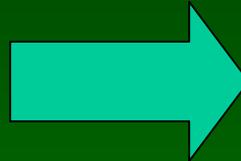


Et si vous inventiez un médicament non-remboursé ?



Paul M. Tulkens
Université catholique de Louvain
<http://www.facm.ucl.ac.be>
Membre (votant) de la
Commission de Remboursement des Médicaments
<http://www.inami.be>

What is a drug ???

- A drug is a compound that injected to an animal gives rise to a publication ...



I foresee a brilliant future for you ... in the University ...

What is really a drug ???

- A chemical entity ...
- Tested painstakingly in vitro, in animals, etc...
- Having demonstrated curative properties in clinical trials
- Devoid of unacceptable side effects given the target population
- Administered to patients to heal their diseases in real life
- Providing sufficient money back to sustain those who discovered, tested, distributed, marketed it ... and to pay taxes on all these activities ...
- Paving the way and securing resources for a better one ...

The scientific path from discovery to pharmacy

Academic research



Industrial Research



Product that can be distributed ...

Br J Pharmacol. 1994 Nov;113(3):1008-14.

[Related Articles, Link](#)

Induction of cyclo-oxygenase-2 by cytokines in human pulmonary epithelial cells: regulation by dexamethasone.

Mitchell JA, Belvisi MG, Akarasereenont P, Robbins RA, Kwon OJ, Croxtall J, Barnes PJ, Vane JR.

[Penning TD](#), [Talley JJ](#), [Bertenshaw SR](#), [Carter JS](#), [Collins PW](#), [Docter S](#), [Graneto MJ](#), [Lee LF](#), [Malecha JW](#), [Miyashiro JM](#), [Rogers RS](#), [Rogier DJ](#), [Yu SS](#), [AndersonGD](#), [Burton EG](#), [Cogburn JN](#), [Gregory SA](#), [Koboldt CM](#), [Perkins WE](#), [Seibert K](#), [Veenhuizen AW](#), [Zhang YY](#), [Isakson PC](#).

[Related Articles, Links](#)

Synthesis and biological evaluation of the 1,5-diarylpyrazole class of cyclooxygenase-2 inhibitors: identification of

4-[5-(4-methylphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide (SC-58635, celecoxib).

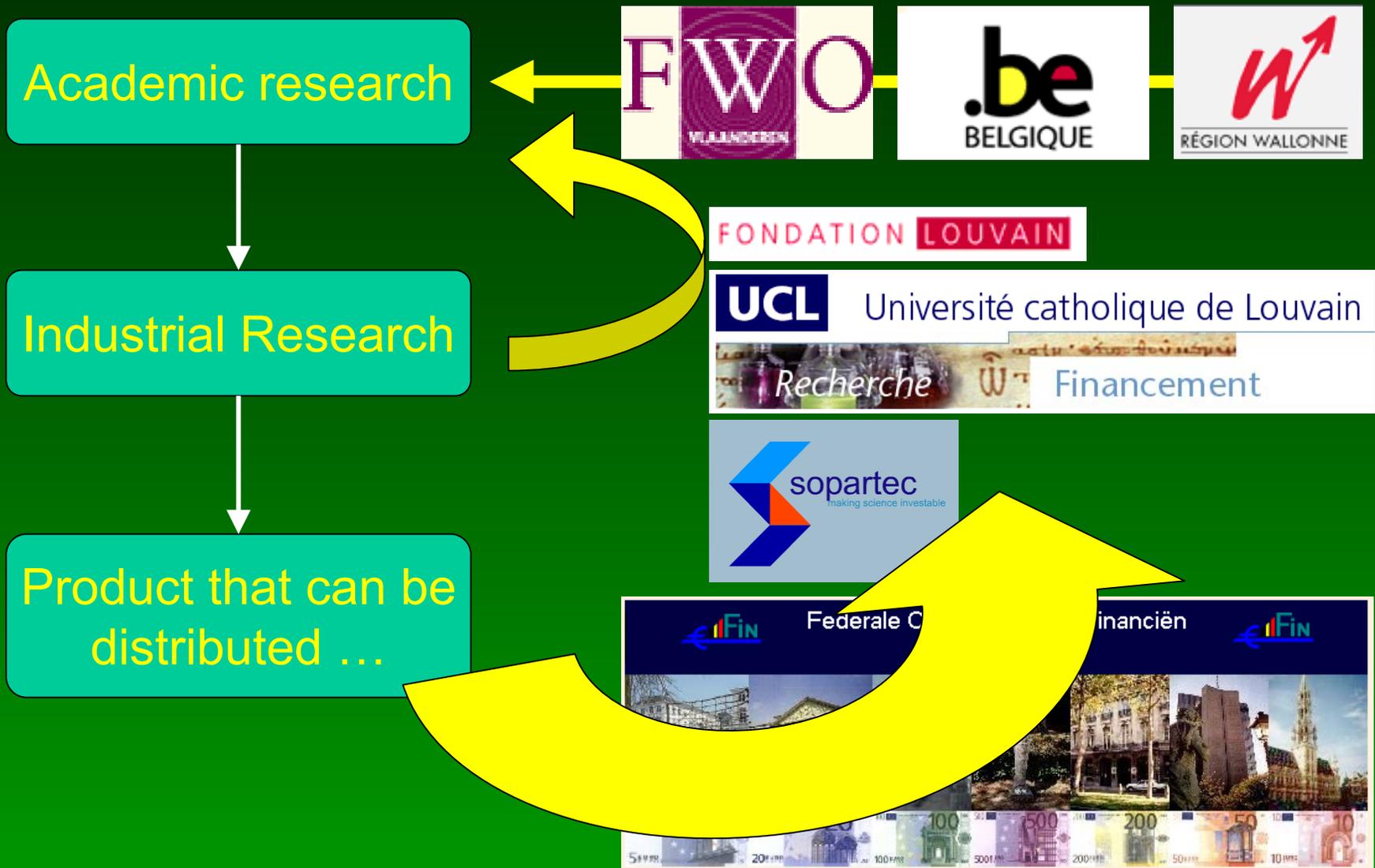
J Med Chem. 1997 Apr 25;40(9):1347-65.

PMID: 9135032 [PubMed - indexed for MEDLINE]



Belgique	Pharmacia S.A. Rijksweg 12 B-2870 Puurs Belgique	Celebrex	100 mg	Gélule	Voie orale
----------	---	----------	--------	--------	------------

And the money flow pharmacy to discovery...



Quelques idées de budget pour fonctionner...

- 1 chercheur, son technicien et son fonctionnement

100,000 euros



- Une société vraiment "belge"

490,000,000 euros



- Une société "européenne"

4,880,000,000 euros



Bayer HealthCare

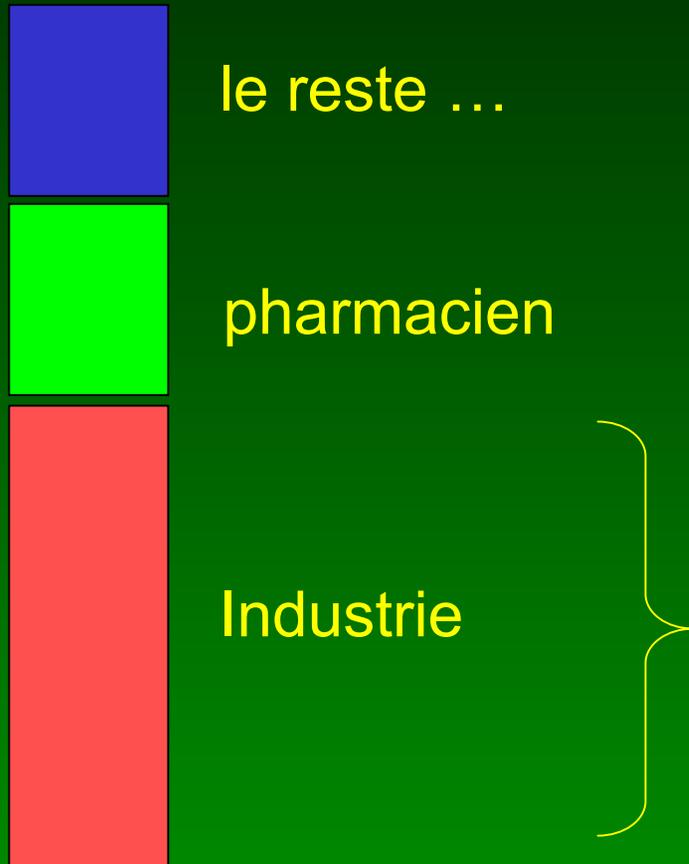
Contact | Search | Sitemap | Deutsch

- Une société internationale

> 16,000,000,000 euros



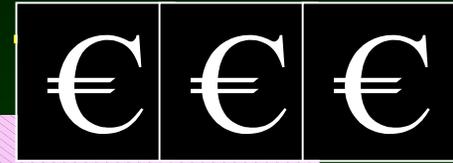
Quel est le prix d'un médicament ?



A combien
puis-je le
vendre ?



Une approche vers le prix .



nouveauté / originalité
(ou perçue comme telle)



antihypertenseur banal

anticancéreux non-toxique
et universel

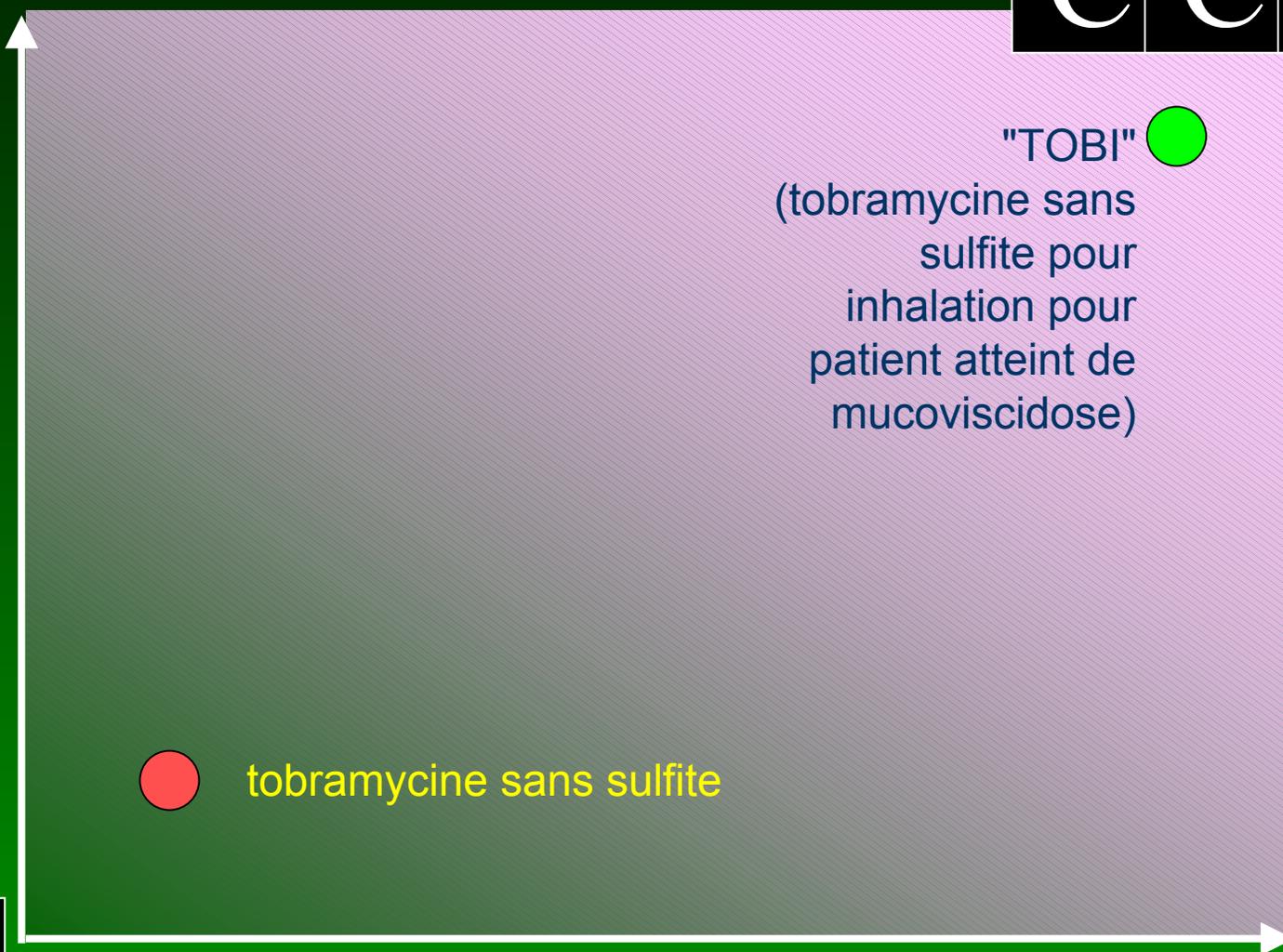


besoin thérapeutique (ou perçue comme tel)

Créer le prix ...



nouveauté / originalité
(ou perçue comme telle)

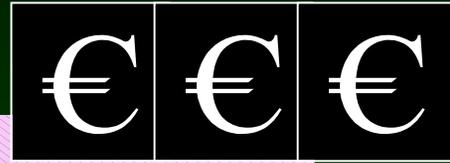


tobramycine sans sulfite

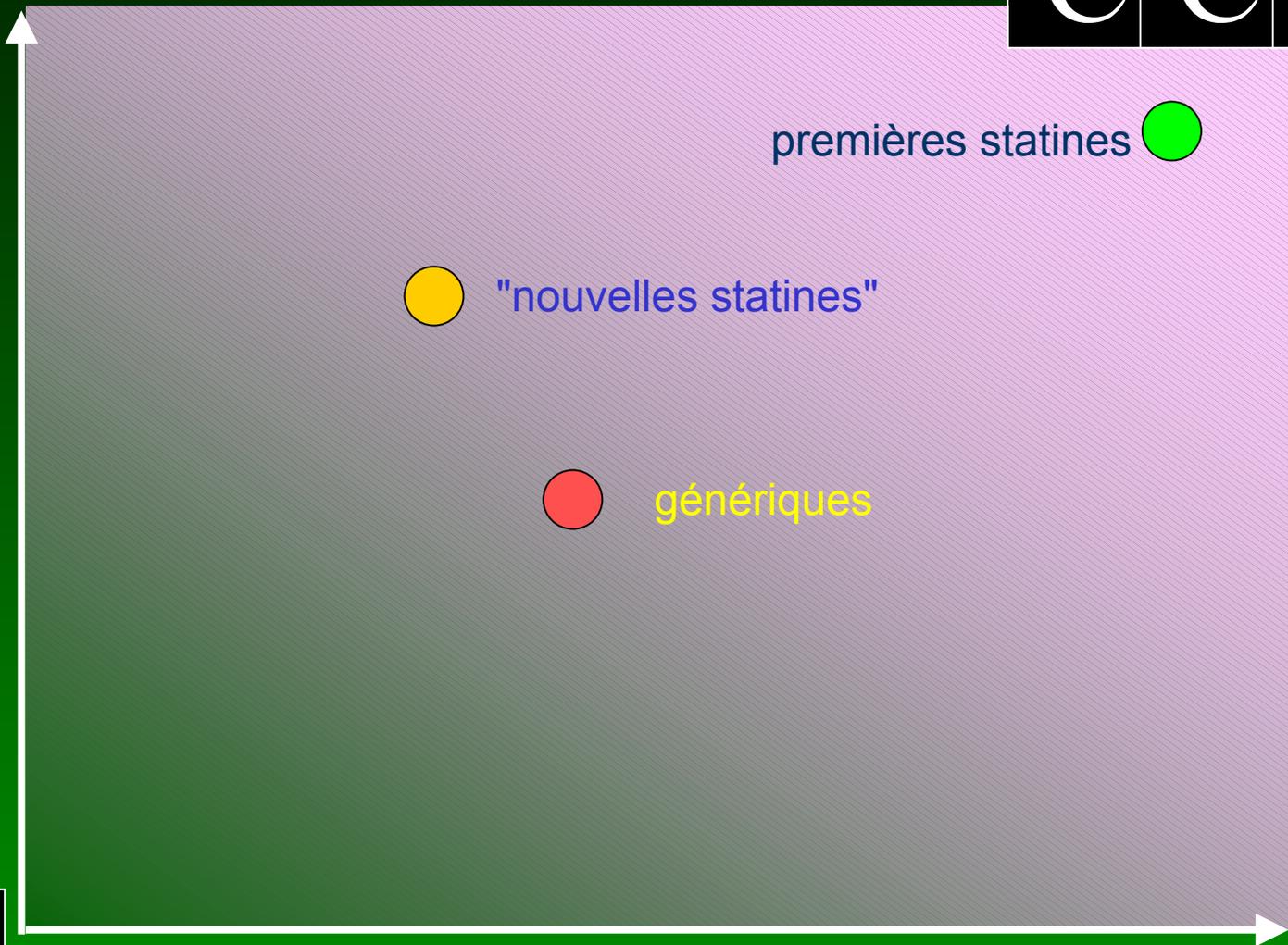
"TOBI"
(tobramycine sans sulfite pour inhalation pour patient atteint de mucoviscidose)

besoin thérapeutique (ou perçue comme tel)

Créer le prix ...



nouveauté / originalité
(ou perçue comme telle)

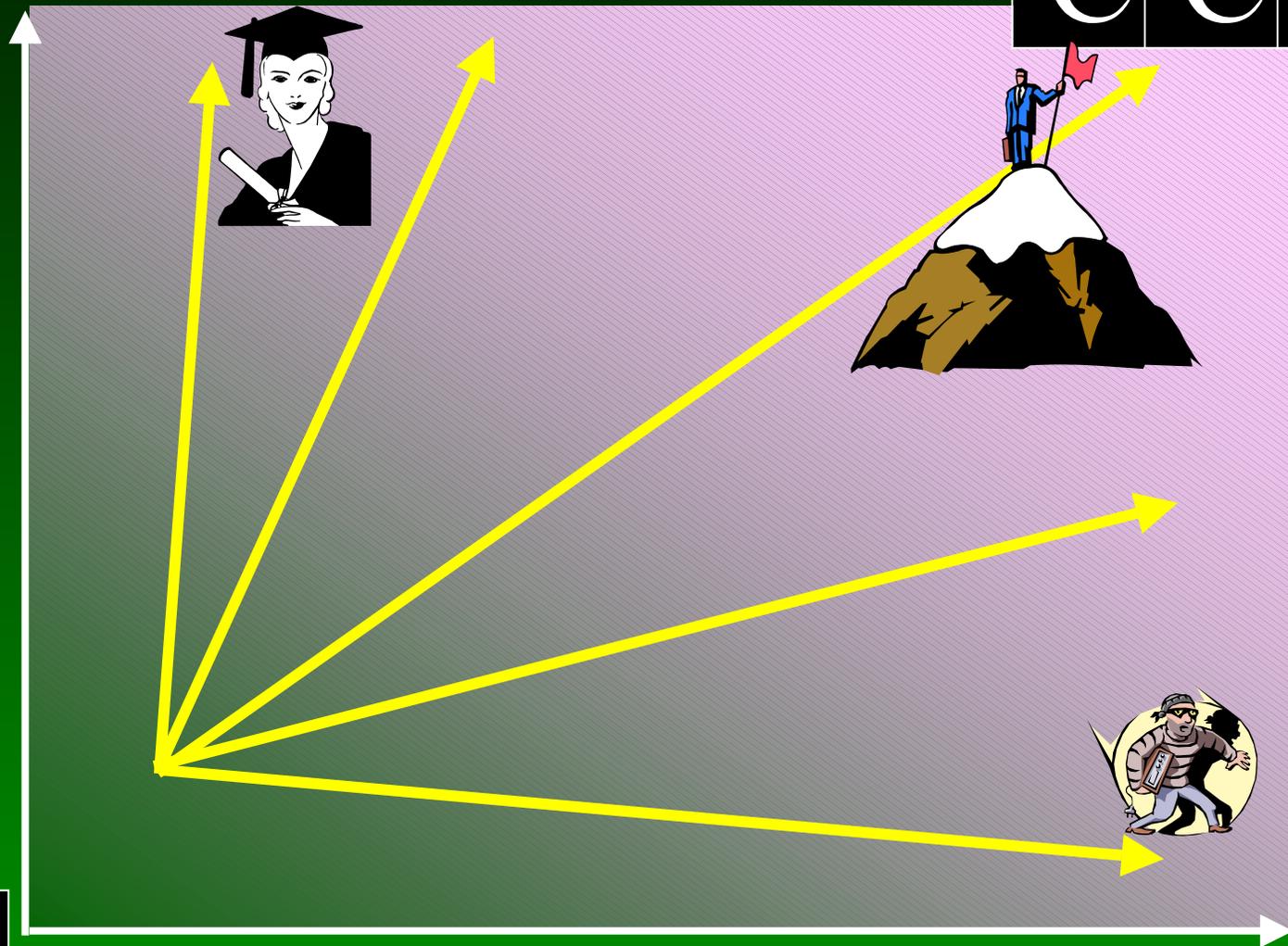


besoin thérapeutique (ou perçu comme tel)

Créer le prix ...



nouveauté / originalité
(ou perçue comme telle)



besoin thérapeutique (ou perçue comme tel)

Stratégie correcte (pour l'entreprise) ...

1. Définir le besoin
2. Définir la faisabilité
3. Définir le prix qui sera acceptable
4. Définir l'effort de recherche à consentir
5. Lancer le programme
6. Arrêter si les points 1 à 3 ne sont plus rencontrés...
7. Espérer ... et bien présenter ses affaires...

Mais qui achète ?



"Free market"

Prix "sous contrôle"

- Private insurance Schemes
- Health Care Organizations
- Medicaid / Medicare
- ...

- Négociations au niveau
- national
 - sous contrôle des organismes payeurs

Prix publics élevés

Prix publics bas

Quel est le budget de l'acheteur belge ?

Bruxelles, le 24 septembre 2004

Conférence de Presse de Rudy DEMOTTE, Ministre des Affaires sociales et de la Santé publique

Le budget de l'Assurance maladie 2005

Une politique de soins dictée par un objectif de santé publique

- **Le budget des spécialités pharmaceutiques** sera fixé à **3.071.185 milliers €**, ce qui représente une augmentation de 11,77% vis-à-vis du budget de 2004 et de 4.07% vis-à-vis des estimations revues pour 2004, afin de fixer un budget réaliste pour ce secteur.

**= 300 euros
par habitant**

A quoi dépense-t-on (en 2001)? ...

1er niveau ATC	Groupe anatomique principal	Montant brut (milliers EURO)	%
A	TRACTUS GASTRO-INTESTINAL ET METABOLISME	245.299	11,0%
B	SANG ET SYSTEME HEMATOPOIETIQUE	74.647	3,3%
C	SYSTEME CARDIOVASCULAIRE	648.998	29,1%
D	PREPARATIONS DERMATOLOGIQUES	38.582	1,7%
G	SYSTEME URO-GENITAL ET HORMONES SEXUELLES	94.338	4,2%
H	HORMONES SYSTEMIQUES, SAUF LES HORMONES SEXUELLES	58.482	2,6%
J	ANTIINFECTIEUX A USAGE SYSTEMIQUE	272.444	12,2%
L	CYTOSTATIQUES, AGENTS IMMUNOMODULATEURS	122.057	5,5%
M	SYSTEME SQUELETTIQUE ET MUSCULAIRE	109.312	4,9%
N	SYSTEME NERVEUX CENTRAL	322.892	14,5%
P	ANTIPARASITAIRES	576	0,0%
R	SYSTEME RESPIRATOIRE	214.209	9,6%
S	ORGANES SENSORIELS	25.100	1,1%
V	DIVERS	4.629	0,2%
TOTAL		2.231.565	100,0%

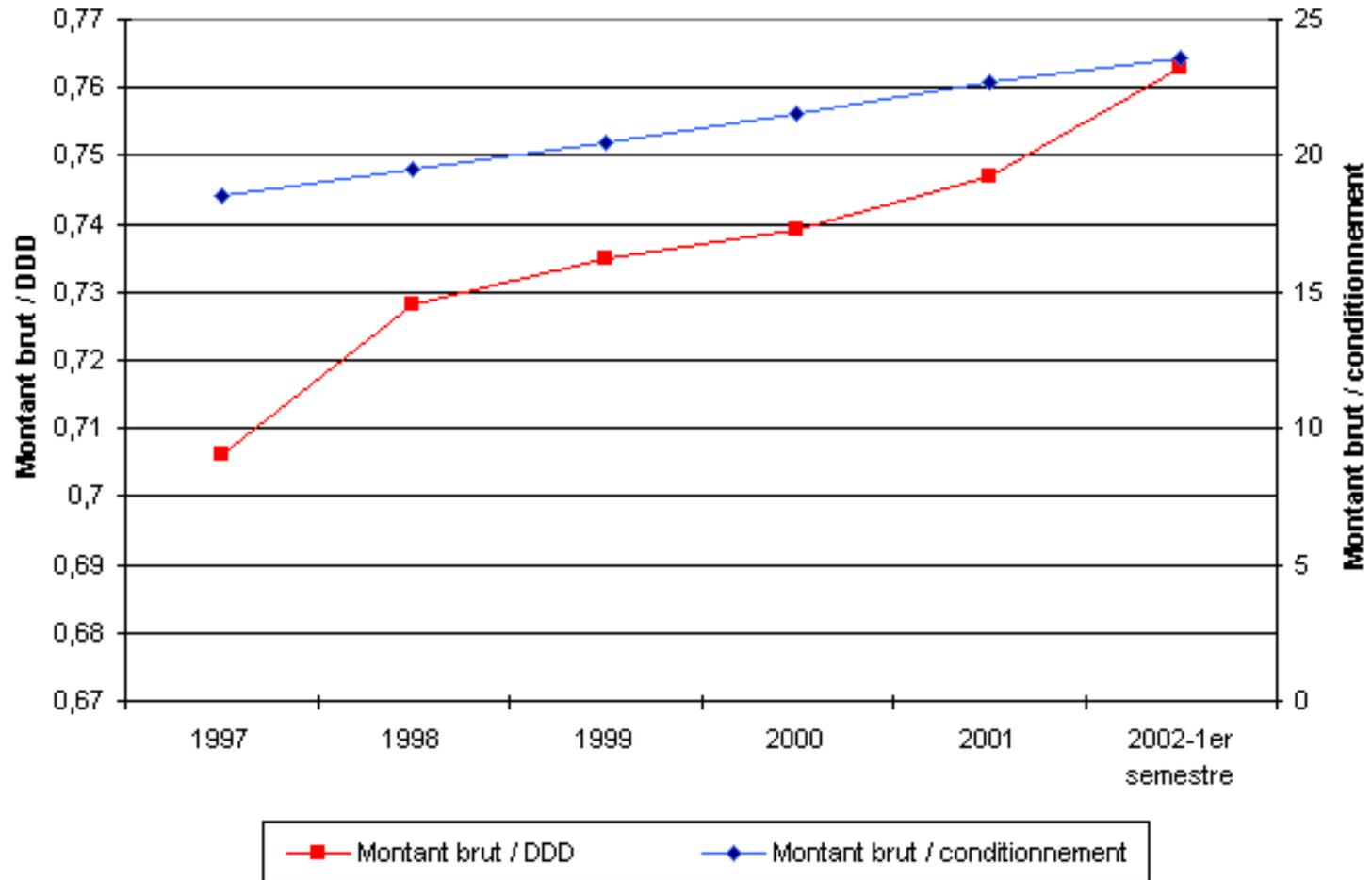
Quels sont les gros postes ? ...

TOP 25 des principes actifs selon les montants nets 2002

Rang	ATC	Principe actif	Montant net	DDD	Rang DDD	Rang montant net 1997	Taux de croissance annuel moyen montant net 1997-2002
1	C10AA05	ATORVASTATINE	75.247.647	110.725.040	1	absent	-
2	A02BC01	OMEPRAZOLE	50.802.810	33.139.219	19	1	0,0%
3	C10AA01	SIMVASTATINE	45.248.517	54.334.042	8	3	9,9%
4	C08CA01	AMLODIPINE	39.965.767	63.072.717	5	4	9,1%
5	R03AK06	SALMETEROL AVEC AUTRES SUBST. POUR AFFECTIONS RESP. OBSTRUCTIVES	34.909.494	21.917.623	33	absent	-
6	C10AA03	PRAVASTATINE	34.722.250	41.796.934	11	39	30,8%
7	N06AB04	CITALOPRAM	33.069.353	37.365.545	16	16	15,6%
8	N06AB05	PAROXETINE	29.618.786	29.608.544	22	14	13,0%
9	C01DX12	MOLSIDOMINE	28.446.450	86.698.809	3	8	7,6%
10	J01CR02	AMOXICILLINE ET INHIBITEURS D'ENZYME	28.135.438	21.326.048	36	2	-4,4%

Comment évolue le budget...

Evolution 1997-2002 du coût moyen des spécialités pharmaceutiques



Procédure et principe de remboursement en Belgique

Principe général

- Seules les **indications enregistrées officiellement** de la notice scientifique d'une spécialité pharmaceutique entrent éventuellement en ligne de compte pour le remboursement par l'assurance maladie.
- Ces indications doivent, au terme de la demande et de la discussion au sein de la Commission des médicaments du SPF Santé publique, officiellement être approuvées par le Ministre de la Santé publique. La firme pharmaceutique doit ensuite avoir introduit une demande de remboursement de cette/ces indication(s) auprès de la Commission de remboursement des médicaments de l'INAMI. Sur base de la proposition de cette Commission, le Ministre des Affaires sociales prend une décision de remboursement ou de non-remboursement dans un délai de 180 jours.

Voir détails et renseignements complémentaires (officiels):

<http://www.inami.be/drug/fr/general-information/refunding/index.asp>

Exemples d'échecs ...

Ertapenème

- Une nouvelle "penème"
 - Administrable une fois par jour !!
 - Bien efficace dans les infections abdominales
 - Sans effet sur *P. aeruginosa* (+ / -)
 - Mais à 45 euros
- "besoin considéré comme faible car existence d'une alternative (ceftriaxone + metronidazole) moins chère (28 euros) ...

Exemples d'échecs ...

Roziglitazone en monothérapie

Avandia Home

Avandia Advantages

How Avandia Works

Avandia Patient Information

Join I Can™

Questions for Your Doctor

Are you already
taking Avandia?

Our FREE I Can™ program
can help you be
stronger than diabetes.

▶ Join Now

Avandia advantages

Avandia is one product in a class of prescription drugs called thiazolidinediones (thigh-a-zol-a-deen-die-owns) or TZDs. It is used to treat type 2 diabetes by helping the body use the insulin that it already makes more efficiently. Avandia does not cause your body to make more insulin. Avandia is available as pills that can be taken either once or twice a day to help improve blood sugar levels.

Avandia advantages for you

Taking Avandia as prescribed by your doctor, could help you:

- ◆ Lower your body's insulin resistance
- ◆ Get your A1c level closer to your doctor's recommended levels
- ◆ Maintain consistent blood sugar control
- ◆ Reduce the risk of low blood sugar (hypoglycemia)



Is Avandia
right for you?

Ask your doctor or call
1-800-Avandia.

Rosiglitazone...

CLINICAL PHARMACOLOGY

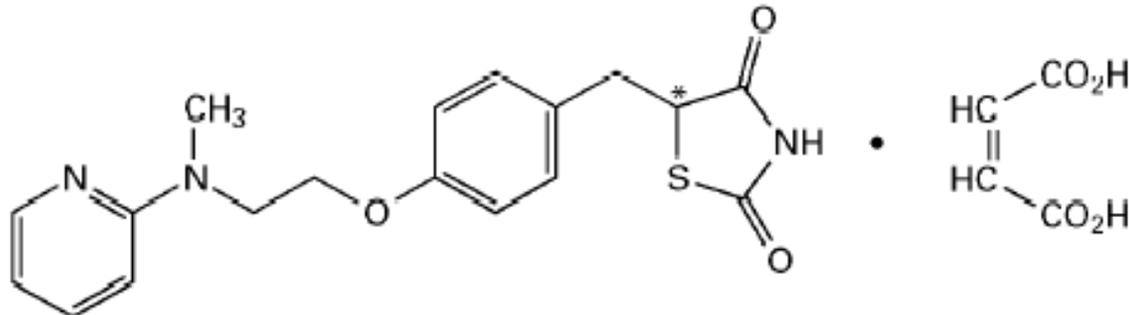
Mechanism of Action: Rosiglitazone, a member of the thiazolidinedione class of antidiabetic agents, improves glycemic control by improving insulin sensitivity. Rosiglitazone is a highly selective and potent agonist for the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma (PPAR γ). In humans, PPAR receptors are found in key target tissues for insulin action such as adipose tissue, skeletal muscle, and liver. Activation of PPAR γ nuclear receptors regulates the transcription of insulin-responsive genes involved in the control of glucose production, transport, and utilization. In addition, PPAR γ -responsive genes also participate in the regulation of fatty acid metabolism.

Rosiglitazone...

AVANDIA (rosiglitazone maleate) is an oral antidiabetic agent which acts primarily by increasing insulin sensitivity. AVANDIA is used in the management of type 2 diabetes mellitus (also known as non-insulin-dependent diabetes mellitus [NIDDM] or adult-onset diabetes). AVANDIA improves glycemic control while reducing circulating insulin levels.

Pharmacological studies in animal models indicate that rosiglitazone improves sensitivity to insulin in muscle and adipose tissue and inhibits hepatic gluconeogenesis. Rosiglitazone maleate is not chemically or functionally related to the sulfonylureas, the biguanides, or the alpha-glucosidase inhibitors.

Chemically, rosiglitazone maleate is (\pm)-5-[[4-[2-(methyl-2-pyridinylamino)ethoxy]phenyl]methyl]-2,4-thiazolidinedione, (*Z*)-2-butenedioate (1:1) with a molecular weight of 473.52 (357.44 free base). The molecule has a single chiral center and is present as a racemate. Due to rapid interconversion, the enantiomers are functionally indistinguishable. The structural formula of rosiglitazone maleate is:



Roziglitazone: situation actuelle ...

L'effet hypoglycémiant des glitazones (synonyme thiazolidinediones) est du à une diminution de la résistance à l'insuline.

Choix thérapeutique

- Les glitazones peuvent être utilisées en association à la metformine ou à un sulfamidé hypoglycémiant en cas de contrôle insuffisant du diabète de type 2 par les hypoglycémiants plus classiques.

Mais ...

Diabetes Obes Metab. 2004 Jul;6(4):280-5.

[Related Articles, Links](#)



Thiazolidinedione therapy in the prevention/delay of type 2 diabetes in patients with impaired glucose tolerance and insulin resistance.

Durbin R.J.

The incidence (risk reduction) of diabetes after 3 years was 88.9% lower in the TZD group compared with the control group ($p < 0.001$). CONCLUSIONS: The TZDs, rosiglitazone and pioglitazone, were effective in reducing HbA(1c) and C-peptide levels in patients with IGT/IR. Progression of IR/IGT to T2DM appears to be significantly delayed or prevented with early TZD treatment.

Roziplitazone: situation actuelle ...

L'effet hypoglycémiant des glitazones (synonyme thiazolidinediones) est du à une diminution de la résistance à l'insuline.

Choix thérapeutique

- Les **glitazones** peuvent être utilisées en association à la **metformine** ou à un sulfamidé hypoglycémiant en cas de contrôle insuffisant du diabète de type 2 par les hypoglycémiants plus classiques.

1.96 euros /jr

0.14 euros /jr

Oui, mais ...

Des études ouvertes en long terme, des suivis d'études en monothérapie versus placebo et versus glibenclamide, ne sont pas détaillées dans le dossier. D'autres études (ADOPT, DREAM, RECORD) sont en cours. L'efficacité et la sécurité d'Avandia à long terme ne sont pas clairement démontrés actuellement. Il n'y a pas d'évidence que la rosiglitazone en monothérapie ait un effet bénéfique sur l'incidence de complications diabétiques et sur la qualité de vie de diabétique de type 2.

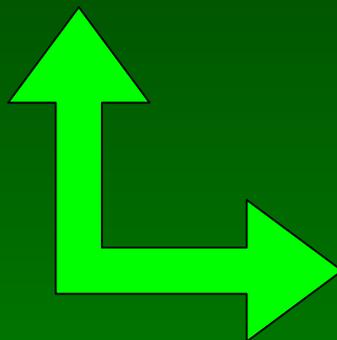
INAMI - Service des Soins de Santé
Avenue de Tervuren 211 B-1150 Bruxelles AVANDIA 4 mg comprimés pelliculés 1082.1

Roziglitazone: conséquences ...

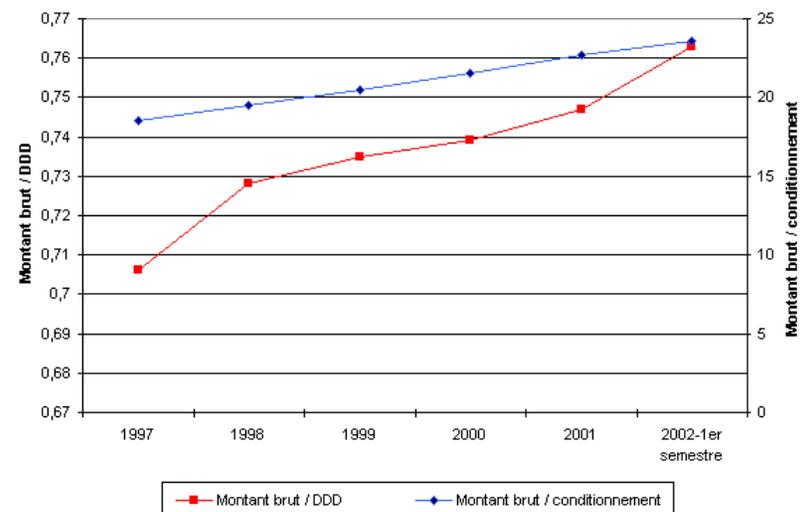
3. Proposition provisoire

PAS MODIFICATION DE LA LISTE :

PAS D'INSCRIPTION



Evolution 1997-2002 du coût moyen des spécialités pharmaceutiques



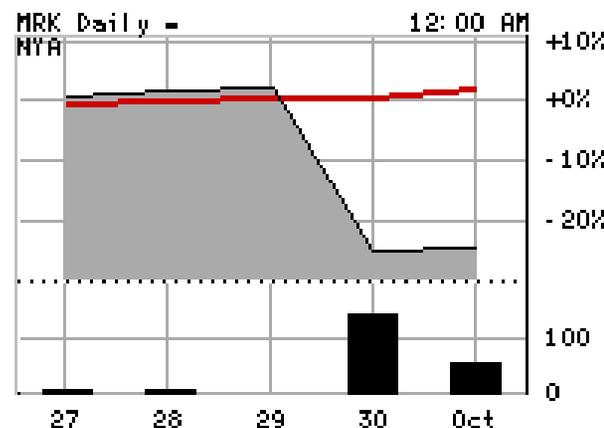
Mais il y a pire que de ne pas être remboursé...

Product News

Merck Announces Voluntary Worldwide Withdrawal of VIOXX®

WHITEHOUSE STATION, N.J., Sept. 30, 2004 - Merck & Co., Inc. today announced a voluntary worldwide withdrawal of VIOXX® (rofecoxib), its arthritis and acute pain medication. The company's decision, which is effective immediately, is based on new, three-year data from a prospective, randomized, placebo-controlled clinical trial, the APPROVe (Adenomatous Polyp Prevention on VIOXX) trial.

» [Investment Calculator](#)



© BigCharts.com

Symbol

MRK (Common Stock)

Time Frame

5 days (intraday)

Frequency

Daily

Compare To

New York SE

Submit

Reset