remboursement des médicaments (CRM)

Quelles sont les principales réalisations de BAPCOOC (jusqu'au fin 2003) ?

1. Projets vétérinaires

- surveillance de résistance et d'usage
- standardisation (laboratoire)
- information (Folia...) et guidance

2. Sensibilisation du public → campagnes antibiotique

3. Médecine ambulatoire

- éditions de recommandations thérapeutiques

4. Médecine hospitalière

- projet pilote "groupes de gestion de l'antibiothérapie"
- éditions de recommandations thérapeutiques

5. Analyse de données → communications aux prescripteurs

6. Conférence européenne / Workshop européen

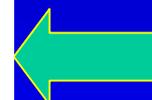
Ceci est-il suffisant ?

- La délivrance d'antibiotiques en pratique ambulatoire a BAISSE de façon constante en Belgique depuis 1999-2000
- Il y a une meilleure prise de conscience
 - au niveau du généraliste
 - au niveau de l'hôpital
- Y-a-t-il une baisse de la résistance ?

Baisse de la délivrance en ambulatoire (en DDD) * ...

Résultat de la recherche

ATC	ANNEE	Montant BRUT (euro)	Quantités	DDD
J01	1997	221,947,798	14,197,860	94,463,188
J01	1998	230,688,351	14,276,699	98,219,846
J01	1999	226,353,811	13,730,958	97,188,366
J01	2000	218,452,664	13,065,721	94,463,866
J01	2001	197,294,756	11,807,195	90,128,992
J01	2002	190,960,008	11,558,108	92,010,672



Commentaires:

- produits remboursés (donc prescrits)
- données confirmées par les évaluations IMS
- baisse de 6.3 % en DDD et de 17.2 % en valeur car augment. des doses réelles (sans chgt. de la DDD officielle) et impact des génériques

© INAMI-RIZIV 2002

[Clause de non-responsabilité](#)
[webmaster](#)

Prise de conscience des médecins généralistes

Résultat des enquêtes "post campagnes publiques"
auprès des généralistes (n=400)

Le contact avec vos patients et vos pratiques ont-ils changé ?

Les patients acceptent mieux
une prescription sans AB



J'ai prescrit moins d' AB



Les patients parlent eux-mêmes
de la résistance

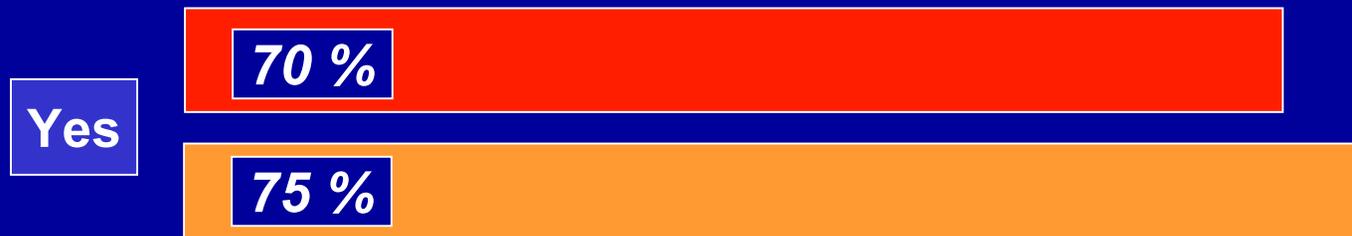


30 % des généralistes disent avoir changé leur pratique ...

Mais en veulent-ils encore ?

Would you buy this car again ?

Should the campaign be repeated next year ? ...



Bauraind et al., 2003, submitted



Au niveau hospitalier ...

- **Au niveau hospitalier**
 - les hôpitaux à GGA actif rapportent généralement une amélioration globale de la prescription
 - diminution des problèmes là où ils étaient importants,

Données de résistance ...

- Au **niveau communautaire**, probablement trop tôt pour pouvoir évaluer mais depuis 2000 et pour les pneumocoques
 - Stabilisation de la résistance des vis-à-vis des macrolides
 - disparition [?] des "full penicillin resistants"
- Au **niveau hospitalier**
 - les hôpitaux à GGA actif rapportent généralement une stabilisation et même une diminution des problèmes là où ils étaient importants,
 - et ceci en relation avec une diminution et/ou une rationalisation de la consommation

Et maintenant trois questions / problèmes pour le remboursement ...

- dossier des produits (vraiment) nouveaux
- les génériques ?
- réguler
 - au niveau du prescripteur ?
 - au niveau du producteur ?

Dossier ...

Présentation de la pathologie

Données épidémiologiques (*suite*):

- identification ainsi que la taille de la population-cible et de la population la plus susceptible de bénéficier de la spécialité, les facteurs de risque et les co-morbidités seront détaillés.
- facteurs pronostiques en fonction des différents stades de la maladie et des groupes à risque (facteurs de risque...)
- dans le cas des anti-infectieux, les sensibilités telles qu'observées en Belgique accompagneront les autres données épidémiologiques.



Instructions aux firmes pour la
soumission d'un dossier à la CRM

Conclusions potentielles ... *

- *Dans le contexte épidémiologique belge actuel, l'indication potentielle de la molécule est*
 - *celle des pneumonies extrahospitalières du groupe 1 (individu sans facteur de co-morbidité et ne devant pas être hospitalisé) qui implique à la fois les germes atypiques et le pneumocoque (dans la mesure où la sensibilité demeure ce qu'elle est aujourd'hui)*
 - *une position de deuxième rang dans le traitement des angines streptococciques.*
- *L'indication du traitement antibiotique d'une sinusite aiguë est très débattue, comme celui des AECB ; dans ces deux situations, un pourcentage élevé d'infections liées à *H. influenzae*, vis-à-vis duquel la molécule montre une activité seulement médiocre, ne la situe pas au premier plan thérapeutique.*

* résumé et adapté

Dossier (suite)

Informations factuelles sur le produit ...

Mécanisme d'action, place dans le groupe pharmacothérapeutique et posologie proposée

- bref exposé du mécanisme (moléculaire et/ou pharmacologique)
- posologie(s) recommandée(s) accompagnée(s) de leur(s) justification(s).
- données cinétiques susceptibles d'être prises en considération dans l'appréciation de la valeur thérapeutique

Instructions aux firmes pour la
soumission d'un dossier à la CRM

Conclusions potentielles ...

- *La molécule à 400 mg une fois par jour est aussi active que*
 - *la clarithromycine (500 mg bid, 7j), le céfuroxime axétil (500 mg bid; 10j., l'amoxi-clav (500 + 125 mg tid, 7 j.) ou l'azithromyine (500 mg j1 et 250 mg J2-5) pour les EBC, et ceci pour un traitement de 5 ou 10 j.*
 - *La clarithromycine (500 mg bid; 10 j.) ou l'amoxicilline (1 g tid, 10 j.) pour la pneumonie non hospitalière (10 jours de traitement)*
 - *le céfuroxime axétil (250 mg bid, 10 j.), l'amoxi-clav. (500 + 125 mg tid, 10 j.) of la trovafloxacine (200 mg od, 10 j.) pour la sinusite aiguë (7 à 10j.)*
- *Les propriétés pharmacocinétiques de la molécule pourraient permettre une moindre émergence de résistance*

Mais à mettre dans un cadre ...

sinusite aiguë ????

exacerbations de bronchite chronique ?

pneumonie
communautaire
non-grave
(groupes 1 et 2, et 3 si trait. oral possible;
groupe 3 si IV indispensable)

NON sauf justification claire, car

- résilience spontanée élevée
- meilleures alternatives (amoxy-clav.)

LA FIRME S'EST ENGAGÉE A NE PAS FAIRE DE PROMOTION POUR CETTE INDICATION

Peut-être, si

- origine bactérienne très probable **ET**
- situation sévère (gr. 1-2 Anthonissen / 2-3 GOLD) **ET**
- avantages confirmés (↘ nbr d'exacerb.)

OUI, si la sensibilité de *S. pneumoniae* demeure bonne et

- mauvaise tolérance aux β -lactames
- ou besoin de couvrir les atypiques

Et maintenant pour le remboursement ...

- améliorer le dossier des firmes une demande de remboursement pour un produits novateur ...
- **comment traiter le problème des génériques ?**
- Faut-il réguler
 - Au niveau du prescripteur ?
 - Au niveau du producteur ?

Les problèmes des génériques ... et un peu de wishfull thinking ...

Ce sont souvent des molécules anciennes pour lesquelles les sensibilités "ne sont plus ce qu'elles devraient être" vis-à-vis des organismes "actuels" dans les indications revendiquées...

→ Introduction d'une phrase "type"

De commissie vestigt de aandacht op het feit dat de gevoeligheid van de ziektekiemen die verantwoordelijk zijn voor de aandoeningen hernomen in de indicaties van het anti-infectieus middel, zeer verminderd kan zijn sinds de introductie op de markt van het referentieproduct, en dit mede door het gebruik hiervan. In het bijzonder kunnen er kruisresistenties bestaan door het gebruik van anti-infectieuze middelen van dezelfde klasse en soms ook van verschillende klassen. Bijgevolg is het mogelijk dat de doeltreffendheid van het anti-infectieus middel niet meer beantwoordt aan de gestelde eisen in functie van de geregistreerde indicaties.

Les problèmes des génériques ...et un peu de wishfull thinking ...

Parfois, l'expert interne repère des problèmes évidents de posologie (ou autre

→ et demande à la firme une explication ...

3.2.4. Dosage(s) et conditionnement(s)

Différents

X

Remarque:

La combinaison amoxicilline 250 mg (dose faible – risque d'incitation de résistance) /acide clavulanique 125 mg (dose élevée – risqsdue d'effets secondaires de type gastro-entérique) n'est pas disponible pour la spécialité de référence. La Commission souhaite obtenir de la firme une motivation rationnelle pour la combinaison présentée.

Mais nous sommes très largement impuissants car la loi n'autorise pas un refus de remboursement pour ce type de "problèmes" ... car la spécialité EST enregistrée ... (et souvent en procédure décentralisée, c.à.d. au niveau d'un autre pays de l'U.E.)

→ solution européennes au niveau de l'enregistrement ??

Et maintenant pour le remboursement ...

- améliorer le dossier des firmes une demande de remboursement pour un produits novateur ...
- comment traiter le problème des génériques ?
- **Faut-il réguler (chapitre IV ...)**
 - **Au niveau du prescripteur ?**
 - **Au niveau du producteur ?**

Régulation au niveau du prescripteur ?

1. Hors hôpital ?

- certainement **pas "à priori"** car
 - impossibilité de faire intervenir le médecin-conseil dans les délais nécessaires ...
 - et difficultés à obtenir les preuves qui seront demandées ...
- peut-être "à postériori" mais
 - PAS à propos d'un ou deux produits "ciblés"
 - mais en fonction bien d'une attitude générale vis-à-vis de l'antibiothérapie ... (profils ...)
- problème: quels critères appliquer ???
 - ❖ guidelines pas toujours mis à jour (produits nouveaux)
 - ❖ avons-nous toute la science nécessaire ?

Guidelines...

REUNION DE CONSENSUS

17 octobre 2000

L'usage adéquat des antibiotiques dans les infections aiguës oto-rhino-laryngologiques ou respiratoires inférieures

Institut National d'Assurance Maladie-Invalidité
Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments

Problème:

Aucune étude

- lévofloxacine / moxifloxacine
- télithromycine

n'a pu être prise en compte (pour le bien ou le mal de ces molécules)

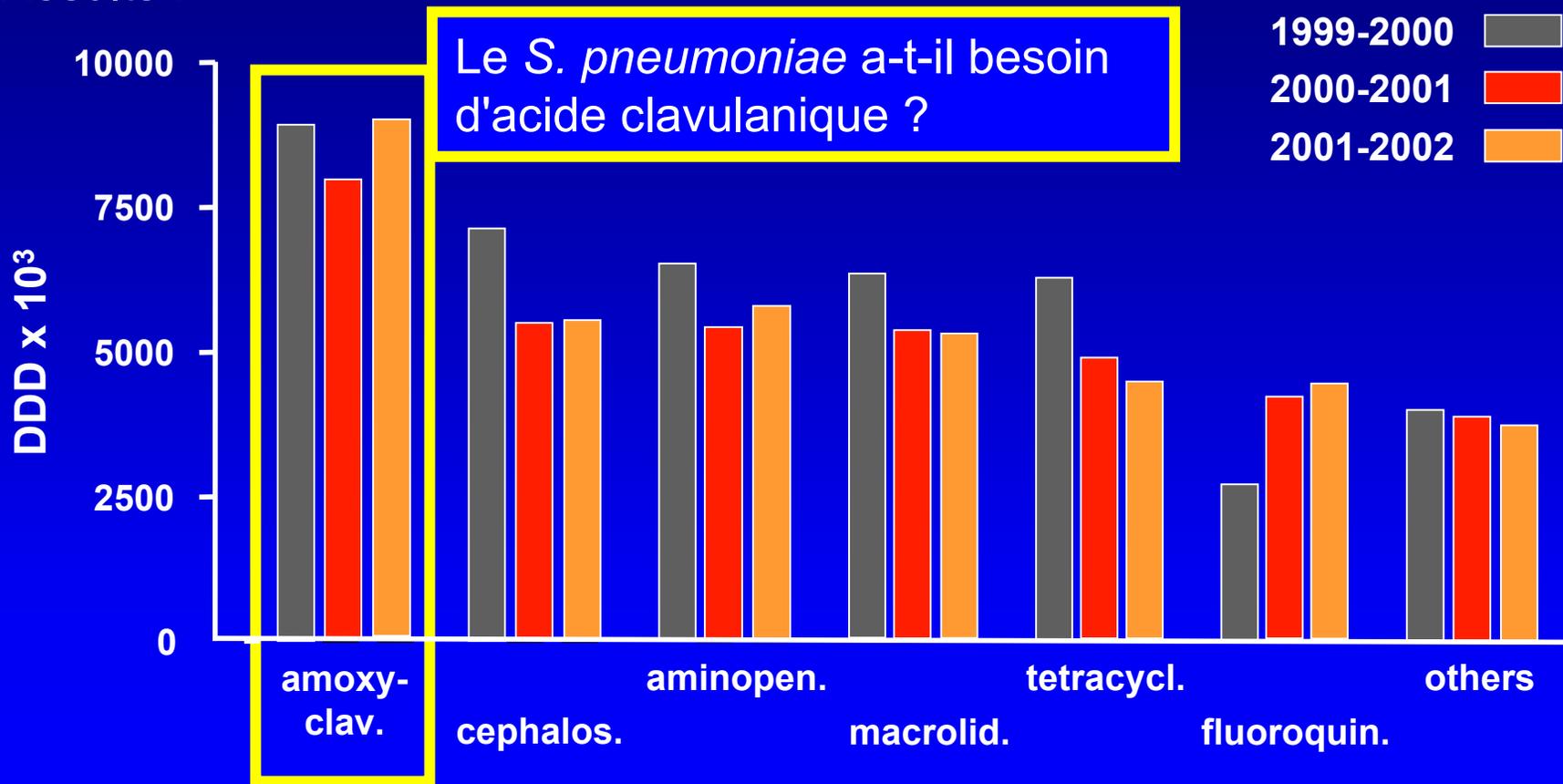
car celles-ci sont postérieures à la date de clôture des analyses bibliographiques

(fin 1999, pour des études réalisées pour la plupart avant 1997)

Avons-nous toute la science nécessaire ...

Répartition des ventes d'antibiotiques non-hospitaliers pendant des périodes comparables en 1999-2000, 2000-2001 et 2001-2002

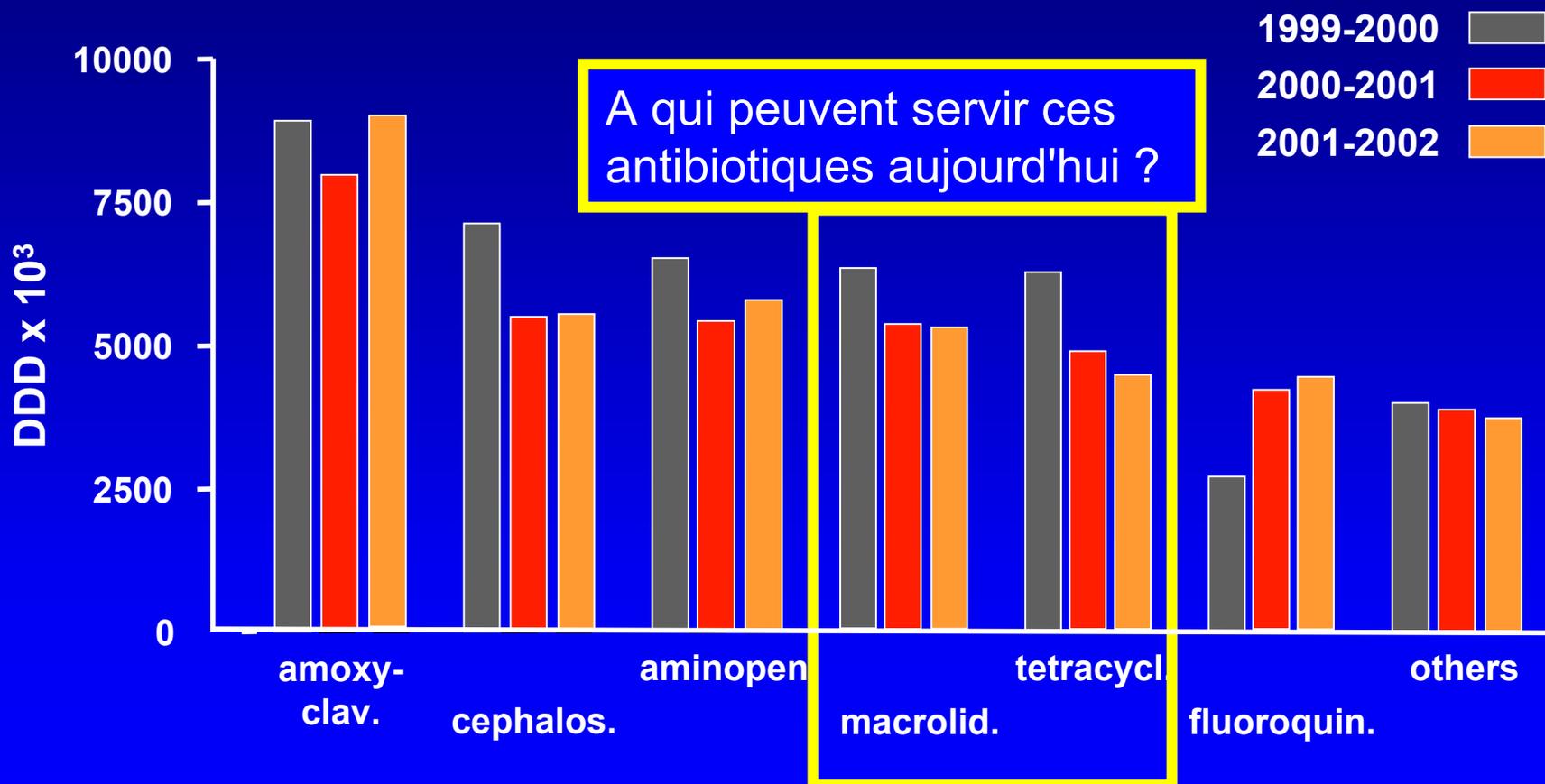
Results :



Avons-nous toute la science nécessaire ...

Répartition des ventes d'antibiotiques non-hospitaliers pendant des périodes comparables en 1999-2000, 2000-2001 et 2001-2002

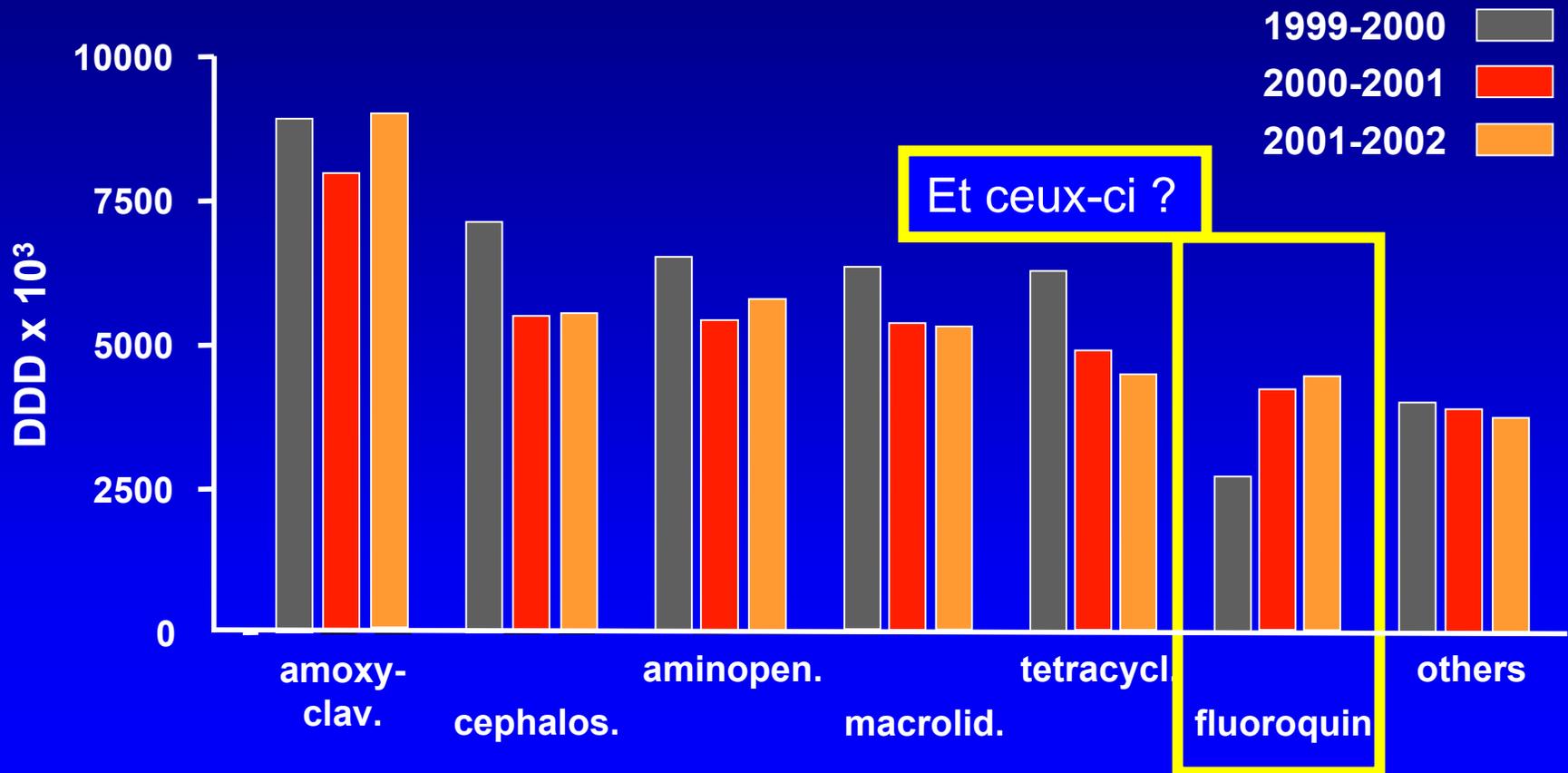
Results :



Avons-nous toute la science nécessaire ...

Répartition des ventes d'antibiotiques non-hospitaliers pendant des périodes comparables en 1999-2000, 2000-2001 et 2001-2002

Results :



Régulation au niveau du prescripteur ?

2. à l'hôpital : **NON** en principe car

- la mise en place (rapide et effective...) des **GGA** doit améliorer la situation au niveau global
- le remboursement des **mesures de CMI** (et autres méthodes d'évaluation objectives) pourrait apporter beaucoup au niveau du laboratoire ...
- la reconnaissance (rapide) de la **spécialisation d'infectiologue** devrait améliorer la situation au niveau du patient
- et surtout, l'INAMI ne peut pas être Harrison, Mandell, Goodman & Gillman, Shorderet, Di Piro ... (et j'en passe...)

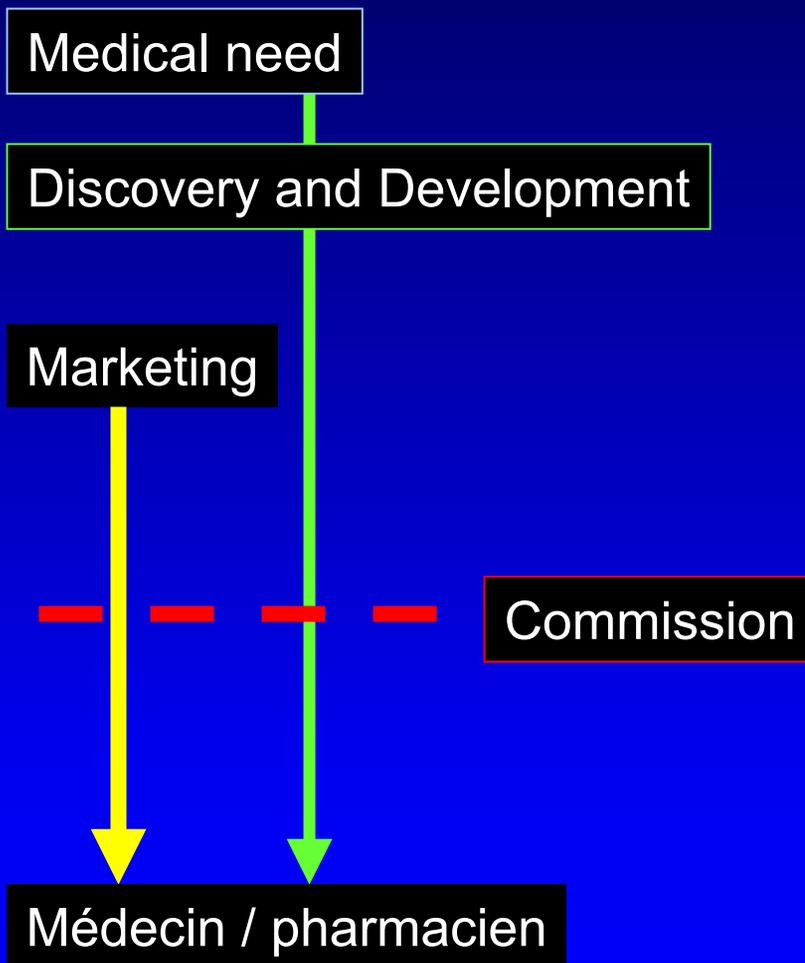
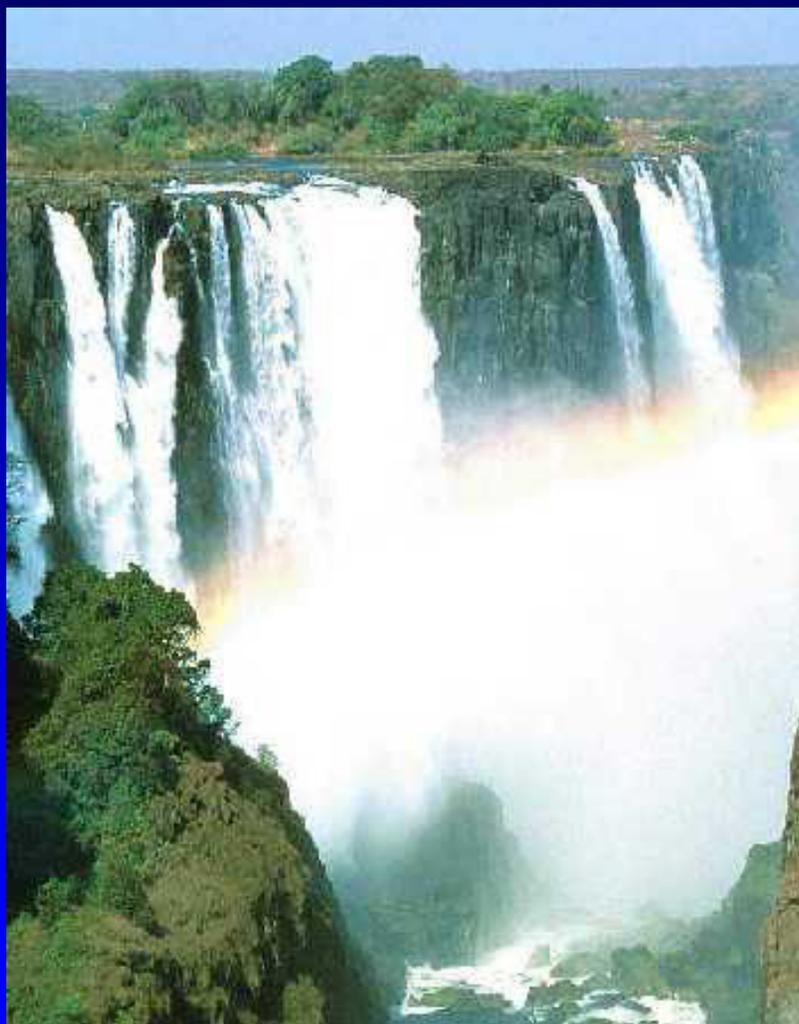
pour information, la FDA emploie 700 médecins pour analyser un nombre de médicaments annuel ... qui n'est pas très supérieur à celui que voit passer l'INAMI...)

Régulation au niveau du prescripteur ?

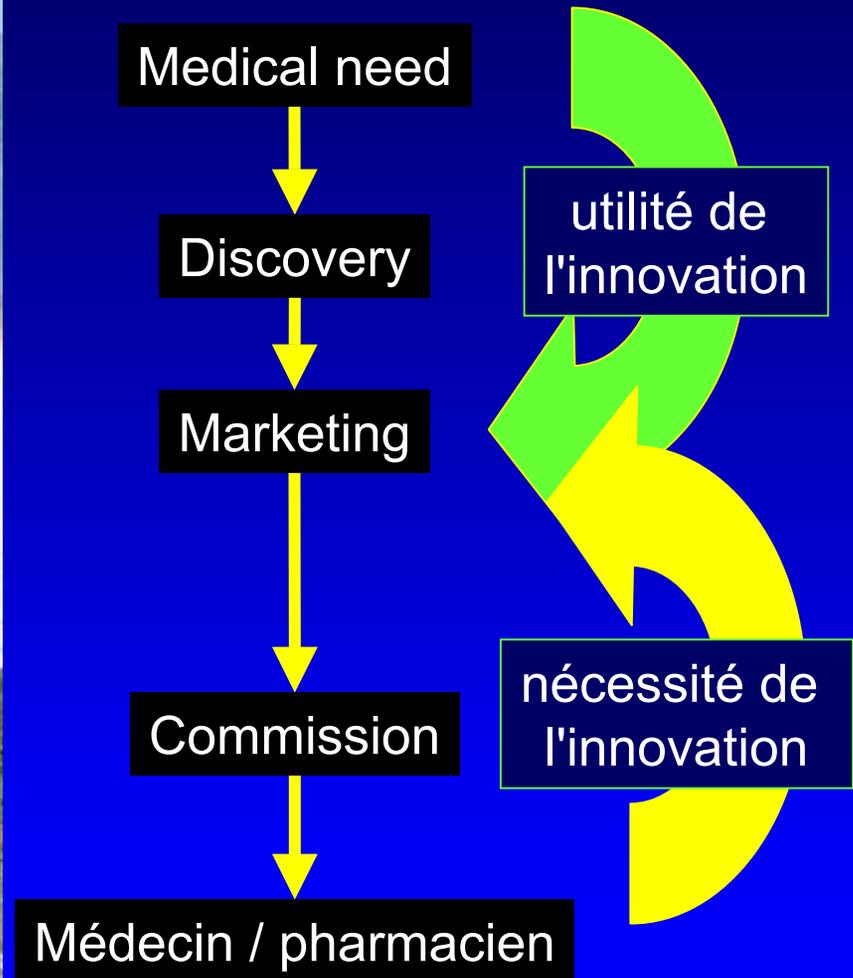
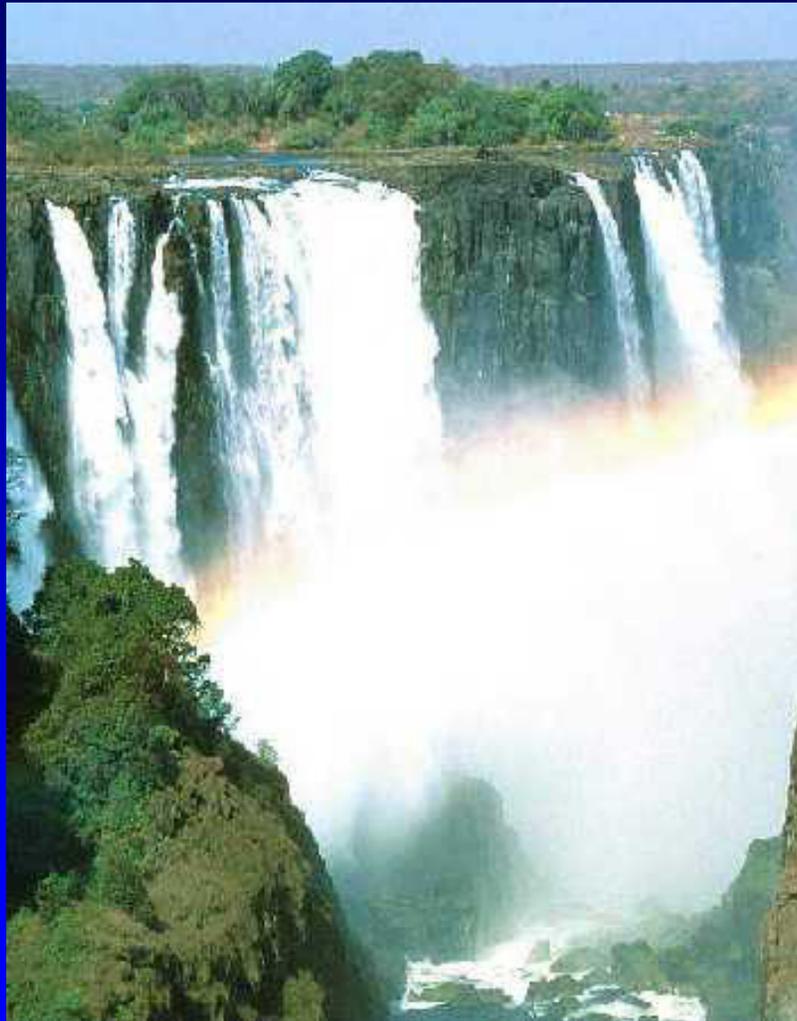
2. à l'hôpital : peut-être

- *pour de rares produits spécifiques pour lesquels les autorités pourraient craindre des dérapages importants (firme essayant de faire payer le développement de son produit ...)*
- *ou en cas de risques peu perceptibles par le clinicien à court terme (dossier toxicologique ou de résistance cryptique ou "à trous")...*
- *en cas de refus d'accord prix-volume pour des produits chers ou à posologie (et dès lors à coût sociétal) mal définissable...*

Mais si nous essayions plutôt de remonter à la source



Et ensuite de re-créer les liens corrects



Vers une solution structurelle ...

- Définir avec les intervenants le besoin médical réel
 - **connaître l'épidémiologie réelle**
 - **et savoir (être capable de) se parler**
 - **pouvoir dire ce que l'on peut offrir ... et se payer ...**
- Fixer les limites globales de commercialisation raisonnables
 - **prendre des décisions rationnelles**
 - **chaque partie sait où et comment évoluer**
- Ne pas chercher des puces ou à réglementer mais veiller à faire respecter les accords globaux
 - **accords prix / volumes bien conçus**

Des points de rencontre ...

Une bonne médecine / pharmacie

- Recherche ...
- Enseignement ...
- Congrès et activités post-universitaires
- Expérience ...
- Guidelines ...

Des bonnes solutions

...

- Découvrir ce dont nous avons vraiment besoin
- Le mettre à la disposition des médecins dans un cadre fixé de façon globale mais rationnelle
- Obtenir le prix nécessaire afin de ne pas courir à contourner les règles acceptées...

Et nous nous éviterions beaucoup de travail (inutile) ...



Sans nier les difficultés...



Et nous sommes prêts à répondre ...



même aux objections ...