

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Soutenue publiquement le 16 janvier 2020

Par Mme Mathilde COULON

**Le respect des critères d'accessibilité à la liste en sus pour les médicaments ayant une ASMR III ou IV et l'impact sur l'accès au marché.
L'exemple de l'oncologie-hématologie.**

Membres du jury :

Présidente et directrice, conseillère de thèse :

Madame PERROY Anne-Catherine, professeur à la Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille ;

Assesseurs et membres extérieurs :

Monsieur PAUBEL Pascal, praticien hospitalier, professeur associé à l'Université Paris Descartes de Paris ;

Monsieur PERRIER Stanislas, accès au marché en immunologie, oncologie et hématologie chez Sanofi.



**Faculté de Pharmacie
de Lille**

du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

☎ 03.20.96.40.40 - ✉ : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>



Université de Lille

Président :	Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-président :	Damien CUNY
Vice-présidente Formation :	Lynne FRANJIÉ
Vice-président Recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président Relations Internationales :	François-Olivier SEYS
Directeur Général des Services :	Pierre-Marie ROBERT
Directrice Générale des Services Adjointe :	Marie-Dominique SAVINA

Faculté de Pharmacie

Doyen :	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-Doyen et Assesseur à la Recherche :	Patricia MELNYK
Assesseur aux Relations Internationales :	Philippe CHAVATTE
Assesseur à la Vie de la Faculté et aux Relations avec le Monde Professionnel :	Thomas MORGENROTH
Assesseur à la Pédagogie :	Benjamin BERTIN
Assesseur à la Scolarité :	Christophe BOCHU
Responsable des Services :	Cyrille PORTA

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	ICPAL
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Onco et Neurochimie
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	ICPAL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	DEPREZ	Rebecca	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNE	Benoît	Bactériologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques

Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Onco et Neurochimie
M.	MILLET	Régis	ICPAL
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY	Anne Catherine	Législation
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Eric	Législation
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	WILLAND	Nicolas	Lab. de Médicaments et Molécules

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mme	CHARTON	Julie	Lab. de Médicaments et Molécules
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
Mme	DUTOUT-AGOURIDAS	Laurence	Onco et Neurochimie
M.	EL BAKALI	Jamal	Onco et Neurochimie
M.	FARCE	Amaury	ICPAL
Mme	FLIPO	Marion	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	FURMAN	Christophe	ICPAL
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	ICPAL

Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Onco et Neurochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation
Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RAVEZ	Séverine	Onco et Neurochimie
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Onco et Neurochimie
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DAO PHAN	Hai Pascal	Lab. Médicaments et Molécules
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie

Faculté de Pharmacie de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Remerciements

Je souhaite remercier toutes les personnes qui m'ont soutenue dans ce travail et qui ont joué un rôle important tout au long de mes études.

À Madame le Professeur Anne-Catherine Perroy, professeur à la Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille, directrice et présidente du jury de cette thèse, pour son encadrement, sa disponibilité et son efficacité durant l'élaboration de cette thèse ainsi que pour ses enseignements de qualité dispensés aux étudiants en Pharmacie.

À Monsieur le Professeur Pascal Paubel, praticien hospitalier, professeur associé à l'Université Paris Descartes de Paris, pour son accompagnement lors de mon mémoire en premier lieu puis lors de cette thèse, sa disponibilité et ses précieux conseils.

À Stanislas Perrier, accès au marché en immunologie, oncologie et hématologie chez Sanofi, pour son implication dans cette thèse et ses nombreux conseils mais également pour l'année et demie passée dans la même équipe au sein de Sanofi. Merci pour le partage de ton expérience et surtout pour la bonne ambiance quotidienne.

À mon équipe Accès au Marché de Sanofi, merci de m'avoir accompagnée pendant ces quelques derniers mois et lors de l'élaboration de cette thèse, merci pour votre bonne humeur et ces moments partagés. Merci plus particulièrement à Laure Delzongle pour la confiance qu'elle m'a accordée tout au long de mon année d'apprentissage, ses conseils et pour m'avoir transféré son savoir sur l'accès au marché et l'oncologie davantage chaque jour.

À ma famille et mes amis pour votre soutien durant tout mon cursus et pour tout l'amour que vous me donnez.

À mes parents, pour avoir fait de moi la personne que je suis aujourd'hui, merci pour tout ce que vous m'apportez au quotidien, vos encouragements, votre soutien sans faille et surtout votre amour.

À mon frère Xavier, merci de remplir ton rôle de grand frère à merveille, d'être un modèle pour moi et de m'encourager à toujours donner le meilleur de moi-même. Merci pour notre complicité sans pareille. Merci également à Julie pour ta bonne humeur et tous les bons moments passés ensemble.

À mes grands-parents, pour leur générosité, leur amour et leur accompagnement depuis toutes ces années.

À Marc, Anne, Paul et Camille, d'être ma deuxième famille. Merci pour tout ce que vous avez fait et continué à faire pour moi, vous m'êtes si précieux.

À mes meilleurs amis, Charlotte, Marion, Hanaë et Clément pour toutes ces années de joie, de fête et d'amitié partagées qui nous ont vus grandir ainsi que pour toutes celles à venir.

À tous mes amis Lillois, de la faculté de Pharma et d'ailleurs pour les supers souvenirs que je garde de ces cinq années passées à Lille. Merci à la petite bande des Lillois à Paris sans qui je n'aurais pas autant aimé ces quelques mois en tant que Parisienne.

Et pour finir, à Alexandre pour les merveilleux moments passés à tes côtés et tous ceux qui suivront, merci pour tout.

Table des matières

LISTE DES ILLUSTRATIONS	15
LISTE DES ABREVIATIONS	16
INTRODUCTION	19
PARTIE I : L'ACCES AU MARCHÉ HOSPITALIER EN FRANCE	23
I. L'ACCES AU MARCHÉ HOSPITALIER ET LA TARIFICATION A L'ACTIVITE	23
1. Le rôle de la commission de la transparence.....	23
2. La négociation du prix avec le CEPS	26
3. La prise en charge des médicaments à l'hôpital	28
II. LA LISTE EN SUS	30
1. Contexte juridique et réglementaire	30
2. Le décret n°2016-349 du 24 mars 2016.....	31
PARTIE II : ÉTUDE DES MÉDICAMENTS AYANT OBTENU UNE ASMR III OU IV DEPUIS MARS 2016.....	33
I. OBJECTIFS DE L'ÉTUDE	33
II. MATÉRIELS ET MÉTHODES.....	34
1. Recueil des données.....	34
2. Méthode d'analyse	36
III. RESULTATS.....	36
1. Résultats généraux	36
2. Indications non inscrites sur la liste en sus	38
a. Produits majoritairement utilisés en ville	38
b. SMR insuffisant ou modéré	41
c. SMR important, ASMR IV, aucun comparateur et sans ISP	42
d. SMR important, ASMR IV avec des comparateurs cliniquement pertinents non- inscrits sur la liste en sus	42
3. Indications inscrites sur la liste en sus	44
a. SMR important, ASMR III, majoritairement utilisé à l'hôpital	44
b. SMR important, ASMR IV sans comparateur et avec un ISP.....	45
c. Principe d'égalité de traitement pour les produits comparables	45
4. Produits d'intérêt particulier.....	47
a. QARZIBA®	47

b.	KEYTRUDA®	48
c.	REVLIMID®	50
d.	KYPROLIS®	50
e.	YESCARTA®	52
f.	OPDIVO®	54
g.	TECENTRIQ®	55

PARTIE III : DISCUSSIONS ET PERSPECTIVES D’AVENIR DE LA LISTE EN SUS	
ACTUELLE	57
I. SYNTHÈSE DES RESULTATS	57
II. PERSPECTIVES D’EVOLUTION DE LA LISTE EN SUS	59
1. Le rapport d’information sur l’accès précoce à l’innovation en matière de produits de santé du Sénat de juin 2018	59
2. Le rapport Aubert « Réforme des modes de financement et de régulation → Vers un modèle de paiement combiné » de janvier 2019	60
3. La première expérimentation au titre de l’article 51 de la LFSS de 2018 et son cahier des charges	61
CONCLUSION	63
BIBLIOGRAPHIE	65
ANNEXES	70

Liste des illustrations

Tableau I : Évolution du montant des économies réalisées sur la liste en sus de 2010 à 2018 (en Millions d'€).....	20
Tableau II : Conditions d'inscription du médicament sur la liste en sus selon le niveau d'ASMR obtenu.....	32
Tableau III : Répartition du nombre d'indications par spécialité	34
Tableau IV : Informations nécessaires à l'exhaustivité de la base de données	35
Tableau V : Résumé des spécialités non inscrites sur la liste en sus	44
Tableau VI : Résumé des spécialités inscrites sur la liste en sus	46
Tableau VII : Récapitulatif de l'analyse.....	57
Figure 1 : Dépenses et unités administrées pour les médicaments de la liste en sus de 2011 à 2018.....	20
Figure 2 : L'accès au marché d'un médicament en France (9)	27
Figure 3 : Répartition des indications en oncologie ou hématologie de mars 2016 à juillet 2019	37

Liste des abréviations

AIB	Analyse d'impact budgétaire
ALD	Affection longue durée
ALK	Anaplastic Lymphoma Kinase
AM	Assurance maladie
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
ASMR	Amélioration du service médical rendu
ATIH	Agence technique de l'information sur l'hospitalisation
ATU	Autorisation temporaire d'utilisation
CA(HT)	Chiffre d'affaires (hors taxe)
CBNPC	Cancer bronchique non à petites cellules
CEESP	Commission évaluation économique et de santé publique
CEPS	Comité économique des produits de santé
CHC	Carcinome hépatocellulaire
CHU	Centre hospitalier-universitaire
CJUE	Cour de Justice de l'Union européenne
CLCC	Centre de lutte contre le cancer
COLL	Collectivités
CSIS	Conseil stratégique des industries de santé
CSP	Code de la santé publique
CSS	Code de la sécurité sociale
CT	Commission de la transparence
DCI	Dénomination commune internationale
DGOS	Direction générale de l'offre de soins
DREES	Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques
DSS	Direction de la sécurité sociale
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
EMA	European Medicines Agency
EMI	Ecart indemnisable médicament
GHM	Groupe homogène de malade
GHS	Groupe homogène de séjour

HAD	Hospitalisation à domicile
HAS	Haute autorité de la santé
INCA	Institut national du cancer
ISP	Impact sur la santé publique
JO	Journal officiel de la République française
LEEM	Organisation professionnelle des entreprises du médicament
LFSS	Loi de financement de la sécurité sociale
MCO	Médecine, chirurgie et obstétrique
MIGAC	Missions d'intérêt général et d'aide à la contractualisation interne
PFHT	Prix facial hors taxe
PMSI	Programme de médicalisation des systèmes d'information
PUI	Pharmacie à usage intérieur
SMR	Service médical rendu
SS	Sécurité sociale
T2A	Tarifcation à l'activité
UCD	Unité commune de dispensation

INTRODUCTION

En France, la prévalence du cancer est de l'ordre de 3,8 millions de personnes et son incidence de 382 000 nouveaux cas chaque année en 2018. Le taux de décès est de 157 400 patients par an (1). Étant une des pathologies les plus fréquentes sur notre territoire, un grand nombre de médicaments y sont dédiés et ils représentent plus de 50% des produits inscrits sur la liste en sus parmi les 98 substances inscrites en 2017 (2) (3).

La prise en charge de ces médicaments à l'hôpital, via la liste en sus ou non, est encadrée par la tarification à l'activité (T2A), un outil d'allocation budgétaire hospitalier mis en place en 2004 dans le cadre du plan « Hôpital 2007 ». L'accès à la liste en sus permettant la prise en charge des médicaments onéreux et innovants à titre dérogatoire est réglementé et encadré par un décret datant du 24 mars 2016 (4). Il est ainsi pertinent de s'intéresser aux conditions permettant à une spécialité pharmaceutique d'y être inscrite. Ayant réalisé mon alternance au sein de l'équipe Accès au Marché Oncologie-Immunologie-Hématologie de Sanofi France, je me suis restreinte aux domaines de l'oncologie ou de l'hématologie pour cette étude puisqu'ils représentent la majorité des produits facturés en sus.

L'inscription sur la liste en sus se faisant indication par indication, les critères permettant d'y accéder sont les suivants :

- la spécialité, dans la ou les indications considérées, est susceptible d'être administrée majoritairement au cours d'hospitalisations ;
- le niveau de service médical rendu de la spécialité dans la ou les indications considérées est majeur ou important ;
- le niveau d'amélioration du service médical rendu de la spécialité dans la ou les indications considérées est de niveau I, II ou III ;
- l'ASMR peut être de niveau IV si l'indication considérée présente un intérêt de santé publique et en l'absence de comparateur pertinent ;
- l'ASMR peut être de niveau IV ou V lorsque les comparateurs pertinents sont déjà inscrits sur la liste, appliquant le principe d'égalité de traitement des produits comparables ;
- le coût du produit est supérieur à 30% du montant du GHS correspondant.

La liste en sus permettant de prendre en charge les produits de santé innovants mais onéreux, il s'agit d'un poste de dépenses important pour l'Assurance Maladie qui ne cesse de croître comme le montre cette évolution de 2011 à 2018 (5) (Figure 1) :

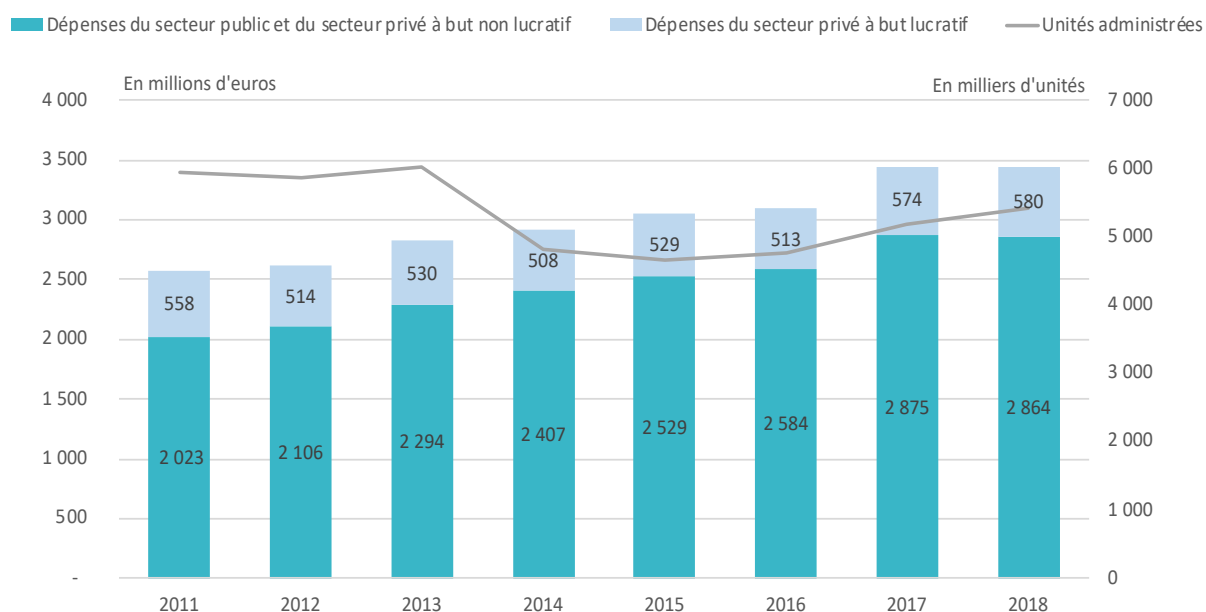


Figure 1 : Dépenses et unités administrées pour les médicaments de la liste en sus de 2011 à 2018

Source : ATIH, Données ScanSanté

En parallèle, le montant des économies réalisées sur cette liste en sus augmente également pour contrer l'évolution des dépenses, comme le montre le Tableau I issu du rapport d'activité du CEPS de 2018 (6) :

Tableau I : Évolution du montant des économies réalisées sur la liste en sus de 2010 à 2018 (en Millions d'€)

2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
7	45	76	60	80	73	47	137	282

Ainsi, de nouvelles pratiques sont mises en place afin de réaliser ces économies d'échelle. Parmi elles, la codification des indications des spécialités pharmaceutiques sur la liste en sus, obligatoire depuis le 1^{er} mars 2019, pour que la facture correspondante soit prise en charge. Ceci permet à l'Assurance Maladie de maîtriser davantage les prescriptions des médicaments en sus et d'éviter qu'un produit inscrit dans une indication précise soit utilisé pour une autre indication et facturé grâce à ce financement dérogatoire (7).

Dans ce contexte, quel est l'impact des critères d'accessibilité à la liste en sus sur l'accès au marché des médicaments ? Existe-t-il des dérogations ou des exceptions à cette prise en charge en sus ?

Pour répondre à cette problématique, nous présentons dans un premier temps le fonctionnement de l'accès au marché hospitalier (**Partie I**). Ensuite, nous étudions l'analyse réalisée dans le cadre de cette thèse et les résultats obtenus grâce à cette dernière (**Partie II**). Enfin, nous discutons de ces résultats, les perspectives d'avenir qui s'offrent à la liste en sus et les évolutions qui pourraient lui être apportées (**Partie III**).

PARTIE I : L'ACCÈS AU MARCHÉ HOSPITALIER EN FRANCE

Afin de comprendre l'accès au marché hospitalier des médicaments en France, nous présentons au travers de cette partie les modalités de l'accès au marché hospitalier et la tarification à l'activité (I) puis nous étudions la liste en sus (II).

I. L'ACCES AU MARCHÉ HOSPITALIER ET LA TARIFICATION A L'ACTIVITE

En France, l'accès au marché des médicaments s'exerce dans un cadre très strict, fixé par deux codes :

- le code de la sécurité sociale (CSS) ayant pour but de déterminer l'organisation, le fonctionnement, le financement et le régime juridique général de la sécurité sociale ;
- le code de la santé publique (CSP) qui encadre la mise sur le marché des médicaments et pose notamment le principe selon lequel la fabrication, l'importation, l'exportation, la distribution en gros de médicaments, ainsi que l'exploitation des spécialités pharmaceutiques ne peuvent être effectuées que dans des établissements pharmaceutiques, dont l'ouverture est subordonnée à une autorisation délivrée par l'Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé (ANSM).

Dans cette partie, nous découvrons le rôle de la commission de la transparence (CT) (1), puis la négociation du prix avec le Comité économique des produits de santé (CEPS) (2) et enfin, la prise en charge des médicaments à l'hôpital (3).

1. Le rôle de la commission de la transparence

À la suite de l'obtention de l'autorisation de la mise sur le marché (AMM) octroyée par l'European Medicines Agency (EMA) ou par l'ANSM selon la procédure demandée, la spécialité pharmaceutique est soumise à une évaluation scientifique et médico-économique par la commission de la transparence de la haute autorité de santé (HAS).

La CT fait reposer son évaluation sur des faits scientifiques dont les conclusions aboutissent sur deux critères : le service médical rendu (SMR) et l'amélioration du service médical rendu (ASMR), chacun de ces critères ayant un rôle différent (8).

Le SMR détermine l'accès au remboursement et le taux de remboursement correspondant qui est fixé par l'assurance maladie pour l'indication thérapeutique évaluée. Ce critère repose sur plusieurs facteurs décrits dans l'article R163-3 du CSS :

- la gravité de la pathologie pour laquelle le médicament est indiqué ;
- le caractère curatif, préventif ou symptomatique du médicament ;
- l'efficacité et les effets indésirables du médicament dans l'indication évaluée, autrement dit la balance bénéfice-risque ;
- la place dans la stratégie thérapeutique au regard des autres thérapies disponibles et l'existence d'alternatives thérapeutiques ;
- l'intérêt pour la santé publique (ISP).

En fonction de l'évaluation du médicament au regard de ces différents aspects, l'indication évaluée se voit attribuer un niveau de SMR qui conditionne son remboursement, à savoir :

- SMR majeur ou important : 100% de taux de remboursement en ALD ou 65% ;
- SMR modéré : 30% de taux de remboursement ;
- SMR faible : 15% de taux de remboursement ;
- SMR insuffisant : l'indication n'est pas concernée par le remboursement.

L'ASMR est une évaluation du progrès thérapeutique (ou diagnostique) apporté par le médicament notamment en termes d'efficacité ou de tolérance par rapport aux alternatives existantes. Elle mesure la valeur médicale ajoutée du médicament par rapport à ce qui existe déjà au regard du besoin médical et :

- de la qualité de la démonstration qui comprend la comparaison et le choix du (ou des) comparateur(s), la qualité méthodologique de l'étude, l'adéquation de la population incluse à celle de l'indication, la pertinence du critère de jugement clinique et sa significativité, etc. ;
- de la quantité d'effet en termes d'efficacité clinique, qualité de vie et tolérance au regard de la robustesse de la démonstration ;

- de la pertinence clinique de cet effet par rapport aux comparateurs cliniquement pertinents.

En fonction de la valeur ajoutée du médicament, l'indication se voit attribuer un niveau d'ASMR qui servira à la fixation du prix du médicament remboursable, à savoir :

- ASMR de niveau I correspondant à un progrès thérapeutique majeur ;
- ASMR de niveau II correspondant à un progrès thérapeutique important ;
- ASMR de niveau III correspondant à un progrès thérapeutique modéré ;
- ASMR de niveau IV correspondant à un progrès thérapeutique mineur ;
- ASMR de niveau V correspondant à une absence de progrès thérapeutique.

Sur les 64 nouveaux médicaments évalués par la CT en 2018, 86% ont obtenu un avis favorable au remboursement (SMR suffisant) et les ASMR se répartissent comme suit :

- 1 ASMR de niveau II ;
- 7 ASMR de niveau III ;
- 13 ASMR de niveau IV ;
- 34 ASMR de niveau V.

Outre l'évaluation scientifique, certaines innovations thérapeutiques font également l'objet d'une évaluation médico-économique de la part de la commission évaluation économique et de santé publique (CEESP). Elle concerne principalement les médicaments ayant revendiqué une ASMR de niveau I à III et qui sont susceptibles d'avoir un impact significatif sur les dépenses de l'assurance maladie (chiffre d'affaires annuel (CA) supérieur ou égal à 20 millions d'euros à 2 ans de commercialisation). L'industriel doit alors transmettre à la CEESP un modèle médico-économique. Lorsque l'impact budgétaire est encore plus élevé, à savoir si le CA est supérieur ou égal à 50 millions d'euros à 2 ans de commercialisation, l'industriel doit alors transmettre à la CEESP une analyse de l'impact budgétaire (AIB). Ces deux modèles seront évalués par la commission dans un avis d'efficience. L'avis d'efficience rendu par la CEESP est principalement destiné au comité économique des produits de santé (CEPS) et pris en compte dans la négociation du prix (9).

2. La négociation du prix avec le CEPS

Le CEPS est un organisme interministériel placé sous l'autorité conjointe des ministres chargés de la santé, de la sécurité sociale et de l'économie. Il est principalement chargé par la loi de fixer les prix fabricant hors taxe (PFHT) des médicaments pris en charge par l'assurance maladie obligatoire. Cette fixation intervient après négociation avec l'industriel et tient compte des aspects suivants, décrits dans l'article L.162-16-4 du CSS :

- le niveau d'ASMR du médicament concerné ;
- les résultats de l'évaluation médico-économique si elle a eu lieu ;
- les prix des médicaments à même visée thérapeutique ;
- les volumes de ventes prévus ou constatés ;
- les conditions prévisibles et réelles d'utilisation du médicament (10).

Selon le niveau d'ASMR obtenu, le prix varie comme le souligne l'accord-cadre de 2015 (11) signé entre le LEEM et le CEPS ainsi que la lettre d'orientation des ministres de 2016 (12) :

- pour une ASMR de niveau I à III, l'industriel peut revendiquer un prix situé dans le corridor européen qui est constitué de 4 pays référents pour la France : l'Allemagne, le Royaume-Uni¹, l'Espagne et l'Italie.
- pour une ASMR de niveau IV, le prix du médicament ne doit pas entraîner d'augmentation des dépenses pour l'assurance maladie (AM) dans le coût du traitement, défini par rapport au coût net du comparateur le moins cher pour cette indication ;
- pour une ASMR de niveau V qui, par définition, n'apporte aucun progrès thérapeutique, le prix du médicament doit permettre à l'AM de réaliser des économies dans le coût de traitement pour l'indication concernée.

Lorsque les négociations entre le CEPS et l'industriel sont terminées et que le CEPS a fixé un PFHT, ce dernier (prix fabricant) est publié au journal officiel (JO). Cependant, il faut savoir que le CEPS ajoute parfois des remises conventionnelles de type clause de coût de traitement, de prix-volume, de remise à la 1^{ère} boîte, de CAHT « capé, »,

¹ En fonction de l'issue de l'accord pour le Brexit entre le Royaume-Uni et l'Europe, les pays référents pour la France sont susceptibles d'évoluer, notamment le Royaume-Uni.

de performance... qui ne sont pas publiques, ce qui ne permet pas de connaître le prix exact (prix net) des médicaments (13).

La Figure 2 présente le cheminement de l'accès au marché du médicament, de l'AMM à la publication du prix au JO.

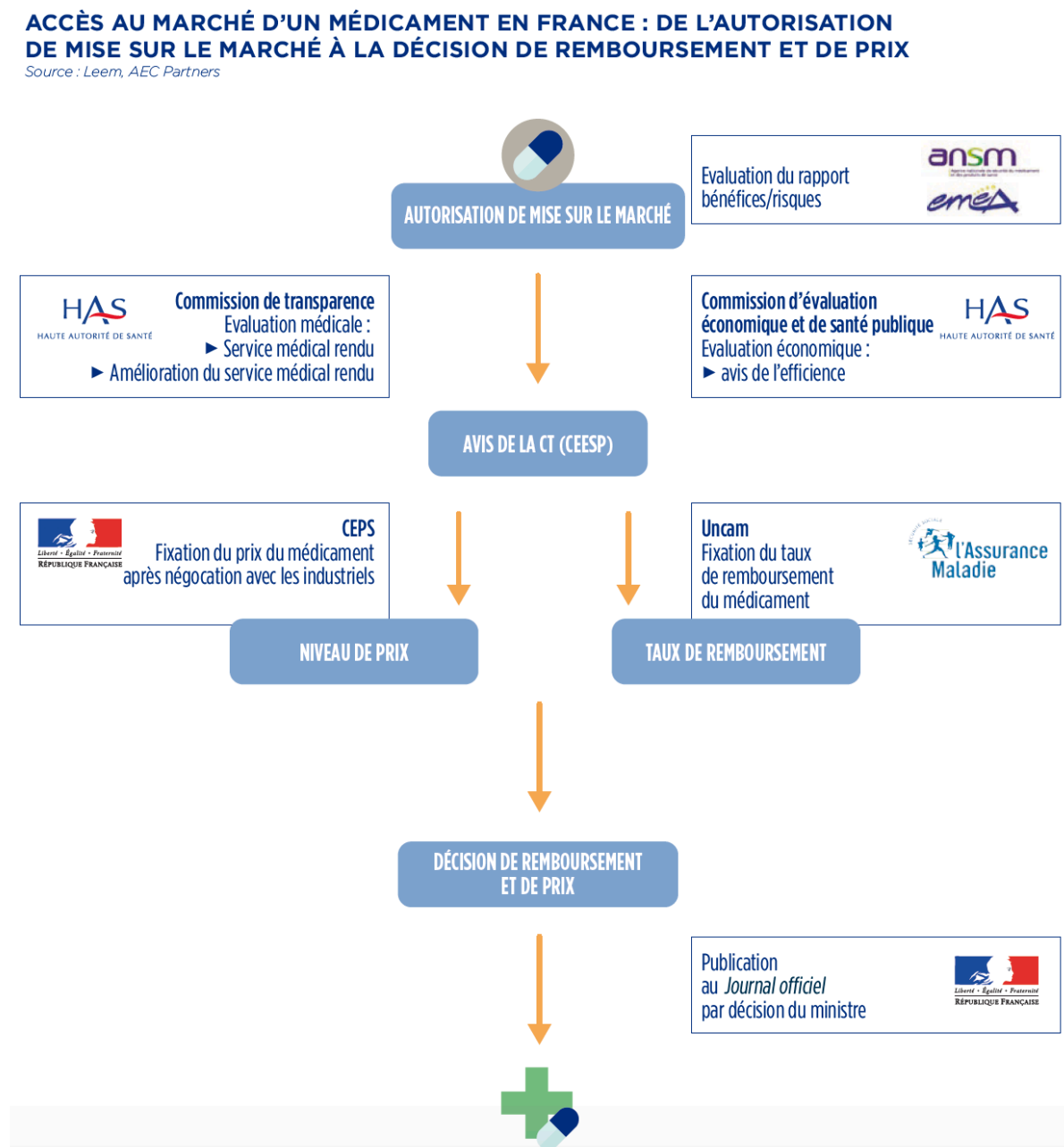


Figure 2 : L'accès au marché d'un médicament en France (9)

3. La prise en charge des médicaments à l'hôpital

Lorsqu'un médicament est remboursé, il est inscrit sur une ou deux listes. En France, il existe deux listes pour différencier le marché hospitalier de la ville :

- la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux appelée liste SS pour les médicaments délivrés en ville ;
- la liste des médicaments agréés aux collectivités appelée « liste COLL » pour les médicaments délivrés à l'hôpital.

Les spécialités pharmaceutiques agréées aux collectivités sont prises en charge, soit sur la liste rétrocession, soit dans le cadre de la tarification à l'activité (T2A)².

La rétrocession hospitalière est encadrée par le décret n°2004-546 d'application de la loi du 8 décembre 1992 précisant les conditions d'application des articles L.5126-6 et L.5126-14 5ème alinéa du CSP, datant du 15 juin 2004 qui est relatif aux catégories de médicaments à prescription restreinte et à la vente de médicaments au public par certains établissements de santé et modifiant le code de la santé publique et le code la sécurité sociale. Les médicaments inscrits sur cette liste sont alors délivrés aux patients ambulatoires par les pharmacies à usage intérieur (PUI) des établissements de santé. Les critères d'inscription sur la liste rétrocession, décrits au cours de l'article L.5126-6 du CSS sont (14) :

- être destiné à des patients non hospitalisés ;
- ne pas être réservé à l'usage hospitalier ;
- présenter des contraintes particulières de distribution, de dispensation ou d'administration ;
- avoir des exigences liées à la sécurité de l'approvisionnement ;
- nécessiter un suivi de la prescription ou de la délivrance.

En outre, certaines catégories de médicaments sont inscrites d'office sur cette liste :

- les médicaments bénéficiant d'une ATU nominative ;
- les préparations hospitalières ;
- les préparations magistrales hospitalières réalisées à la PUI ;

² Il est à noter que la liste en sus est incluse dans la tarification à l'activité, au même titre que les groupes homogènes de séjour.

- les médicaments bénéficiant d'une autorisation d'importation et non réservés à l'usage hospitalier.

La tarification à l'activité est un outil d'allocation budgétaire hospitalier mis en place en 2004 dans le cadre du plan « Hôpital 2007 ». La T2A a remplacé un double système de financement qui distinguait les établissements selon qu'ils étaient publics ou privés. Elle repose désormais sur la mesure et l'évaluation de l'activité effective des établissements qui détermine les ressources allouées à l'aide de la base de données PMSI® (programme de médicalisation des systèmes d'information). La T2A permet un financement selon 5 grandes modalités et ne concerne que les activités de médecine, chirurgie et obstétrique (MCO) :

© Les financements directement liés à l'activité :

- les tarifs par séjour : le PMSI permet de classer le séjour de chaque patient au sein d'un « groupe homogène de malades » (GHM) auquel est associé un (ou parfois plusieurs) « groupe(s) homogène(s) de séjour » (GHS). Ainsi, le mécanisme des GHM/GHS permet au ministre chargé de la santé de fixer chaque année le prix de chaque activité, ce qui conditionne le tarif de prise en charge par les régimes de l'AM ;
- les tarifs par prestation : ceux-ci concernent les consultations, les actes externes, les urgences, les hospitalisations à domicile (HAD) ;
- le paiement en sus des médicaments et des dispositifs médicaux onéreux et innovants à titre dérogatoire. Cette liste fait l'objet de mises à jour régulières, par arrêté du ministre chargé de la santé.

© Les autres financements :

- les missions d'intérêt général et d'aide à la contractualisation interne (MIGAC) qui concernent les activités difficilement identifiables par patient (actions de prévention, dépistage, par exemple) ou nécessitant une permanence quel que soit le niveau effectif d'activité (SAMU, centres anti-poison, équipes mobiles de liaison). Ces missions font l'objet d'un financement annuel forfaitisé ;
- d'autres activités très spécifiques telles que les urgences, la coordination des prélèvements d'organes et les greffes font l'objet d'un financement forfaitisé également (15).

II. LA LISTE EN SUS

Dans ce paragraphe, nous décrivons le contexte juridique et réglementaire qui encadre la liste en sus (1) puis nous analysons le décret n°2016-349 datant du 24 mars 2016 (2).

1. Contexte juridique et réglementaire

La liste en sus fait partie des financements de la T2A directement liés à l'activité. En effet, elle est un financement dérogatoire destiné aux médicaments innovants et onéreux qui ne peuvent pas entrer dans un GHS. Ainsi, alors qu'en principe les hôpitaux reçoivent de la sécurité sociale, pour chaque GHS, un paiement forfaitaire global avec lequel ils doivent payer les médicaments comme les autres charges (prestations, professionnels de santé...), ils reçoivent en plus du forfait versé par la sécurité sociale l'intégralité du coût des médicaments lorsqu'ils sont considérés innovants et coûteux. Ce dispositif vise à favoriser l'accès aux traitements innovants et coûteux pour les patients.

Ce dispositif dérogatoire est encadré par le décret n°2016-346 du 24 mars 2016 qui décrit les critères auxquels les médicaments doivent répondre pour être pris en charge en sus des GHS. Avant cela, la liste des médicaments pouvant bénéficier d'un financement dérogatoire était établie selon l'avis du conseil de l'hospitalisation, une commission comptant des administrations de l'État et l'AM (16).

Cette liste, en constante évolution, se voit alimenter de nouveaux produits ou d'autres qui sont radiés. Les premières radiations surviennent en 2010 à la suite de l'arrivée de nombreux génériques sur la liste en sus faisant baisser considérablement le prix des médicaments princeps. Ainsi, ces radiations ont entraîné la demande d'une clarification des critères utilisés par le conseil de l'hospitalisation pour radier ou inscrire un médicament de la liste en sus, ce qui a été effectué en novembre 2010. Les critères recommandés étaient alors :

- l'usage hospitalier attendu du médicament ;
- le niveau du service médical rendu (SMR), il ne doit pas être insuffisant et s'il est modéré ou faible cela joue en la défaveur de l'inscription ;
- le niveau d'amélioration du service médical rendu (ASMR) doit être de I à III ou IV en cas d'absence d'alternative thérapeutique ;

- le traitement égal de produits comparables ;
- l'estimation de la fréquence de la prescription au sein des GHM (> 80%) ;
- le rapport entre le coût de traitement moyen par séjour du médicament et les tarifs des GHS dans lesquels il est susceptible d'être prescrit : > 30% est en faveur de l'inscription.

Cette clarification a été suivie en 2014 par l'application de l'article L.162-22-7 du CSS modifié par la loi de financement de la sécurité sociale (LFSS) de 2014 qui a introduit une gestion de la liste en sus par indication thérapeutique et non plus par médicament (17). Cette dernière a par conséquent nécessité une mise à jour des recommandations en février 2015. En pratique, il est donc possible d'avoir des inscriptions partielles de produits pharmaceutiques sur la liste.

L'inscription d'une indication et d'un médicament sur la liste en sus étant un enjeu majeur pour les laboratoires pharmaceutiques souhaitant mettre sur le marché des spécialités innovantes et coûteuses, la liste en sus est source de litiges. Le Conseil d'Etat et la Cour de Justice de l'Union européenne (CJUE) ont été sollicités et ont eu à statuer sur la radiation d'ALFALASTIN® (alpha-1 antitrypsine) et de JAVLOR® (vinflunine) de la liste. La Cour a considéré que la radiation de la liste hors GHS pouvait conduire à une restriction des conditions de remboursement ou une réduction du niveau de prise en charge des médicaments concernés puisque la différence entre le prix de la spécialité et le forfait du GHS correspondant peut conduire à l'arrêt de prescription du médicament et priver les patients de ce traitement. Les critères recommandés par le conseil de l'hospitalisation n'ayant fait l'objet d'aucune publication soulevant alors un défaut de transparence, la CJUE a imposé un encadrement réglementaire de la liste en sus et que les décisions d'inscription ou de radiation d'un produit de santé de la liste en sus soient désormais motivées. C'est ainsi que le décret n°2016-349 du 24 mars 2016 encadrant les critères d'accessibilité à la liste en sus est paru (18).

2. Le décret n°2016-349 du 24 mars 2016

Le décret n°2016-349 publié au JO n°0072 du 25 mars 2016 encadre la prise en charge en sus des spécialités médicamenteuses indication par indication. Les critères

auxquels doit répondre un médicament pour accéder à la liste en sus sont les suivants et sont résumés dans le Tableau II :

- › la spécialité, dans la ou les indications considérées, est susceptible d'être administrée **majoritairement** au cours d'hospitalisations ;
- › le niveau de **service médical rendu** de la spécialité dans la ou les indications considérées est **majeur ou important** ;
- › le niveau **d'amélioration du service médical rendu** de la spécialité dans la ou les indications considérées est de **niveau I, II ou III** ;
- › l'ASMR peut être de **niveau IV** si l'indication considérée présente **un intérêt de santé publique (ISP) et en l'absence de comparateur** pertinent ;
- › l'ASMR peut être de **niveau IV ou V** lorsque les **comparateurs pertinents** sont déjà **inscrits sur la liste**, appliquant le principe d'égalité de traitement des produits comparables ;
- › le coût du produit est **supérieur à 30%** du montant du **GHS** correspondant.

Pour qu'une indication soit inscrite sur la liste en sus, tous les critères doivent être satisfaits. Si un des critères n'est pas ou plus respecté, le produit dans cette indication n'est pas ou plus inscrit sur la liste en sus. Plus tard, les produits dont l'indication est acceptée pour une prise en charge en sus se verront attribuer un prix à la suite d'une négociation entre l'industriel et le CEPS. Le critère concernant le coût du produit pourra alors être vérifié.

Tableau II : Conditions d'inscription du médicament sur la liste en sus selon le niveau d'ASMR obtenu

Niveau d'ASMR	Prise en compte des alternatives thérapeutiques		
	L'alternative est financée en sus	L'alternative est financée par le forfait GHS	Aucune alternative
ASMR I, II, III	Inscription		
ASMR IV	Inscription	Pas d'inscription	Inscription si ISP reconnu
ASMR V			Pas d'inscription

PARTIE II : ÉTUDE DES MÉDICAMENTS AYANT OBTENU UNE ASMR III OU IV DEPUIS MARS 2016

Dans le cadre de cette thèse, j'ai réalisé une étude sur l'accessibilité des médicaments en oncologie ou en hématologie à la liste en sus de mars 2016 à juillet 2019 et l'impact que cela peut avoir pour la mise sur le marché du médicament et sa mise à disposition pour le patient. Cette analyse, présentée ci-après, tenta de répondre à la problématique suivante :

Au vu des critères d'accessibilité à la liste en sus, quel est l'impact des critères d'accessibilité à la liste en sus sur l'accès au marché des médicaments ? Existe-t-il des dérogations ou des exceptions à cette prise en charge en sus ?

Ainsi, pour présenter l'analyse réalisée, nous détaillons au cours de cette partie les objectifs définis de l'étude (I), les matériels et méthodes utilisés (II) puis les résultats obtenus (III).

I. OBJECTIFS DE L'ETUDE

L'inscription d'un médicament sur la liste en sus, notamment en oncologie ou hématologie, permet à des spécialités onéreuses d'être accessibles pour les patients grâce à leur prise en charge par l'Assurance Maladie. L'accès à cette prise en charge dérogatoire est soumis à une réglementation stricte et les produits doivent remplir un certain nombre de critères décrits dans le décret précité n° 2016-349 du 24 mars 2016 (4).

De façon générale et en pratique, l'inscription d'un médicament sur la liste en sus conditionne sa mise sur le marché, et par conséquent sa mise à disposition pour le patient.

Dans ce contexte, les objectifs de l'étude sont de :

- vérifier que les critères d'accessibilité à la liste en sus sont respectés pour les médicaments ayant obtenu une ASMR III ou une ASMR IV depuis mars 2016 ;
- identifier l'impact sur l'accès au marché de ces médicaments selon leur inscription ou non sur la liste en sus.

II. MATERIELS ET METHODES

Pour la présentation des différents matériels et méthodes utilisés, nous décrivons dans un premier temps le recueil des données (1) puis la méthode d'analyse employée (2).

1. Recueil des données

Pour réaliser cette étude, plusieurs bases de données ont été utilisées. Dans un premier temps, j'ai effectué un recensement des médicaments ayant obtenu une ASMR III ou une ASMR IV du 1^{er} mars 2016 au 31 juillet 2019 *via* une extraction sur la base de données Prismaccess[®]. Les critères de recherche étaient :

- inscription et extension d'indication ;
- sur les listes COLL ou SS et COLL ;
- nouveau produit et nouvelle indication ;
- ASMR III et IV ;
- SMR important ;
- depuis Mars 2016.

Cette extraction, de 130 indications distinctes, a ensuite été transférée sur un fichier Excel[®] afin de trier chaque indication selon son aire thérapeutique et ne garder que celles relevant de l'oncologie ou de l'hématologie. En effet, mon travail concernait uniquement les spécialités ayant obtenu un prix publié au JO à la date du 31 juillet 2019.

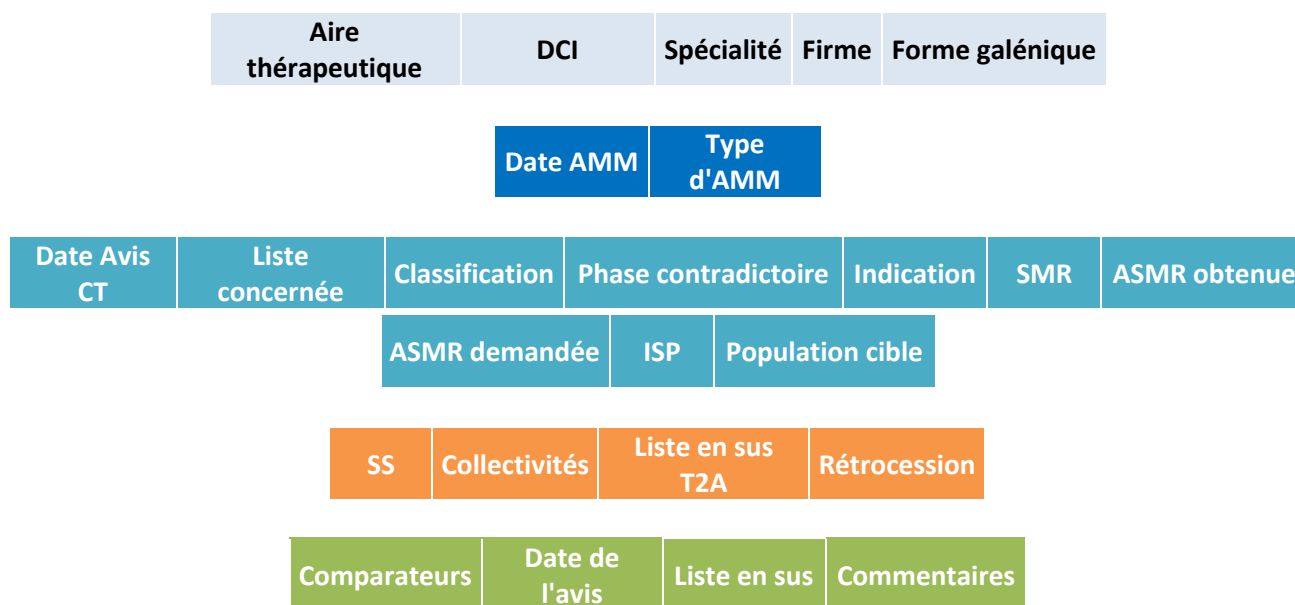
De cette façon, la base de travail pour cette étude comportait au total 48 indications pour 31 médicaments différents sur la période décrite ci-dessus. Chaque produit de santé est concerné par l'analyse pour 1 à 4 indications, répartis comme le montre le Tableau III :

Tableau III : Répartition du nombre d'indications par spécialité

Bilan	
1 indication	19 spécialités
2 indications	9 spécialités
3 indications	1 spécialité
4 indications	2 spécialités
Total	48 indications 31 spécialités

Puis, à l'aide du site de la HAS, j'ai analysé les 48 avis publiés correspondants aux indications dans le but de compléter et vérifier les données collectées sur Prismaccess® et d'obtenir une base exhaustive. Cette dernière comprenait les informations nécessaires à l'analyse de la décision d'inscription sur la liste en sus ou non, telles que décrites ci-dessous (Tableau IV) et détaillées en annexe 1 :

Tableau IV : Informations nécessaires à l'exhaustivité de la base de données



■ Informations relatives à la spécialité

■ Prise en charge

■ Contexte réglementaire

■ Informations complémentaires nécessaires à

■ Évaluation rendue par la CT

l'analyse

Les avis de la CT ne précisant pas si les comparateurs sont inscrits sur la liste, je me suis basée sur l'historique des indications par médicament prises en charge en sus qui est mis à jour chaque mois par l'ATIH (Agence technique de l'information sur l'hospitalisation) et disponible sur leur site.

Par ailleurs, afin de déterminer si les 31 médicaments sont majoritairement utilisés à l'hôpital, j'ai pris en compte :

- la forme galénique : en effet, les comprimés ou les gélules sont plus susceptibles d'être administrés en ville qu'une injection en intraveineuse ;
- la répartition des ventes à l'unité en ville ou en rétrocession selon les bases de données de l'Assurance Maladie MEDIC'AM® et RETROCED'AM®, respectivement.

2. Méthode d'analyse

L'analyse de la base de données a été initiée dès lors que la banque de données du fichier Excel® était complète. L'étude a été réalisée en deux étapes :

- la première a consisté à l'identification des indications non inscrites sur la liste en sus pour les produits concernés puis l'analyse de ce refus.
- la seconde a été d'identifier les indications inscrites sur la liste en sus et analyser le rationnel de cette inscription, à savoir si les critères d'accessibilité étaient bien remplis ou si tel n'était pas le cas, une raison était recherchée et

Ce dernier s'avérait logique si les critères d'accessibilité n'étaient pas remplis, et *contrario*, demandait une analyse plus approfondie si les critères étaient remplis, mais que le médicament n'est pas pris en charge en sus.

Il est à noter que le critère concernant le coût du produit n'a pas été évalué dans le cadre de ce travail en raison des ressources limitées et du manque d'information à propos des GHS associés à chaque produit.

III. RESULTATS

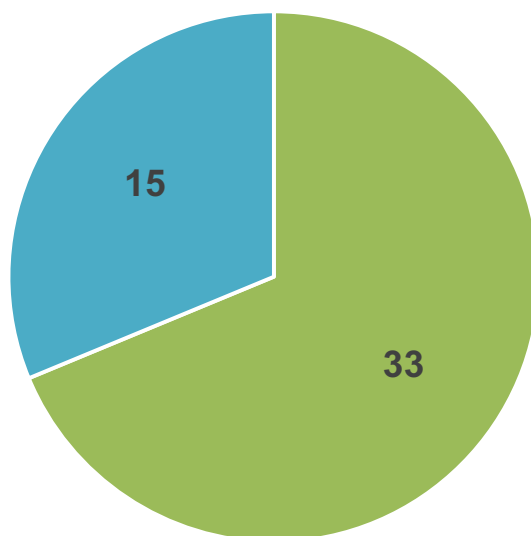
En termes de présentation des résultats, nous commençons par la présentation des résultats généraux (1) avant de détailler les indications non inscrites sur la liste en sus (2), puis les indications inscrites sur la liste en sus (3) et enfin les produits d'intérêt particulier (4).

1. Résultats généraux

L'analyse a concerné les médicaments ayant obtenu une ASMR III ou une ASMR IV en oncologie ou hématologie depuis le 1^{er} mars 2016 au 31 juillet 2019. Au total, cela représente 31 produits différents pour 48 indications (Tableau III).

Parmi ces indications, seules 15 sont inscrites sur la liste en sus et 33 ne le sont pas (Figure 3).

Toutes les indications étudiées dans le cadre de cette analyse sont présentées en annexe 2.



■ Indications non inscrites en sus ■ Indications inscrites en sus

Figure 3 : Répartition des indications en oncologie ou hématologie de mars 2016 à juillet 2019

Les 33 indications non inscrites sur la liste en sus le sont pour diverses raisons. En effet, parmi elles :

- 13 indications concernent des produits de santé utilisés majoritairement en ville (correspondant à 11 produits) ;
- 6 indications pour 6 médicaments distincts ne sont pas remboursées en raison de l'obtention d'un SMR insuffisant ou modéré ;
- 3 indications pour 3 produits de santé ont présenté un SMR important, une ASMR IV et aucun comparateur cliniquement pertinent mais sans ISP ;
- 9 indications pour 8 spécialités ont présenté un SMR important, une ASMR IV et avec des comparateurs cliniquement pertinents non-inscrits sur la liste en sus ;
- 2 indications pour 2 produits correspondent à des cas particuliers, à savoir KEYTRUDA® (pembrolizumab) et REVLIMID® (lénalidomide), qui sont détaillés dans la partie 4.

En revanche, 15 indications ont été acceptées sur la liste en sus car :

- 6 d'entre elles, pour 5 médicaments, ont eu un SMR important, une ASMR III et sont majoritairement utilisées à l'hôpital ;
- 1 spécialité pour 1 seule indication a obtenu un SMR important, une ASMR IV sans comparateur cliniquement pertinent tout en démontrant un ISP ;
- enfin, 8 indications correspondant à 7 produits ont eu un SMR important, une ASMR IV et ont pu bénéficier du principe d'égalité de traitement pour les produits comparables puisqu'un ou plusieurs comparateur(s) étai(en)t inscrit(s) sur la liste en sus.

À l'issue de cette analyse indication par indication, 8 d'entre elles ont suscité un intérêt particulier soit concernant leur historique, soit leur environnement, correspondant à 7 médicaments. Chacun de ces médicaments a donc fait l'objet d'une analyse plus approfondie afin de saisir le rationnel de son inscription ou de son refus d'inscription sur la liste en sus. Ces différentes analyses sont présentées une à une ci-dessous.

2. Indications non inscrites sur la liste en sus

Parmi les indications non inscrites sur la liste en sus, nous présentons dans ce paragraphe, les produits majoritairement utilisés en ville (**a**), les produits ayant obtenu un SMR insuffisant ou modéré (**b**), les produits ayant un SMR important, une ASMR IV, aucun comparateur et sans ISP (**c**) et enfin les produits ayant un SMR important, une ASMR IV avec des comparateurs cliniquement pertinents non-inscrits sur la liste en sus (**d**).

a. Produits majoritairement utilisés en ville

13 indications relatives à 11 produits de santé ne sont pas éligibles à une prise en charge en sus car majoritairement administrés en ville. Pour m'en assurer, je me suis basée sur plusieurs aspects : l'inscription de la spécialité sur la liste SS, à savoir de la sécurité sociale, la forme galénique et le nombre de boîtes ou d'unités délivrées en ville ou en rétrocession. J'ai alors émis l'hypothèse qu'un volume important de boîtes vendues en ville est probablement lié à une utilisation minoritaire à l'hôpital.

- ⊙ CABOMETRYX® (cabozantinib) : Ce médicament a obtenu un SMR important et une ASMR III dans le carcinome rénal avancé en 2^{ème} ligne et a été jugé comme susceptible d'avoir un ISP. Il est pris en charge en intra-GHS et donc non inscrit sur la liste en sus. Cependant, ce sont des comprimés pelliculés, et d'après la base de données MEDIC'AM®, 6 631 boîtes de 30 comprimés ont été délivrées en 2018 dont la majorité provenait de prescription hospitalière et d'après RETROCED'AM®, 41 023 unités ont été délivrées en PUI ce qui semble démontrer que CABOMETRYX® dans cette indication est principalement utilisé en ville et ne peut pas être pris en charge en sus d'où la prise en charge en intra-GHS. Le laboratoire n'a, par ailleurs, certainement pas fait de demande de pris en charge en sus (19) (19).
- ⊙ COTELLIC® (cobimetinib) : C'est une spécialité qui a obtenu un SMR important, une ASMR III dans le mélanome non résecable ou métastatique porteur de la mutation BRAF V600 avec un ISP modéré. D'après MEDIC'AM®, 1 833 boîtes de 63 comprimés ont été délivrées en ville en 2018 donc, à l'hôpital, elle est prise en charge en intra-GHS puisqu'également disponible en ville (20).
- ⊙ CRYSVITA® (burosumab) : Ce médicament a obtenu un SMR important et une ASMR III dans le traitement de l'hypophosphatémie liée à l'X sans ISP. Le laboratoire a sollicité une inscription uniquement COLL mais la CT a recommandé qu'il soit également inscrit sur la liste SS, puisqu'en pratique le produit est soumis à une prescription initiale hospitalière, mais ensuite les autres prescriptions ainsi que les délivrances se font en ville, donc CRYSVITA® n'est pas inscrit sur la liste en sus (21).
- ⊙ IBRANCE® (palbociclib) : Ce produit de santé a obtenu un SMR important, une ASMR IV sans ISP dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique et un de ses comparateurs est inscrit sur la liste en sus. Cependant, 62 516 boîtes de 21 gélules d'IBRANCE®, d'après MEDIC'AM®, ont été délivrées en ville et 198 346 UCD, d'après RETROCED'AM® ont été délivrées en rétrocession. Ainsi, selon l'hypothèse émise au départ, IBRANCE® ne justifiait pas une prise en charge en sus selon le critère « utilisation majoritaire à l'hôpital » (22).

- ⊙ IMBRUVICA[®] (ibrutinib) : Ce médicament a obtenu un SMR important, une ASMR IV sans comparateur cliniquement pertinent et aucune démonstration d'ISP dans le traitement de la macroglobulinémie de Waldenström. Selon MEDIC'AM[®], 3 079 080 gélules ont été délivrées en ville en 2018 et selon RETROCED'AM[®], 18 496 unités délivrées en rétrocession ainsi le produit est majoritairement utilisé en ville et ne justifiait pas une prise en charge en sus (23).
- ⊙ ODOMZO[®] (sonidegib) : Cette spécialité a eu un SMR important, une ASMR IV sans ISP et aucun comparateur inscrit sur la liste en sus dans le traitement du carcinome basocellulaire localement avancé. En 2018, selon MEDIC'AM[®], 182 boîtes de 30 gélules ont été délivrées en ville suite à une prescription hospitalière donc l'inscription du produit sur la liste en sus n'était pas justifiée (24).
- ⊙ REVOLADE[®] (eltrombopag) : Ce produit de santé a obtenu au cours des 3 dernières années, un SMR important, une ASMR IV sans comparateur mais sans ISP dans le traitement de l'aplasie médullaire acquise sévère puis, dans le traitement du purpura thrombopathique auto-immun idiopathique chronique : un SMR important et une ASMR III sans ISP pour la population pédiatrique et une ASMR IV susceptible d'avoir un ISP pour les adultes mais selon MEDIC'AM[®], en 2018, 859 194 comprimés ont été délivrés en ville donc REVOLADE[®] n'est pas éligible à une prise en charge en sus (25) (26).
- ⊙ TAFINLAR[®] (dabrafénib) : Ce médicament a obtenu un SMR important, une ASMR III et un ISP modéré pour le traitement du mélanome non résecable ou métastatique mais d'après MEDIC'AM[®] en 2018, 10 990 boîtes de 120 gélules ont été délivrées en ville donc le produit est utilisé majoritairement en ville et n'était pas éligible à une inscription sur la liste en sus (27).
- ⊙ XALKORI[®] (crizotinib) : Ce produit a obtenu un SMR important, une ASMR IV sans ISP et ses comparateurs sont pris en charge en sus dans le traitement du cancer du poumon non à petites cellules (CBNPC) ALK positif mais d'après MEDIC'AM[®], en 2018, il a été délivré 8 216 boîtes de 60 gélules donc XALKORI n'est pas éligible à la liste en sus puisqu'utilisé en ville (28).

- ⊙ ZYKADIA® (cécitinib) : Ce médicament a eu un SMR important, une ASMR IV sans ISP dans le traitement du CBNPC ALK positif en 1^{ère} ligne et son seul comparateur XALKORI® (cf. ci-dessus) n'est pas pris en charge en sus. Selon MEDIC'AM®, en 2018, 1 840 boîtes de 150 gélules ont été délivrées en ville donc il n'est pas éligible à la liste en sus au même titre que son comparateur (29).
- ⊙ ZYTIGA® (abiratéronne acétate) : Cette spécialité a obtenu un SMR important, une ASMR III sans ISP dans le traitement du cancer métastatique de la prostate hormono-sensible à haut risque mais d'après MEDIC'AM®, il est majoritairement utilisé en ville et n'était pas admissible à une inscription sur la liste en sus, puisqu'en 2018, 30 029 boîtes de 60 comprimés ont été délivrées en ville (30).

b. SMR insuffisant ou modéré

Parmi les 48 indications de la base de données, 5 d'entre elles pour 5 médicaments distincts ont obtenu un SMR modéré ou insuffisant et n'ont ainsi pas pu remplir le second critère d'accessibilité à la liste en sus, à savoir « le niveau du service médical rendu doit être majeur ou important ». Il s'agit des spécialités :

- ⊙ BAVENCIO® (avelumab) dans le traitement du carcinome à cellules de Merkel métastatique en 1^{ère} ligne (31),
- ⊙ IBRANCE® (palbociclib) dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique RH+ et HER2- (22),
- ⊙ STIVARGA® (régorafénib) dans le traitement du carcinome hépatocellulaire (CHC) en 2^{ème} ligne (32),
- ⊙ TASIGNA® (nilotinib) dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique chromosome Philadelphie+ en 1^{ère} ligne (33) et,
- ⊙ TECENTRIQ® (atézolizumab) dans le traitement du CBNPC localement avancé ou métastatique en 2^{ème} ligne (34).

Enfin, un 6^{ème} médicament n'est pas remboursé pour une de ses indications ; il s'agit de REVLIMID® (lénalidomide) dans le traitement du myélome multiple en 1^{ère} ligne pour lequel le remboursement n'a pas été sollicité par la firme (35).

c. SMR important, ASMR IV, aucun comparateur et sans ISP

Trois spécialités pharmaceutiques ont présenté un SMR important, une ASMR IV sans comparateur cliniquement pertinent mais sans démontrer d'ISP, condition nécessaire pour être pris en charge en sus dans ce cas. Il s'agit de :

- ⊙ QARZIBA[®] (dinutuximab bêta) dans le traitement du neuroblastome à haut risque en 2^{ème} ligne (36) et,
- ⊙ TASIGNA[®] (nilotinib) dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique chromosome Philadelphie+ en 2^{ème} ligne (33),
- ⊙ ADCETRIS[®] (brentuximab vedotin) dans le traitement du lymphome hodgkinien CD30+ dans un avis de transparence datant du 3 mai 2017 (37). En effet, le laboratoire Takeda a déposé un recours devant le Conseil d'État concernant cette indication afin de contester le refus de l'inscription sur la liste en sus du médicament et principalement l'absence de reconnaissance d'ISP de la part de la CT. Le Conseil d'État a rendu sa décision le lundi 21 octobre 2019 dans laquelle il conteste l'évaluation de la CT qui a relevé la faible population concernée, l'absence d'impact sur la morbi-mortalité et l'impact potentiellement négatif d'ADCETRIS[®] (brentuximab vedotin) dans le cadre d'un traitement d'entretien sur la qualité de vie des patients pour justifier l'absence d'ISP. Il a précisé que les données présentées montraient un allongement de la survie sans progression de la maladie supérieur à 18 mois ce qui permettait aux patients de poursuivre une activité normale et ainsi ne montrait pas d'impact négatif sur la qualité de vie des patients. Dans ces conditions, il estime que les ministres ne pouvaient pas déduire qu'ADCETRIS[®] (brentuximab vedotin) ne présentait pas d'ISP dans cette indication et, en conséquence, annule le refus d'inscription sur la liste en sus, demande un nouvel examen de la demande d'inscription dans un délai de deux mois et exige le versement de 3 000 € à Takeda (38).

d. SMR important, ASMR IV avec des comparateurs cliniquement pertinents non-inscrits sur la liste en sus

Enfin, un total de 9 indications pour 8 produits différents a été évalué comme présentant un SMR important, une ASMR IV sans démontrer d'ISP et avec aucun des

comparateurs cliniquement pertinents inscrit sur la liste en sus, ne permettant pas le recours au principe d'égalité de traitement des produits comparables. Il s'agit de :

- ⊙ ADCETRIS[®] (brentuximab vedotin) dans le traitement du mycosis fongoïde et du lymphome cutané primitif anaplasique à grandes cellules CD30+ en 2^{ème} ligne (39) ;
- ⊙ ALECENSA[®] (alectinib) dans le traitement du CBNPC avancé ALK+ en 1^{ère} et 2^{ème} lignes (40) (41) ;
- ⊙ AVASTIN[®] (bevacizumab) dans le traitement du carcinome du col de l'utérus (42) ;
- ⊙ FERRIPROX[®] (défériprone) dans le traitement de la thalassémie majeure en 2^{ème} ligne (43) ;
- ⊙ NEOFORDEX[®] (dexaméthasone) dans le traitement du myélome multiple symptomatique (44) ;
- ⊙ STIVARGA[®] (régorafénib) dans le traitement du CHC 2^{ème} ligne ECOG 0-1 et Child-Pugh A (32) ;
- ⊙ TRISENOX[®] (tryoxide d'arsenic) dans le traitement de la leucémie promyélocytaire aiguë à risque faible ou intermédiaire en 1^{ère} ligne (45), et enfin ;
- ⊙ ZEJULA[®] (niraparib) dans le traitement du cancer épithélial séreux de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif en 2^{ème} ligne (46).

Le Tableau V synthétise l'ensemble des produits et le nombre d'indications correspondantes qui ne sont pas inscrits sur la liste en sus, selon la raison.

Tableau V : Résumé des spécialités non inscrites sur la liste en sus

Spécialités <u>non</u> inscrites sur la liste en sus		
Raison principale	Nombre d'indications concernées	Nom des spécialités
Produit non majoritairement administré à l'hôpital	13 indications	CABOMETYX® COTELIC® CRYSVITA® IBRANCE® IMBRUVICA® ODOMZO® REVOLADE® x 3 TAFINLAR® XALKORI® ZYKADIA® ZYTIGA®
Indications non remboursées	6 indications	BAVENCIO® IBRANCE® REVLIMID® STIVARGA® TASIGNA® TECENTRIQ®
SMR important, ASMR IV sans ISP et sans comparateur	3 indications	ADCETRIS® QARZIBA® TASIGNA®
SMR important, ASMR IV sans ISP et sans comparateur inscrit sur la liste en sus	9 indications	ADCETRIS® ALECENSA® x 2 AVASTIN® FERRIPROX® NEOFORDEX® STIVARGA® TRISENOX® ZEJULA®
SMR important, ASMR IV sans ISP et comparateur sur la liste en sus	1 indication	KEYTRUDA®
SMR important, ASMR III	1 indication	REVLIMID®

3. Indications inscrites sur la liste en sus

Parmi les indications inscrites sur la liste en sus, nous décrivons dans ce paragraphe, les indications ayant un SMR important, une ASMR III et majoritairement utilisées à l'hôpital (a), les indications ayant un SMR important, une ASMR IV sans comparateur et avec un ISP (b) puis les indications qui ont recours au principe d'égalité de traitement des produits comparables (c).

a. SMR important, ASMR III, majoritairement utilisé à l'hôpital

Parmi les indications dont la demande d'inscription à la liste en sus a été acceptée au cours des 3 dernières années, 6 d'entre elles pour 5 médicaments, ont

présenté un SMR important, une ASMR III et sont majoritairement administrées à l'hôpital. Elles remplissaient alors tous les critères permettant d'être éligibles à une prise en charge en sus. Il s'agit de :

- ⊙ HALAVEN® (eribuline) dans le traitement du liposarcome non résecable en 2^{ème} ligne (47) ;
- ⊙ KEYTRUDA® (pembrolizumab) dans le traitement du CBNPC métastatique exprimant un score PDL1 \geq 50% en 1^{ère} ligne (48) ;
- ⊙ KYPROLIS® (carfilzomib) dans le traitement du myélome multiple en trithérapie et en 2^{ème} ligne (49) ;
- ⊙ OPDIVO® (nivolumab) dans le traitement du carcinome à cellules rénales avancé en 2^{ème} ligne et dans le traitement adjuvant du mélanome métastatique (50) (51), et enfin ;
- ⊙ la thérapie génique YESCARTA® (axicabtagene ciloleucel) dans le traitement du lymphome diffus à grandes cellules B et du lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B en rechute ou réfractaires en 3^{ème} ligne (52).

b. SMR important, ASMR IV sans comparateur et avec un ISP

Une seule indication de l'étude a obtenu un SMR important, une ASMR IV sans comparateur jugé cliniquement pertinent tout en démontrant un ISP. Il s'agit de l'indication de BAVENCIO® (avelumab) dans le traitement du carcinome à cellules de Merkel métastatique en 2^{ème} ligne (31). C'est l'ensemble de ces éléments reconnus par la CT qui a permis à BAVENCIO® d'accéder à une prise en charge sur la liste en sus et d'être disponible pour les patients dans cette indication. Il est à noter que la 1^{ère} ligne de cette indication a obtenu un SMR insuffisant et ne peut donc pas être remboursée en sus.

c. Principe d'égalité de traitement pour les produits comparables

Pour finir, 8 indications équivalentes à 6 médicaments ont présenté un SMR important, une ASMR IV sans ISP, mais elles ont des comparateurs cliniquement pertinents déjà inscrits sur la liste en sus ce qui permet d'appliquer le principe d'égalité de traitement des produits comparables et de les inscrire sur la liste en sus à leur tour. Cela concerne :

- ⊙ ALPROLIX® (eftrenonacog-alpha) dans le traitement ou la prophylaxie des épisodes hémorragiques en cas d'hémophilie B (53) ;
- ⊙ DARZALEX® (daratumumab) dans le traitement en trithérapie du myélome multiple en 2^{ème} ligne (54) ;
- ⊙ KEYTRUDA® (pembrolizumab) dans le traitement du mélanome avancé et dans le traitement du CBNPC localement avancé ou métastatique exprimant PDL1 en 2^{ème} ligne (55) ;
- ⊙ KYPROLIS® (carfilzomib) dans le traitement en bithérapie du myélome multiple en 2^{ème} ligne (56) ;
- ⊙ OPDIVO® (nivolumab) dans le traitement du CBNPC de type non épidermoïde localement avancé ou métastatique en 2^{ème} ligne et dans le traitement du carcinome épidermoïde de la tête et du cou en 2^{ème} ligne (57) (58) ;
- ⊙ TECENTRIQ® (atézolizumab) dans le traitement du CBNPC localement avancé ou métastatique en 2^{ème} ligne (34).

Le Tableau VI présente l'ensemble des produits et le nombre d'indications correspondantes qui sont inscrits sur la liste en sus, selon la raison.

Tableau VI : Résumé des spécialités inscrites sur la liste en sus

Spécialités inscrites sur la liste en sus		
Raison principale	Nombre d'indications concernées	Nom des spécialités
SMR important et ASMR III, administré majoritairement à l'hôpital	6 indications	HALAVEN® KEYTRUDA® KYPROLIS® OPDIVO® x 2 YESCARTA®
SMR important, ASMR IV avec un ISP et sans comparateur	1 indication	BAVENCIO®
SMR important, ASMR IV sans ISP mais avec un comparateur inscrit sur la liste en sus	8 indications	ALPROLIX® DARZALEX® KEYTRUDA® x 2 KYPROLIS® OPDIVO® x 2 TECENTRIQ®

4. Produits d'intérêt particulier

Au cours de l'analyse dans le cadre de cette étude, quelques produits ont nécessité une investigation plus complète pour comprendre le rationnel de leur inscription ou de leur refus d'inscription sur la liste en sus. En effet, soit ces produits présentaient les critères nécessaires à l'admission sur la liste mais n'y figuraient pas, soit l'historique ou l'environnement du produit était intéressant et présentait un intérêt particulier à être détaillé. Au total, ce sont 7 médicaments qui sont recensés ci-dessous.

a. QARZIBA®

QARZIBA® (Dinutuximab bêta) est un médicament des laboratoires EUSA qui a obtenu une AMM conditionnelle le 8 mai 2017 pour « *le traitement des patients âgés de 12 mois et plus atteints d'un neuroblastome de haut risque, qui ont précédemment reçu une chimiothérapie d'induction et ont présenté au moins une réponse partielle, suivie d'un traitement myéloablatif et d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques, ainsi que chez les patients ayant un neuroblastome récidivant ou réfractaire, avec ou sans maladie résiduelle* ». Avant l'AMM, les patients ont pu bénéficier d'une ATU nominative du 1^{er} février 2017 à la délivrance de l'AMM, puis le produit a été en post-ATU, en accord avec l'article 48 de la LFSS de 2014, jusqu'au 7 septembre 2017. La commission de la transparence a rendu un avis le 22 novembre 2017 (36) dans lequel elle octroyait à QARZIBA® un SMR important, une ASMR IV dans « *la prise en charge de la phase d'entretien du neuroblastome de haut risque* » et une ASMR V dans « *la prise en charge du neuroblastome récidivant ou réfractaire* », aucun ISP, et a jugé qu'il n'existait pas de comparateurs cliniquement pertinents possédant déjà une AMM dans ces deux indications. Selon les critères d'éligibilité à la liste en sus décrit dans le décret n°2016-349 du 24 mars 2016 relatif à la procédure et aux conditions d'inscription des spécialités pharmaceutiques sur la liste en sus, cette spécialité ne peut pas y être inscrite dans l'ensemble de ses indications.

Cependant, dans son avis, la CT affirme que « *Compte tenu du besoin médical identifié, il n'est pas envisageable de traiter un patient atteint d'un neuroblastome de haut risque ou d'un neuroblastome en rechute ou réfractaire, dans les conditions précisées ci-après, sans dinutuximab bêta. Cet avis tient compte de l'absence d'alternative disponible dans la prise en charge de cette maladie et de l'apport de ce*

médicament dans la stratégie thérapeutique. ». Grâce à cette affirmation et afin de continuer le traitement des patients atteints de cette pathologie en attendant l'arrivée d'alternatives thérapeutiques, QARZIBA® fait l'objet actuellement d'un financement dérogatoire encadré et délivré par la DSS et la DGOS (59) (60). Ce financement est à hauteur de 4 millions d'€ par an depuis le 1^{er} septembre 2018 jusqu'au 31 décembre 2019. Il ne concerne que l'indication qui a obtenu une ASMR IV « *traitement des patients âgés de 12 mois et plus atteints d'un neuroblastome de haut risque, qui ont précédemment reçu une chimiothérapie d'induction et ont présenté au moins une réponse partielle, suivie d'un traitement myéloablatif et d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques, avec ou sans maladie résiduelle* », et sera réparti entre les centres d'oncologie pédiatrique listés en annexe de la note d'information ministérielle. Ainsi, selon le prorata par année, 1,3 millions d'€ sont alloués sur l'année 2018 et 4 millions d'€ sur l'année 2019 (61).

QARZIBA® ayant obtenu une AMM sous circonstances exceptionnelles, les laboratoires EUSA sont dans l'obligation de fournir de nouvelles données à l'EMA dont certaines sont attendues pour décembre 2019 et d'autres pour décembre 2021. Elles concernent les résultats d'une évaluation des échantillons plasmatiques collectés chez les patients des études APN311-202 et APN311-304 afin de mieux définir la posologie chez les enfants et l'impact des anticorps humains antichimériques, une étude annuelle de recueil de données sur la douleur et sa prise en charge, sur l'impact sur le système nerveux central et périphérique, y compris les troubles visuels, la sécurité et l'efficacité à long terme, issues d'un registre de patients avec un neuroblastome de haut risque, des résultats d'efficacité de l'IL-2 et de survie à au moins 5 ans. Dans ce contexte, la CT affirme que QARZIBA® pourra faire l'objet d'une réévaluation du SMR, de l'ASMR et de la population cible lorsque des résultats d'efficacité du dinutuximab bêta associé à l'isotrétinoïne sans IL-2 seront disponibles. En cas de réévaluation favorable, cela permettrait de négocier une inscription sur la liste en sus comme cela a été le cas pour un autre produit ENTYVIO® dans la maladie de Crohn qui avait lui aussi eu un financement dérogatoire pendant environ 1 an.

b. KEYTRUDA®

KEYTRUDA® (pembrolizumab) dans son indication « *le traitement, en monothérapie, des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique ayant reçu une chimiothérapie antérieure à base de sels de*

platine » a obtenu un avis de la transparence par la CT le 21 février 2018 (62) dans lequel il est jugé qu'il apporte un SMR important, une ASMR IV, aucun ISP et que ses comparateurs cliniquement pertinents sont la chimiothérapie dont JAVLOR® (vinflunine). Ce dernier était inscrit auparavant sur la liste en sus mais il en a été radié le 31 juillet 2016 ce qui ne permet pas à KEYTRUDA® d'avoir recours au principe d'égalité de traitement des produits comparables et d'être inscrit sur la liste en sus à son tour.

Le problème qui se pose pour le laboratoire MSD est que le prix du produit est de 90 000€ par an en PFHT pour les autres indications déjà sur le marché. Donc sa prise en charge théorique en intra-GHS est impossible dans la plupart des établissements (63). Par ailleurs, la commission de la transparence souligne dans son avis que « *KEYTRUDA® est l'option thérapeutique à privilégier par rapport à la chimiothérapie chez les patients ayant un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique ayant progressé pendant ou après une chimiothérapie à base de sels de platine (2^{ème} et 3^{ème} ligne), en tenant compte du risque plus élevé de décès précoce en comparaison à la chimiothérapie.* ». MSD souligne de son côté la mise en place réussie de l'ATU gratuite qui a permis de traiter 520 patients depuis décembre 2017. De plus, certains oncologues estiment qu'ils sont confrontés à un désert thérapeutique dans ce cancer au mauvais pronostic et que retarder le traitement des patients par pembrolizumab serait une perte de chance pour les patients. Dans ce contexte, MSD a formé un recours gracieux auprès de la DSS et de la DGOS en juin 2018 (63).

La CT a précisé son avis en décembre 2018 (64) suite au dépôt de nouvelles données (survie globale et survie ajustée sur la qualité de vie) de la part du laboratoire MSD dans le but de modifier les comparateurs et/ou d'obtenir un ISP. La CT a considéré qu'il n'y avait pas lieu de modifier les comparateurs et de modifier l'appréciation de l'ISP au vu des nouvelles données, tout en précisant qu'il n'était pas envisageable de traiter un patient ayant un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique en 2^{ème} ou 3^{ème} ligne sans pembrolizumab (65).

Le 15 novembre 2019, les ministères des solidarités et de la santé et de l'action et des comptes publics ont publié une note d'information, la n°DGOS/PF2/DSS/1C/2019/239, dans laquelle ils proposent une prise en charge de KEYTRUDA® de façon dérogatoire avec un financement « à l'euro, l'euro » dans cette indication. Ainsi, pour le carcinome

urothélial, KEYTRUDA® n'est pas inscrit sur la liste en sus mais il est pris en charge de la même façon que s'il l'avait été (66).

c. REVLIMID®

REVLIMID® (lenalidomide) est un médicament qui a obtenu sa première AMM dans le myélome multiple en 2007. Dans le cadre de cette étude, une nouvelle indication a fait l'objet d'une évaluation auprès de la CT le 25 janvier 2017 (35). Cette dernière concernait l'indication « *pour le traitement du myélome multiple non préalablement traité chez les patients adultes non éligibles à une greffe* » et a obtenu un SMR important, une ASMR III tout en étant susceptible d'avoir un impact de santé publique. Grâce à ces différents éléments, la spécialité REVLIMID® aurait dû être inscrite sur la liste en sus comme cela a été le cas pour les indications qui ont précédées mais ce n'est pas le cas. En effet, REVLIMID® a perdu son exclusivité en 2013 et avant que le décret n°2016-349 du 24 mars 2016 ne soit publié, les princeps qui tombaient dans le domaine du public et qui étaient soumis à la générification pouvaient être radiés de la liste en sus, en fonction de l'évolution des prix à l'hôpital. Par ailleurs, REVLIMID® est une spécialité majoritairement utilisée en rétrocession. Ainsi, probablement à cause de cette utilisation non majoritaire à l'hôpital, elle a été radiée de la liste en mars 2013 et depuis, malgré les SMR et ASMR élevés des nouvelles indications, REVLIMID® ne peut plus prétendre à l'accès à une prise en charge en sus.

Par ailleurs, REVLIMID®, disponible en rétrocession, a subi une baisse de 5% de son prix PFHT deux mois après la mise en ligne de l'avis de la transparence concernant la nouvelle indication. Les prix PFHT étaient alors de 140,68 euros (2,5 mg), 148,084 euros (5 mg), 155,263 euros (10 mg), 163,771 (15 mg) et 180,149 euros (25 mg). Il n'avait pas connu d'autres baisses depuis 2013, l'année de sa radiation (67).

d. KYPROLIS®

KYPROLIS® (carfilzomib) du laboratoire AMGEN a obtenu une première AMM européenne en novembre 2015 pour l'indication « *en association avec la dexaméthasone et le lénalidomide (REVLIMID®), dans le traitement du myélome multiple chez les patients adultes qui ont reçu au moins un traitement antérieur* » puis une extension d'indication en juillet 2016 pour l'indication « *en association avec la*

dexaméthasone seule, dans le traitement du myélome multiple en rechute après un premier traitement ».

La première indication a fait l'objet d'une évaluation par la CT dont l'avis définitif a été publié le 25 mai 2016 (49). Il a été jugé que KYPROLIS® dans cette indication apporte un SMR important, une ASMR IV sans ISP et parmi ses comparateurs cliniquement pertinents figurait VELCADE®, déjà inscrit sur la liste en sus. Au vu de ces différents éléments, KYPROLIS® était éligible à une facturation en sus, mais soit sa demande a été rejetée par le ministère, soit Amgen n'avait pas demandé sa prise en charge en sus (une des raisons plausible étant que son comparateur cliniquement pertinent inscrit sur la liste en sus VELCADE® était proche de la générification et donc d'une potentielle radiation de la liste en sus ce qui entraînerait une radiation pour KYPROLIS® également). Plus tard, Amgen a déposé à la CT des données complémentaires de son essai ASPIRE présentant cette fois des résultats portant sur la survie globale et non plus uniquement sur la survie sans progression, ce qui lui avait valu son ASMR IV d'après la CT (68). La CT a donc procédé à une réévaluation à la demande de la firme publiée dans un avis le 21 février 2018 (69) et au vu des nouveaux résultats, s'est prononcée en faveur d'un SMR important et d'une ASMR III dans le traitement du myélome multiple en trithérapie. En effet, le carfilzomib en association au lénalidomide et à la dexaméthasone réduit de 21% le risque de décès dans l'essai ASPIRE.

En parallèle, l'extension d'indication concernant KYPROLIS® en association à la dexaméthasone seule a obtenu de la part de la CT (56), le 24 janvier 2018, un SMR important, une ASMR IV sans ISP, mais parmi ses comparateurs cliniquement pertinents figurait KYPROLIS® en trithérapie (cf. **Principe d'égalité de traitement pour les produits comparables**).

Dans ce contexte, l'indication trithérapie ayant obtenu une ASMR III et l'indication en bithérapie ayant droit au principe d'égalité de traitement des produits comparables, elles ont toutes les deux été inscrites sur la liste en sus, les rendant accessibles aux patients atteints de myélome multiple, le 18 juillet 2018 pour un PFHT de 157,33 euros (10 mg), 472 euros (30 mg) et 944 euros (60 mg). (70).

e. YESCARTA®

YESCARTA® (axicabtagene ciloleucel) est une thérapie génique indiquée pour le traitement des patients adultes atteints de lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) et de lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B (LMPGCB) réfractaire ou en rechute, après au moins deux lignes de traitement systémique dont l'AMM a été délivrée en août 2018. Le laboratoire Gilead a soumis l'ensemble de l'indication à l'évaluation de la CT en vue de sa prise en charge par l'assurance maladie (52). Cette dernière a octroyé un SMR important et une ASMR III à la spécialité ce qui lui a permis d'accéder à la liste en sus. Néanmoins, pour la première fois, cette prise en charge a été subordonnée au respect de certaines conditions, notamment en raison du prix de la spécialité, conditions qui sont détaillées ci-après.

En effet, YESCARTA® est le second CAR-T cell mis sur le marché en France après KYMRIA® de Novartis qui n'a pas encore de prix fixé à ce jour. Il s'agit d'une thérapie génique constituée de cellules T autologues, génétiquement modifiées *ex vivo* par transduction rétrovirale, pour exprimer un récepteur chimérique à l'antigène (CAR) ciblant la protéine CD19 présente sur les cellules de la lignée B. Suite à la liaison des cellules CAR T anti-CD19 avec les cellules cibles exprimant le CD19 (cellules cancéreuses et lymphocytes B normaux), les domaines de co-stimulation CD28 et CD3-zéta activent la cascade de signalisation qui conduit à l'activation, la prolifération, à l'acquisition de fonctions effectrices et à la sécrétion des cytokines et des chimiokines inflammatoires. Cette cascade d'événements conduit à l'apoptose et à la nécrose des cellules cibles exprimant le CD19. Chaque médicament est produit pour un patient à partir de ses propres cellules T, prélevées par leucaphérèse et génétiquement modifiées. Les cellules viables positives pour le CAR T anti-CD19 sont amplifiées et sont perfusées au patient, chez qui elles peuvent alors reconnaître et éliminer les cellules cibles exprimant le CD19, après que le patient ait reçu une chimiothérapie lymphodéplétive visant à favoriser l'expansion *in vivo* des cellules CAR T administrées. Les coûts de production étant importants, le médicament a un prix très élevé. Ainsi, lors de l'ATU, YESCARTA® était délivré gratuitement aux établissements de santé puis il est devenu payant lors du post-ATU, au moment de l'AMM, pour un coût de 350 000€ par patient (71). La dépense est conséquente pour l'assurance maladie surtout que les patients, étant souvent très affaiblis, décèdent parfois avant l'administration du traitement. En effet, il faut environ 1 mois entre le prélèvement des cellules chez le patient et l'administration du traitement avec ses propres cellules

modifiées. Lors de la négociation du prix avec Gilead, le CEPS a pris en compte l'ensemble de ces éléments et a conclu à un accord sur le prix à 327 000€ par patient sous certaines conditions (72).

Comme la grande majorité des médicaments aujourd'hui, le prix de YESCARTA® prend en compte des remises, dont le montant n'est pas public, versées au CEPS incluant notamment un contrat de performance lié à la survie. Là où YESCARTA® se distingue des autres spécialités, c'est que sa prise en charge est soumise au recueil et à la transmission d'informations complémentaires relatives à sa prescription (73). Ces informations sont les suivantes (74) :

- ⊙ Pour tout patient éligible à la spécialité, une fois la commande réalisée :
 - Si l'établissement commandeur assure habituellement le suivi du patient ;
 - Le nombre de lignes de traitement reçues préalablement à YESCARTA® ;
 - Si le patient a déjà reçu une greffe autologue/allogreffe de CSH ;
 - L'état général du patient au moment de la commande ;
 - La date de la commande auprès du fournisseur.
- ⊙ Au moment où l'injection a lieu ou au plus tard 180 jours après la date de la commande :
 - Si le médicament a été injecté au patient et la date ou le motif si non ;
 - Si le médicament était conforme ;
 - La dose de cellules administrées et le pourcentage de viabilité cellulaire ;
 - L'état de santé général du patient au moment de l'injection ;
 - Le statut de la maladie avant la lymphodéplétion ;
 - Les autres traitements prescrits au patient.
- ⊙ 28 jours, 100 jours, 6 mois puis tous les 6 mois après l'injection de YESCARTA® :
 - Si le patient est décédé, la date et s'il est lié à la toxicité du CAR-T cell ;
 - S'il y a eu rémission complète ou partielle et la date ;
 - S'il y a eu une progression de la maladie ;
 - S'il des effets indésirables ou complications sont survenus avec le détail ;
 - Les autres traitements pris par le patient.

Ces conditions rendent la prescription et la prise en charge de YESCARTA® très réglementées afin d'encadrer l'utilisation du produit et s'assurer de l'efficience pour l'Assurance Maladie.

f. OPDIVO®

OPDIVO® (nivolumab) est un anti-PD1 actuellement disponible sur le marché pour diverses pathologies. Néanmoins, l'indication d'intérêt particulier dans le cadre de cette étude est le traitement des patients adultes atteints d'un cancer épidermoïde de la tête et du cou en progression pendant ou après une chimiothérapie à base de sels de platine. L'AMM pour cette indication a été délivrée en avril 2017 et la CT a rendu un avis le 31 janvier 2018 (57). Dans cet avis, elle a estimé qu'OPDIVO® apportait un SMR important, une ASMR IV sans ISP et que les comparateurs cliniquement pertinents étaient le méthotrexate, ERBITUX® (cétuximab) et TAXOTERE® (docétaxel). En effet, ERBITUX® et TAXOTERE® sont deux spécialités utilisées dans cette indication en 1^{ère} ligne, mais n'ont pas l'AMM pour la 2^{ème} ligne. Cependant, ERBITUX® est mentionné dans les recommandations de la prise en charge du carcinome épidermoïde de la tête et du cou.

ERBITUX® possède une AMM dans le traitement des cancers des voies aérodigestives supérieures qui a concerné des patients non-prétraités donc en 1^{ère} ligne et est inscrit sur la liste en sus. Dans l'avis de la CT, les termes employés « *cancer épidermoïde de la tête et du cou en progression pendant ou après une chimiothérapie à base de sels de platine* » et « *en seconde ligne de traitement de patients atteints d'un cancer des voies aérodigestives supérieures en progression pendant ou après une chimiothérapie à base de sels de platine* » sont indifférenciés. Ainsi, OPDIVO® peut avoir recours au principe d'égalité de traitement des produits comparables et être prise en charge en sus au même titre que son comparateur ERBITUX et pour un PFHT de 414,38 euros (4 ml) et 1 035,94 euros (10 ml). Afin de justifier cette autorisation d'accès à la liste en sus de la part du ministère et cela malgré un comparateur cliniquement pertinent utilisé en hors-AMM dans l'indication concernée, l'indication inscrite pour la prise en charge en sus sera « *carcinome épidermoïde des voies aérodigestives supérieures* » au lieu de « *cancer épidermoïde de la tête et du cou* ». En effet, dans la codification de la liste en sus, seule l'indication est prise en compte et pas la ligne (75).

Il s'agissait alors de la 5^{ème} indication prise en charge en sus par l'assurance maladie pour l'anti-PD1 OPDIVO®.

g. TECENTRIQ®

TECENTRIQ® (atézolizumab) a obtenu une AMM en septembre 2017 pour l'indication en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints :

- d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure (indication faisant l'objet de la présente description) ;

- d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure à base de platine ou considérés inéligibles au cisplatine (indication non remboursable).

La CT a rendu un avis sur le CBNPC, après une audition, le 30 mai 2018, dans lequel elle attribue un SMR important dans le traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure, les patients avec mutations activatrices de l'EGFR devant également avoir reçu une thérapie ciblée, et un SMR insuffisant dans le traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique, avec réarrangement du gène ALK (ALK+), après une chimiothérapie antérieure (34). Cette dernière indication n'est donc pas prise en charge par l'assurance maladie. En revanche, l'indication avec le SMR important a également obtenu une ASMR IV sans ISP par rapport à TAXOTERE® (docétaxel) et aux autres anti-PD1, OPDIVO® (nivolumab) et KEYTRUDA® (pembrolizumab) entre autres. Les comparateurs cliniquement pertinents étant tous facturés en sus pour cette indication, à l'exception de TAXOTERE®, le principe d'égalité de traitement des produits comparables s'applique et TECENTRIQ® a pu accéder à la liste en sus à son tour, dans cette indication.

L'accessibilité à cette prise en charge dérogatoire respecte les critères du décret du 24 mars 2016, mais ce qui est intéressant à développer dans ce cas est le fait que le laboratoire Roche a négocié avec le CEPS un accord de prix basé sur un modèle de remboursement personnalisé avec un prix limite de vente à 3 496,101 euros pour un flacon de 20 ml (76). En effet, TECENTRIQ® est le premier médicament en France à bénéficier d'un tel accord et le laboratoire s'engage à rembourser l'ensemble des cycles de traitement des patients n'ayant pas bénéficié pleinement du traitement par

TECENTRIQ®. Cependant, le nombre de cycles de traitement nécessaires pour que le médicament soit considéré comme bénéfique pour le patient n'est pas dévoilé. Il est considéré que si le traitement a une durée trop courte, cela signifie soit une toxicité, soit un manque d'efficacité d'où le critère de jugement basé sur la durée de traitement. En effet, le laboratoire développait depuis 5 années déjà, une structure de recueil des informations afin d'accroître la robustesse et la pertinence d'un tel accord lors de la négociation avec le CEPS, qui était jusqu'alors plutôt défavorable à ce type de modèle de remboursement.

TECENTRIQ® ouvre la porte à d'autres produits pour leur négociation de prix ou encore d'accès à la liste en sus pour les plus onéreux et pour lesquels une réserve s'agissant de leur efficacité existerait. En payant uniquement à la performance, l'assurance maladie espère faire des économies et s'assure de prendre en charge uniquement les produits efficaces.

PARTIE III : DISCUSSIONS ET PERSPECTIVES D'AVENIR DE LA LISTE EN SUS ACTUELLE

Au cours de cette partie nous présentons dans un premier temps une synthèse des résultats de l'analyse (I) puis nous étudions les perspectives d'évolution qui s'offrent à la liste en sus (II).

I. SYNTHÈSE DES RESULTATS

Dans l'exemple du domaine de l'oncologie-hématologie, la majorité des spécialités évaluées par la commission de la transparence depuis mars 2016 n'a pas été inscrite sur la liste en sus dans le cadre de sa prise en charge. En effet, à la suite du décret n°2016-349 du 24 mars 2016 redéfinissant les critères d'accessibilité à la liste en sus de façon plus stricte, seuls 12 produits pour 15 indications ont pu y accéder, là où 30 autres pour 33 indications ont été évincés. Ces cas sont résumés dans le Tableau VII.

Tableau VII : Récapitulatif de l'analyse

	Raison principale	Nombre d'indications concernées	Nombre de spécialités
NON INSCRIT SUR LA LISTE EN SUS	Produit non majoritairement administré à l'hôpital Indications non remboursées SMR important, ASMR IV sans ISP et sans comparateur SMR important, ASMR IV sans ISP et sans comparateur inscrit sur la liste en sus SMR important, ASMR IV sans ISP et comparateur sur la liste en sus SMR important, ASMR III (radié de la liste en sus pour générique)	13 indications 6 indications 3 indications 9 indications 1 indication 1 indication	30 spécialités
INSCRIT SUR LA LISTE EN SUS	SMR important et ASMR III, administré majoritairement à l'hôpital SMR important, ASMR IV avec un ISP et sans comparateur SMR important, ASMR IV sans ISP mais avec un comparateur inscrit sur la liste en sus	6 indications 1 indication 8 indications	12 spécialités

Parmi les limites que j'ai pu observer durant cette étude, la principale concerne un des critères d'inclusion à la prise en charge en sus que je n'ai pas pu vérifier dans le cadre de cette thèse : il s'agit du critère suivant : « le coût du produit est 30% plus élevé que le montant du GHS correspondant ». D'une part, le PFHT correspondant à chaque spécialité, disponible sur le site de l'Assurance Maladie, ne prend pas en compte les remises éventuelles reversées au CEPS qui sont confidentielles. Je n'avais donc aucun moyen de connaître le prix réel de chaque spécialité. D'autre part, chaque produit peut être relié à différentes pathologies selon la maladie visée dans l'indication, les effets indésirables pouvant être associés etc. Au sein de l'hôpital, chacune de ces

pathologies est reliée à un GHS dont le forfait est fixé par le ministère et correspondant à un codage. Or savoir dans quel GHS pouvait être incluse chacune des spécialités analysées et calculer si le prix de ces dernières était 30% supérieur à celui du GHS se révèle être un travail complexe. Ce critère n'est donc pas pris en compte dans cette analyse.

Lors de l'analyse approfondie des différents cas, la première conclusion qui en ressortait était que, parmi les inscriptions sur la liste en sus, toutes répondaient aux différents critères d'accessibilité. Bien que parfois les conditions de respect des critères pourraient être considérées comme plus souples, avec par exemple OPDIVO® (nivolumab) et son ASMR IV dans le carcinome épidermoïde de la tête et du cou dont le comparateur déjà inscrit en sus est utilisé hors-AMM, aucune exception n'a été constatée quant à l'inscription d'une indication qui ne répondait pas aux critères nécessaires. Ce premier état des lieux permet de reconnaître une certaine rigueur de la part du ministère et de montrer aux industries pharmaceutiques que si une indication d'un de leur produit en oncologie-hématologie ne rentre pas dans le cadre du décret de mars 2016, elle n'aura, *a priori*, aucune chance d'être facturée en sus. Cependant, à la suite du récent rejet du refus d'inscription sur la liste en sus d'ADCETRIS® (brentuximab vedotin) et en fonction de la réévaluation qui sera rendue par le ministère dans les prochains mois, une situation inédite pourrait alors avoir lieu en cas d'inscription sur la liste en sus du produit. En effet, c'est la première fois depuis le décret du 24 mars 2016 que le Conseil d'Etat rejette un refus d'inscription sur la liste en sus de la part des ministres pour un médicament. Ainsi, si lors de la réévaluation de la CT, ADCETRIS® (brentuximab vedotin) venait à être jugé comme ayant un ISP, il pourrait alors être inscrit sur la liste en sus en conformité avec les critères du décret.

En revanche, la seconde conclusion de l'étude, concernant cette fois les refus d'inscription sur la liste en sus, était que dans la plupart des cas ces refus étaient dus à un non-respect des critères demandés, mais que parfois, certaines indications pourraient être éligibles à une prise en charge dérogatoire si les conditions de respect des critères étaient plus souples. Notamment pour celles ayant obtenu une ASMR IV sans comparateur et sans ISP comme ADCETRIS® qui a présenté un recours devant le Conseil d'Etat. Ainsi, d'autres moyens de prise en charge sont parfois mis en place comme l'exemple de QARZIBA® (dinutuximab bêta) et son enveloppe de financement dérogatoire exceptionnel. La liste en sus étant déjà en elle-même un financement dérogatoire, accumuler d'autres financements exceptionnels n'est pas une solution

pérenne et montre que les critères actuels d'accessibilité à la liste en sus sont discutables. De plus, un autre problème majeur est qu'il est difficile pour les patients d'accéder à certains traitements qui ne sont pas pris en charge en sus, car leurs coûts ne leur permettent pas non plus d'intégrer un GHS et donc d'accorder aux patients l'accès aux innovations thérapeutiques.

II. PERSPECTIVES D'ÉVOLUTION DE LA LISTE EN SUS

Parmi les perspectives d'évolution de la liste en sus, nous présentons trois rapports ou publications, à savoir le rapport d'information du Sénat de juin 2018 (1), puis le rapport Aubert de janvier 2019 (2) et enfin la première expérimentation sur la liste en sus au titre de l'article 51 de la LFSS de 2018 et son cahier des charges (3).

1. Le rapport d'information sur l'accès précoce à l'innovation en matière de produits de santé du Sénat de juin 2018

Le 13 juin 2018, le Sénat a publié un rapport d'information sur l'accès précoce à l'innovation en matière de produits de santé dans lequel les rapporteurs font le point sur le système de santé français et notamment l'accès aux thérapies innovantes de 1990 à aujourd'hui. Ils se sont alors demandé si le modèle tel qu'on le connaît aujourd'hui était toujours aussi robuste et exemplaire, et ont défini les orientations à prendre pour maintenir l'accès des patients aux innovations. Le rapport se décline en quatre chapitres et concerne les ATU, l'accès au marché des innovations après l'obtention de l'AMM, l'équité d'accès aux traitements innovants et le rôle des essais cliniques dans l'accès précoce aux médicaments innovants. La partie analysant le fonctionnement de la liste en sus se trouve au chapitre III.A. du rapport.

Ainsi, au cours de cette partie, les rapporteurs du Sénat jugent que les critères de gestion de la liste en sus sont trop rigides ou pas toujours en phase avec les avancées de la science ou les besoins des malades. En particulier, le critère d'inscription fondé sur l'évaluation de l'ASMR du médicament apparaît comme non pertinent et dévoyé de son objectif initial, puisqu'il n'a pas vocation à déterminer un mode de prise en charge ou un critère d'accès au remboursement contrairement au SMR. La présidente de la HAS rejoint cette idée. De plus, les représentants du LEEM ont ajouté que certains produits ne peuvent ainsi pas entrer dans la liste en sus pour des questions juridiques et ne peuvent entrer dans les GHS pour des raisons économiques. Le Sénat

a alors proposé de réformer la liste en sus pour consolider son rôle dans l'accès équitable des patients aux médicaments innovants sous forme de 3 propositions :

- revoir les critères d'inscription et de radiation à la liste en sus pour déverrouiller l'accès aux ASMR IV. Ils ajoutent que l'idée de l'INCA d'ajouter un critère fondé sur l'« efficacité ajoutée » peut être une piste intéressante ;
- responsabiliser les prescripteurs de ce type de produits pris en charge en sus pour compenser par ailleurs l'ouverture de la liste en sus en les incitant à une plus juste prescription des médicaments pris en charge en sus quand elle est nécessaire à l'instar des autres médicaments hospitaliers intra-GHS ;
- anticiper les sorties de la liste en sus avec des baisses de prix ou des revalorisations des GHS régulières en accord avec l'industriel, le CEPS et la HAS (77).

2. Le rapport Aubert « Réforme des modes de financement et de régulation → Vers un modèle de paiement combiné » de janvier 2019

Depuis le début de l'année 2019, la réforme de la liste en sus est au cœur des débats. En janvier 2019, Jean-Marc Aubert, directeur de la DREES, a publié le rapport Aubert (78) suite à la demande conjointe du Premier Ministre, Édouard Philippe, et de la Ministre des Solidarités et de la Santé, Agnès Buzyn, en février 2018 dans le cadre de la stratégie de transformation de notre système de santé. Ce rapport intitulé « *Réforme des modes de financement et de régulation → Vers un modèle de paiement combiné* » propose donc, à partir des constats qui ont été dressés dans le contexte actuel, de nouveaux modèles de financement du système de santé dans l'intérêt des patients. Les propositions concernant la prise en charge des médicaments onéreux à l'hôpital via la liste en sus se trouvent dans la partie 2 du rapport, dédiée à la présentation de l'application des composantes de réformes proposées dans les différents secteurs de soins.

Jean-Marc Aubert, au travers de ce rapport, dénonce la rigidité du système d'accès au marché hospitalier et le problème auquel sont confrontés les médicaments innovants situés à la frontière entre la liste en sus et les GHS et notamment ceux ayant une ASMR IV.

Au même titre que le rapport du Sénat de juin 2018, le rapport Aubert incite à une ouverture de la liste en sus avec une révision des critères d'accessibilité et en parallèle,

une responsabilisation et une plus forte implication des prescripteurs en faveur d'une pertinence et d'une efficacité dans le choix de leurs prescriptions. Pour mettre en place cette réforme de la liste en sus, Jean-Marc Aubert recommande de le faire au moyen d'expérimentation au titre de l'article 51 de la LFSS de 2018 (79). Cet article permet de mettre en œuvre un dispositif permettant d'expérimenter de nouvelles organisations en santé reposant sur des modes de financement inédits. Ainsi, une expérimentation de ce type permettrait, selon Jean-Marc Aubert, de tester une ou plusieurs proposition(s) d'évolution de la prise en charge des médicaments onéreux à l'hôpital auprès de différents établissements de santé volontaires. Une première expérimentation, détaillée dans la partie suivante, a donc été proposée et mise en place pour débiter récemment, en octobre 2019.

3. La première expérimentation au titre de l'article 51 de la LFSS de 2018 et son cahier des charges

Dans le cadre des expérimentations au titre de l'article 51 de la LFSS de 2018 et faisant suite aux recommandations du rapport Aubert de janvier 2019, un premier projet a été mis en place et a débuté le 1^{er} octobre 2019 sous la tutelle de la DSS et suite à la position du CSIS de juillet 2019. La DGOS soutient et contribue également à la mise en œuvre du projet et à la rédaction du cahier des charges. Cette expérimentation a pour but de réformer les conditions d'utilisation et de prise en charge des thérapies onéreuses au sein des établissements de santé. Elle a une durée de 3 ans et 3 mois maximum avec une évaluation à chaque fin d'année, ce qui donne une possibilité d'arrêter ou d'étendre le processus en fonction de son échec ou de son succès. 5 établissements sont pour le moment concernés : le CHU de Bordeaux, le CHU de Toulouse, le CLCC de Lille, une clinique de Tours (St. Gatien) et le CHU de Besançon dans lequel le Pr Limat a mis en place depuis plusieurs années un système de suivi et de contrôle de l'efficacité des prescriptions des produits d'oncologie sur la liste en sus (80). Ces travaux ont en partie inspiré la réflexion de la DSS.

L'expérimentation sera divisée en deux axes :

- **la qualité et la pertinence des prescriptions en passant par la connaissance de la prescription actuelle et l'identification des améliorations pouvant être apportées** : Solliciter les prescripteurs pour indiquer un set minimal d'éléments complémentaires lors de la prescription,

mettre en place un retour structuré et régulier d'informations aux prescripteurs sur leur habitudes de prescription et sur la qualité de la prise en charge médicamenteuse, favoriser la mise en place de nouvelles pratiques internes à l'établissement ;

- **l'évolution des modalités de prise en charge des molécules onéreuses :**
Préciser le périmètre des médicaments éligibles à une prise en charge en sus, mettre en place un financement mixte des molécules onéreuses, renforcer l'incitation des établissements à la négociation tarifaire et définir un cadre en vue d'un futur financement basé sur la pertinence.

Par ailleurs, cette dernière supprimera le critère de l'ASMR comme condition à la prise en charge et le mécanisme de financement reposera sur deux modalités :

- la moitié du financement sur la base du prix facial : sur cette base, l'EMI sera reversé à 100% aux établissements ce qui constitue une forte incitation à favoriser « l'efficience » du prix ;
- la moitié du financement *via* une enveloppe globale déléguée

Un cahier des charges de ce projet, paru au JO du 28 août 2019, encadre l'expérimentation qui a débuté le 1^{er} octobre 2019 et qui est prévue jusqu'en 2022 (81).

Au travers de ces trois rapports/publications, les critères d'accessibilité à la liste en sus sont jugés comme trop rigides et bloquant la disponibilité pour les patients de certains médicaments innovants, notamment ceux qui ont obtenu une ASMR IV. Ils démontrent alors la volonté et la nécessité de réformer la liste en sus.

CONCLUSION

Cette thèse avait pour ambition de mesurer la rigueur des autorités quant à l'inscription des produits d'oncologie-hématologie sur la liste en sus en se demandant si les critères d'accessibilité étaient bien respectés et l'impact que cela pouvait avoir sur l'accès au marché de ces produits.

Il a fallu dans un premier temps étudier les particularités de l'accès au marché hospitalier puis, au travers de l'étude, analyser les critères d'acceptabilité à la liste en sus, examiner les médicaments inhérents aux domaines thérapeutiques recherchés et ne s'attarder que sur les plus pertinents.

Au moyen de la base de données Prismaccess[®], des avis d'efficience de la commission de la transparence, des bases de données de l'ATIH et de l'Assurance Maladie, il a été possible de se lancer dans ce travail minutieux. Ainsi, les 48 indications évaluées par la CT de mars 2016 à juillet 2019 avec un prix publié au JO ont été extraites et analysées. Parmi elles, 15 indications sont inscrites sur la liste en sus et 33 ne le sont pas.

Il convenait alors d'analyser chaque produit de santé et d'accorder un intérêt particulier à ceux dont l'historique, l'environnement ou la prise en charge présentait un caractère particulier. En effet, certains médicaments n'ayant pas pu avoir accès à la liste en sus ont eu droit à une enveloppe de financement dérogatoire, d'autres ont fait l'objet d'un recours au Conseil d'État, d'autres encore demandent des réévaluations des conclusions rendues par la CT, ou pour finir sont inscrits sur la liste en sus, mais avec certaines conditions d'informations de prescription à remplir.

L'établissement de nouveaux critères d'accessibilité à la liste en sus, bien que respectés à la lettre de la part du ministère, n'a pas eu l'effet escompté dans l'hexagone. Ces critères ayant pour but d'encadrer la prise en charge dérogatoire des médicaments onéreux et de permettre aux médicaments innovants présentant une amélioration du service médical rendu supérieure aux alternatives thérapeutiques d'être accessibles pour les patients, n'ont pas su répondre aux attentes. En effet, ils sont à la source d'une certaine iniquité entre les établissements de santé, les territoires et même les patients, puisque certains hôpitaux ont la possibilité de prendre en charge

des médicaments onéreux non acceptés sur la liste en sus, sur la base de leurs fonds propres. Aussi, le bilan est mitigé de la part des industriels, mais également des patients et des professionnels de santé. L'évolution des critères d'accessibilité à la liste en sus et le fait de rendre la liste plus dynamique en radiant les anciennes spécialités au profit des innovations thérapeutiques est une bonne idée. Les patients pourront alors disposer constamment des dernières thérapies approuvées par la CT et l'EMA et les professionnels de santé également. De leur côté, les industriels seront incités à innover de plus en plus puisque les risques de ne pas accéder sur le marché seront réduits si le médicament présente des bénéfices thérapeutiques conséquents.

Depuis le début de l'année 2019, la réforme de la liste en sus est au cœur des débats. En janvier 2019, Jean-Marc Aubert, directeur de la DREES, a publié le rapport Aubert. Le cahier des charges de l'expérimentation au titre de l'article 51 de la LFSS de 2018 est paru en août 2019. Cette nouvelle expérimentation a débuté le 1^{er} octobre 2019 en France métropolitaine, il est donc encore trop tôt pour avoir les premiers retours qu'ils soient positifs ou négatifs et pour analyser l'efficacité de ce projet. Néanmoins, dans cette nouvelle perspective, il serait alors pertinent de reprendre l'analyse avec les nouveaux critères de prise en charge lorsqu'ils seront complètement établis et de voir si de notables changements étaient constatés.

Bibliographie

1. Institut National de Cancer. Cancers en France. L'essentiel des faits et des chiffres. Édition 2019.
2. Les Échos études. Le market access des médicaments anticancéreux en France : cadre actuel et impact des thérapies ciblées et des immunothérapies spécifiques sur les conditions d'accès au marché et l'organisation des soins. Paris : Les Echos ; 2016.
3. Les dépenses de la liste en sus augmentent plus vite que la consommation de soins. HOSPIMEDIA. 21/08/2019. <https://www.hospimedia.fr/actualite/analyses/20190821-economie-les-depenses-de-la-liste-en-sus> (consulté le 23/08/2019).
4. Décret n°2016-349 du 24 mars 2016. Relatif à la procédure et aux conditions d'inscription des spécialités pharmaceutiques sur la liste mentionnée à l'article L. 162-22-7 du code de la sécurité sociale (JORF du 25/03/2016).
5. Panorama de la DREES. Les établissements de santé. Edition 2018. <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/etudes-et-statistiques/publications/panoramas-de-la-drees/article/les-etablissements-de-sante-edition-2018> (consulté le 03/08/2019).
6. CEPS. Rapport d'activité 2018. https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/ceps_rapport_d_activite_2018_20191122.pdf. Consulté le 26/11/2019.
7. DSS. Notice explicative relative au référentiel administratif portant la codification des indications des spécialités inscrites sur la liste en sus. Juillet 2018.
8. La doctrine de la Commission de la transparence septembre 2018. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-10/doctrine_10102018.pdf. Consultée le 23/10/2019.
9. L'accès au marché décrit par le Leem. <https://www.leem.org/acces-au-marche>. Consulté le 23/10/2019.
10. Le rapport 2017 de la sécurité sociale sur la fixation des prix des médicaments du 20/09/2017. <https://www.ccomptes.fr/sites/default/files/2017-09/20170920-rapport-securite-sociale-2017-fixation-prix-medicaments.pdf>. Consulté le 23/10/2019.
11. Accord cadre de 2015. https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/accord_cadre_version_definitive_20151231-2.pdf. Consulté le 23/10/2019.
12. La lettre d'orientation des ministres du 17/08/2016. https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/la_lettre_d_orientation_des_ministres_du_17_aout_2016-2.pdf. Consulté le 23/10/2019.

13. CEPS. Rapport d'activité 2017. https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/ceps_rapport_d_activite_2017_20181029.pdf. Consulté le 26/07/2019.
14. La rétrocession des médicaments. https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/retrocession_medicaments-2.pdf. Consulté le 24/10/2019.
15. Financement des établissements de santé - Ministère des Solidarités et de la Santé. <https://solidarites-sante.gouv.fr/professionnels/gerer-un-etablissement-de-sante-medico-social/financement/financement-des-etablissements-de-sante-10795/article/financement-des-etablissements-de-sante#>. Consulté le 24/10/2019.
16. Prise en charge des médicaments à l'hôpital _ précisions sur le décret « liste en sus » - Ministère des Solidarités et de la Santé. <https://solidarites-sante.gouv.fr/archives/archives-presse/archives-breves/article/prise-en-charge-des-medicaments-a-l-hopital-precisions-sur-le-decret-liste-en#>. Consulté le 25/10/2019.
17. Code de la sécurité sociale - Article L162-22-7-2 _ Legifrance. <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006073189&idArticle=LEGIARTI000029962723&dateTexte=&categorieLien=id>. Consulté le 25/10/2019.
18. JDSAM financement en sus oct 2016 VF. <http://www.institutdroitsante.fr/wp-content/uploads/2016/11/JDSAM-18-10.pdf>. Consulté le 25/10/2019.
19. Haute Autorité de Santé. Avis de transparence de CABOMETYX®. 11 Janvier 2017.
20. Haute Autorité de Santé. Avis de transparence de COTELLIC®. 16 Mars 2016.
21. Haute Autorité de Santé. Avis de transparence de CRYSVITA®. 23 Janvier 2019.
22. Haute Autorité de Santé. Avis de transparence de IBRANCE®. 3 Mai 2017.
23. Haute Autorité de Santé. Avis de transparence de IMBRUVICA®. 30 Novembre 2016.
24. Haute Autorité de Santé. Avis de transparence de ODOMZO®. 8 Juin 2016.
25. Haute Autorité de Santé. Avis de transparence de REVOLADE®. 22 Février 2017.
26. Haute Autorité de Santé. Avis de transparence de REVOLADE®. 7 Septembre 2016.
27. Haute Autorité de Santé. Avis de transparence de TAFINLAR® (+MEKINIST®). 20 Janvier 2016.
28. Haute Autorité de Santé. Avis de transparence de XALKORI®. 5 Avril 2017.
29. Haute Autorité de Santé. Avis de transparence de ZYKADIA®. 13 Décembre 2017.
30. Haute Autorité de Santé. Avis de transparence de ZYTIGA®. 16 Mai 2018.

31. Haute Autorité de Santé. Avis de transparence de BAVENCIO®. 19 Septembre 2018.
32. Haute Autorité de Santé. Avis de transparence de STIVARGA®. 22 Novembre 2017.
33. Haute Autorité de Santé. Avis de transparence de TASIGNA®. 18 Avril 2018.
34. Haute Autorité de Santé. Avis de transparence de TECENTRIQ®. 30 Mai 2018.
35. Haute Autorité de Santé. Avis de transparence de REVLIMID®. 25 Janvier 2017.
36. Haute Autorité de Santé. Avis de transparence de QARZIBA®. 22 Novembre 2017.
37. Haute Autorité de Santé. Avis de transparence de ADCETRIS®. 3 Mai 2017.
38. APM news. Le Conseil d'Etat annule le refus d'inscription d'une extension d'indication d'ADCETRIS® sur la liste en sus. 24/10/2019.https://www.apmnews.com/print_story_pdf.php?uid=133036&objet=342494 (consulté le 31/10/2019).
39. Haute Autorité de Santé. Avis de transparence de ADCETRIS®. 3 Avril 2019.
40. Haute Autorité de Santé. Avis de transparence de ALECENSA®. 30 Mai 2018.
41. Haute Autorité de Santé. Avis de transparence de ALECENSA®. 13 Décembre 2017.
42. Haute Autorité de Santé. Avis de transparence de AVASTIN®. 6 Juillet 2016.
43. Haute Autorité de Santé. Avis de transparence de FERRIPROX®. 4 Avril 2018.
44. Haute Autorité de Santé. Avis de transparence de NEOFORDEX®. 19 Octobre 2016.
45. Haute Autorité de Santé. Avis de transparence de TRISENOX®. 19 Juillet 2017.
46. Haute Autorité de Santé. Avis de transparence de ZEJULA®. 13 Juin 2018.
47. Haute Autorité de Santé. Avis de transparence de HALAVEN®. 3 Mai 2017.
48. Haute Autorité de Santé. Avis de transparence de KEYTRUDA®. 17 Mai 2017.
49. Haute Autorité de Santé. Avis de transparence de KYPROLIS®. 25 Mai 2016.
50. Haute Autorité de Santé. Avis de transparence de OPDIVO®. 5 Octobre 2016.
51. Haute Autorité de Santé. Avis de transparence de OPDIVO®. 5 Décembre 2018.
52. Haute Autorité de Santé. Avis de transparence de YESCARTA®. 5 Décembre 2018.
53. Haute Autorité de Santé. Avis de transparence de ALPROLIX®. 5 Octobre 2016.
54. Haute Autorité de Santé. Avis de transparence de DARZALEX®. 21 Février 2018.

55. Haute Autorité de Santé. Avis de transparence de KEYTRUDA®. 3 Mai 2017.
56. Haute Autorité de Santé. Avis de transparence de KYPROLIS®. 24 Janvier 2018.
57. Haute Autorité de Santé. Avis de transparence de OPDIVO®. 31 Janvier 2018.
58. Haute Autorité de Santé. Avis de transparence de OPDIVO®. 11 Janvier 2017.
59. APM news. Un financement dérogatoire exceptionnel pour QARZIBA® dans le neuroblastome. 20/09/2018. <https://www.apmnews.com/depeche/0/325381/un-financement-derogatoire-exceptionnel-pour-qarziba-dans-le-neuroblastome> (consulté le 02/08/2019).
60. DGOS. DSS. Note d'information n°DGOS/PF2/DSS/1C/2018/216 relative au financement à titre exceptionnel relative de Qarziba.18/09/2018. https://solidarites-sante.gouv.fr/fichiers/bo/2018/18-10/ste_20180010_0000_0029.pdf (consultée le 04/08/2019).
61. APM news. Mise à disposition de Qarziba® : le financement exceptionnel sera de 5,3 millions d'euros jusqu'à fin 2019. 04/10/2018.
62. Haute Autorité de Santé. Avis de transparence de KEYTRUDA®. 21 Février 2018.
63. APM news. Refus d'inscription de Keytruda® sur la liste en sus dans le cancer de la vessie en deuxième ligne. 04/06/2018.
64. Haute Autorité de Santé. Avis de transparence de KEYTRUDA®. 5 Décembre 2018.
65. APM news. La CT précise son avis sur Keytruda® dans le cancer de la vessie. 14/01/2019. <https://www.apmnews.com/depeche/133036/330349/la-ct-precise-son-avis-sur-keytruda-dans-le-cancer-de-la-vessie> (consulté le 03/08/2019).
66. DGOS. DSS. Note d'information n°DGOS/PF2/DSS/1C/2019/239 relative à la prise en charge dérogatoire de la spécialité pharmaceutique KEYTRUDA® (pembrolizumab). 15 novembre 2019. <https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/239-nprectifiee.pdf> (consultée le 12/12/2019).
67. APM news. Baisse de prix pour l'anticancéreux Revlimid®. 08/03/2017. <https://www.apmnews.com/depeche/133036/300494/baisse-de-prix-pour-l-anticancereux-revlimid> (consulté le 10/08/2019).
68. APM news. Myélome multiple : deuxième preuve d'un bénéfice en survie globale pour le carfilzomib. 13/07/2017.
69. Haute Autorité de Santé. Avis de transparence de KYPROLIS®. 21 Février 2018.
70. APM news. Myélome multiple : Kyprolis® agréé aux collectivités et inscrit sur la liste en sus. 18/07/2018. <https://www.apmnews.com/depeche/133036/323186/myelome-multiple-kyprolis-agree-aux-collectivites-et-inscrit-sur-la-liste-en-sus> (consulté le 04/08/2019).
71. APM news. CAR-T : après cinq mois de gratuité pour l'ATU, Gilead fixe un prix de 350.000€ pour Yescarta® en post-ATU. <https://www.apmnews.com/depeche/133036/329750/car-t-apres-cinq-mois-de>

gratuite-pour-l-atu--gilead-fixe-un-prix-de-350.000e-pour-yescarta-en-post-atu.
Consulté le 05/08/2019.

72. APM news. Le prix de la thérapie CAR-T YESCARTA® fixé à 327 000 euros. 09/07/2019. <https://www.apmnews.com/depeche/133036/338264/le-prix-de-la-therapie-car-t-yescarta-fixe-a-327.000-euros> (consulté le 14/08/2019).
73. APM news. Agrément aux collectivités du CAR-T Yescarta®. 15/07/2019. <https://www.apmnews.com/depeche/133036/338485/agrement-aux-collectivites-du-car-t-yescarta> (consulté le 14/08/2019).
74. Arrêté du 8 juillet 2019 subordonnant la prise en charge de YESCARTA® par l'assurance maladie au recueil et à la transmission de certaines informations relatives à sa prescription (JORF du 13/07/2019).
75. APM news. Extension de la prise en charge d'Opdivo® dans les cancers tête et cou. 05/06/2018. <https://www.apmnews.com/depeche/133036/321286/extension-de-la-prise-en-charge-d-opdivo-dans-les-cancers-tete-et-cou> (consulté le 03/08/2019).
76. APM news. Cancer du poumon : lancement de Tecentriq® en France, avec un accord de prix basé sur un « modèle de remboursement personnalisé ». 20/03/2019.
77. Rapport d'information du Sénat. 13 Juin 2018. Relatif à l'accès précoce à l'innovation en matière de produits de santé. <http://www.senat.fr/rap/r17-569/r17-5691.pdf> (consulté le 05/08/2019).
78. Rapport Aubert « Réforme des modes de financement et de régulation ». Directeur de la DREES. Janvier 2019.
79. Projet de Loi de Financement de la Sécurité Sociale 2018. <http://www.securite-sociale.fr/-LFSS-2018-> (consulté le 01/08/2019).
80. Politique Régionale du médicament et des produits de santé. Bilan d'étape du Comité Stratégique. 2016. https://www.bourgogne-franche-comte.ars.sante.fr/sites/default/files/2017-02/PRM_CoStra_12.10.2016_Bilan_Etape2.pdf (consulté le 28/07/2019).
81. Cahier des charges relatif à l'expérimentation faisant évoluer la prise en charge des médicaments onéreux. Journal Officiel. Arrêté du 28 août 2019 (JORF du 01/09/2019).

Annexes

Annexe 1 : Détail des items de la base de données nécessaires à l'analyse

Tableau IV : Informations nécessaires à l'exhaustivité de la base de données

Aire thérapeutique	DCI	Spécialité	Firme	Forme galénique		
	Date AMM	Type d'AMM				
Date Avis CT	Liste concernée	Classification	Phase contradictoire	Indication	SMR	ASMR obtenue
		ASMR demandée	ISP	Population cible		
	SS	Collectivités	Liste en sus T2A	Rétrocession		
	Comparateurs	Date de l'avis	Liste en sus	Commentaires		

Pour l'exhaustivité de la base de données, plusieurs informations doivent être recueillies. Chacune d'entre elles a son importance pour mener à bien l'analyse de ce mémoire. Elles sont détaillées ci-dessous.

Concernant chaque spécialité :

- l'aire thérapeutique à laquelle appartient la spécialité afin de séparer celles relevant de l'oncologie et de l'hématologie des autres ;
- la dénomination commune internationale (DCI) ;
- et le nom de la spécialité concernée ;
- la firme détenant les droits commerciaux du produit ;
- la forme galénique du produit afin de discerner les gélules et les comprimés des formes IV. En effet les comprimés et les gélules sont plus susceptibles d'être majoritairement utilisés en ville.

Pour le contexte réglementaire :

- la date de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) afin de retenir uniquement les produits ayant obtenu ce label de la part de l'ANSM ;

- et le type d'AMM, à savoir si cette AMM était sans condition, conditionnelle ou attribuée sous circonstances exceptionnelles. Cela peut avoir une incidence sur l'évaluation de la part de la commission de la transparence.

Concernant l'évaluation rendue par la commission de la transparence :

- la date de l'avis rendu par la CT dans le but de se restreindre aux produits évalués entre le mois de mars 2016 et juillet 2019 ;
- la liste sur laquelle la spécialité est inscrite. Elle peut collectivités uniquement ou collectivités et sécurité sociale dans le cadre de cette analyse ;
- la classification pour ne garder que les indications étant soit des nouvelles inscriptions, soit des nouvelles entités et qui pourraient potentiellement demander une inscription sur la liste en sus. En effet, ce n'est pas le cas pour les réinscriptions, les réévaluations... ;
- si elle a fait l'objet d'une phase contradictoire, pouvant se traduire comme une audition ou des observations écrites. En effet, il arrive que la conclusion des évaluations soit modifiée suite à ces phases contradictoires et qu'un produit puisse prétendre à une inscription sur la liste en sus ;
- l'indication concernée par l'avis d'efficience et qui est analysée dans le cadre de ce mémoire ;
- le SMR obtenu dans cette indication. Le niveau de SMR élevé est un des critères à remplir pour la prise en charge en sus ;
- le niveau d'ASMR demandé par le laboratoire et celui obtenu après évaluation par la CT, le niveau d'ASMR étant un critère important dans les conditions d'accès à la liste en sus ;
- l'impact de santé publique (ISP) déterminé, pouvant être nul, susceptible d'être, modéré ou majeur. En effet, l'ISP constitue un critère majeur lorsqu'un produit avec un ASMR IV et sans comparateur cliniquement pertinent prétend à une inscription sur la liste en sus ;
- la population cible dans le but d'avoir un ordre de grandeur de l'impact en termes de volume de patients sur la prise en charge ou non d'un médicament.

Concernant la prise en charge, la distinction est faite entre :

- la liste de la sécurité sociale qui concerne les produits disponibles en ville qui aide à distinguer les produits qui ne sont pas majoritairement utilisés à l'hôpital ;
- la liste collectivité qui concerne les produits disponibles à l'hôpital ;

- la liste en sus comprise dans la tarification à l'activité (T2A) de l'hôpital, qui permet de prendre en charge les médicaments onéreux à l'hôpital. Cet item permet de connaître les spécialités prises en charge en sus ou non, à la base de l'étude de ce mémoire ;
- et la liste rétrocession qui correspond aux produits disponibles à la pharmacie d'usage intérieur uniquement mais qui ne sont pas majoritairement administrés à l'hôpital.

Concernant les autres éléments nécessaires à l'analyse :

- la liste des comparateurs cliniquement pertinents retenus par la CT pour l'indication concernée ;
- la date des avis d'efficience qui concernent les indications des comparateurs cliniquement pertinents ;
- si, comparateur par comparateur, ils sont inscrits sur la liste en sus afin de pouvoir conclure au principe d'égalité de traitement des produits comparables quand il se présentait lors de l'étude ;
- enfin, un item commentaire pour que je puisse y noter les informations pertinentes et les conclusions de l'analyse pour chacune des indications.

**Annexe 2 : Liste des médicaments et de leur(s) indication(s) correspondante(s)
analysés lors de l'étude**

Spécialité	Indication(s)
ADCETRIS®	ADCETRIS est indiqué dans le traitement du lymphome hodgkinien (LH) CD30 positif chez les patients adultes ayant un risque accru de récurrence ou de progression après une ASCT. Traitement du mycosis fongique (MF) et du lymphome cutané primitif anaplasique à grandes cellules (LCPAGC) CD30+ chez l'adulte après au moins un traitement systémique antérieur
ALECENSA®	Alecensa est indiqué en monothérapie dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé avec un réarrangement du gène anaplastique lymphoma kinase (ALK-positif) chez les patients adultes préalablement traités par crizotinib. Indiqué, en monothérapie, en première ligne de traitement des patients adultes ayant un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé avec un réarrangement du gène anaplastique lymphoma kinase (ALK-positif).
ALPROLIX®	Traitement et prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie B (déficit congénital en facteur IX). ALPROLIX est indiqué dans toutes les tranches d'âge.
AVASTIN®	AVASTIN, en association au paclitaxel et au cisplatine, ou bien en association au paclitaxel et au topotécan chez les patientes ne pouvant pas recevoir de traitement à base de sels de platine, est indiqué chez les patientes adultes atteintes d'un carcinome du col de l'utérus persistant, en rechute ou métastatique.
BAVENCIO®	Bavencio est indiqué en monothérapie pour le traitement de patients atteints de carcinome à cellules de Merkel (CCM) métastatique de l'adulte naïfs de chimiothérapie Bavencio est indiqué en monothérapie pour le traitement de patients atteints de carcinome à cellules de Merkel (CCM) métastatique de l'adulte précédemment traités par chimiothérapie.
CABOMETRYX®	CABOMETRYX est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome rénal avancé après une thérapie ciblée des récepteurs du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF).
COTELLIC® (+ ZELBORAF®)	Cotellic est indiqué en association au vemurafenib dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600.
CRYSVITA®	Indiqué dans le traitement de l'hypophosphatémie liée à l'X avec signes radiographiques d'atteinte osseuse chez les enfants âgés d'un an et plus et les adolescents en phase de croissance osseuse.
DARZALEX®	DARZALEX est indiqué en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone, ou le bortézomib et la dexaméthasone, pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple ayant reçu au moins un traitement antérieur.
FERRIPROX®	En association à un autre chélateur : patients présentant une thalassémie majeure lorsque la monothérapie avec un autre chélateur du fer est inefficace ou lorsque la prévention ou le traitement des conséquences de la surcharge en fer menaçant le pronostic vital (surcharge cardiaque principalement) justifie qu'on y remédie de manière rapide et efficace.
HALAVEN®	HALAVEN est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un liposarcome non résecable ayant reçu un protocole de chimiothérapie antérieur comportant une anthracycline (sauf chez les patients ne pouvant pas recevoir ce traitement) pour le traitement d'une maladie avancée ou métastatique

Spécialité	Indication(s)
IBRANCE®	<p>IBRANCE est indiqué en association avec une endocrinothérapie dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique, positif aux récepteurs hormonaux (RH) et négatif au récepteur du facteur de croissance épidermique humain-2 (human epidermal growth factor receptor 2 [HER2]-négatif) :</p> <p>en association avec le letrozole en endocrinothérapie initiale chez la femme postménopausée; en association avec le fulvestrant chez les femmes ayant été traitées antérieurement</p> <p>IBRANCE est indiqué en association avec une endocrinothérapie dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique, positif aux récepteurs hormonaux (RH) et négatif au récepteur du facteur de croissance épidermique humain-2 (human epidermal growth factor receptor 2 [HER2]-négatif), sans atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme :</p> <p>en association avec le letrozole en endocrinothérapie initiale chez la femme postménopausée; en association avec le fulvestrant chez les femmes ayant été traitées antérieurement</p>
IMBRUVICA®	IMBRUVICA est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'une macroglobulinémie de Waldenström (MW) en deuxième ligne ou plus
KEYTRUDA®	<p>KEYTRUDA est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique ayant reçu une chimiothérapie antérieure à base de sels de platine.</p> <p>KEYTRUDA (pembrolizumab) est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome avancé (non résecable ou métastatique).</p> <p>KEYTRUDA est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1, et ayant reçu au moins une chimiothérapie antérieure. Les patients présentant des mutations tumorales d'EGFR ou d'ALK doivent également avoir reçu un traitement autorisé pour ces mutations avant de recevoir KEYTRUDA.</p> <p>KEYTRUDA est indiqué en monothérapie dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) métastatique dont les tumeurs expriment PDL1 avec un score de proportion tumorale (TPS) ≥ 50%, sans mutations tumorales d'EGFR ou d'ALK.</p>
KYPROLIS®	<p>Kyprolis en association avec la dexaméthasone seule est indiqué dans le traitement du myélome multiple chez les patients adultes qui ont reçu au moins un traitement antérieur</p> <p>KYRPOLIS en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone est indiqué dans le traitement du myélome multiple chez les patients adultes qui ont reçu au moins un traitement antérieur.</p>
NEOFORDEX® (NEODEX®)	NEOFORDEX est indiqué chez l'adulte, en association, dans le traitement du myélome multiple symptomatique.
ODOMZO®	ODOMZO est indiqué dans le traitement des patients adultes présentant un carcinome basocellulaire (CBC) localement avancé qui ne relève pas d'une chirurgie curative ou d'une radiothérapie.
OPDIVO®	<p>Indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé après un traitement antérieur.</p> <p>OPDIVO est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules de type non épidermoïde localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure.</p>

Spécialité	Indication(s)
	OPDIVO est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer épidermoïde de la tête et du cou en progression pendant ou après une chimiothérapie à base de sels de platine.
	OPDIVO est indiqué en monothérapie dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un mélanome avec atteinte des ganglions lymphatiques ou une maladie métastatique, et ayant subi une résection complète.
QARZIBA®	Dinutuximab beta Apeiron est indiqué dans le traitement des patients âgés de 12 mois et plus atteints d'un neuroblastome à haut risque, qui ont précédemment reçu une chimiothérapie d'induction et ont présenté au moins une réponse partielle, suivie d'un traitement myéloablatif et d'une greffe de cellules souches.
REVLIMID®	REVLIMID est indiqué pour le traitement du myélome multiple non préalablement traité chez les patients adultes non éligibles à une greffe.
	REVLIMID est indiqué pour le traitement du myélome multiple non préalablement traité chez les patients adultes non éligibles à une greffe.
REVOLADE®	REVOLADE est indiqué chez les patients adultes présentant une aplasie médullaire acquise sévère (AMS) qui sont soit réfractaires à un traitement immunosuppresseur antérieur soit lourdement pré-traités et qui ne sont pas éligibles à une transplantation de cellules souches hématopoïétiques
	REVOLADE est indiqué chez l'enfant âgé de 1 an et plus présentant un purpura thrombopénique auto-immun (PTI) (idiopathique) chronique, réfractaire aux autres traitements.
	REVOLADE est indiqué chez le patient adulte présentant un purpura thrombopénique auto-immun (PTI) (idiopathique) chronique, réfractaire aux autres traitements (par exemple corticoïdes, immunoglobulines).
STIVARGA®	Indiquée en monothérapie pour le traitement de patients adultes atteints d'un carcinome hépatocellulaire (CHC) qui ont été traités antérieurement par sorafénib, avec un bon état général (ECOG 0-1), une fonction hépatique préservée (Child-Pugh A) et ayant bien toléré leur traitement antérieur par sorafenib,
	Indiquée en monothérapie pour le traitement de patients adultes atteints d'un carcinome hépatocellulaire (CHC) qui ont été traités antérieurement par sorafénib, dans toutes autres situations cliniques, en l'absence de données cliniques
TAFINLAR® (associé à MEKINIST®)	En association au trametinib dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600
TASIGNA®	Population pédiatrique : Tasigna est indiqué dans le traitement des patients pédiatriques atteints de LMC chromosome Philadelphie positive en phase chronique, résistants ou intolérants à un traitement antérieur incluant l'imatinib.
	Population pédiatrique Tasigna est indiqué dans le traitement des patients adultes et pédiatriques atteints de leucémie myéloïde chronique (LMC) chromosome Philadelphie positive en phase chronique nouvellement diagnostiquée.
TECENTRIQ®	Tecentriq en monothérapie est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure. Les patients avec mutations activatrices de l'EGFR doivent également avoir reçu une thérapie ciblée avant de recevoir Tecentriq

Spécialité	Indication(s)
	Tecentriq en monothérapie est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure. Les patients avec réarrangement du gène ALK (ALK-positif) doivent également avoir reçu une thérapie ciblée avant de recevoir Tecentriq
TRISENOX®	TRISENOX est indiqué pour l'induction de la rémission et la consolidation chez des patients adultes atteints de : leucémie promyélocytaire aiguë (LPA) à risque faible ou intermédiaire (numération leucocytaire : $\leq 10 \times 10^3/\mu\text{L}$) nouvellement diagnostiquée, en association avec l'acide tout-trans-rétinoïque (ATRA ou trétinoïne), caractérisée par la présence de la translocation t(15;17) et/ou la présence du gène PML/RAR-alpha (Pro-Myelocytic Leukaemia/Retinoic Acid Receptor-alpha). Le taux de réponse des autres sous-types de leucémie aiguë myéloblastique au trioxyde d'arsenic n'a pas été examiné.
XALKORI®	XALKORI est indiqué en première ligne de traitement des patients adultes ayant un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positif et avancé.
YESCARTA®	Traitement des patients adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B et de lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B en rechute ou réfractaires, après au moins deux lignes de traitement systémiques.
ZEJULA®	Zejula est indiqué en monothérapie pour le traitement d'entretien de patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial séreux de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, sensible au platine et récidivant, qui sont en réponse (réponse complète ou partielle) à une chimiothérapie à base de platine.
ZYKADIA®	ZYKADIA en monothérapie est indiqué en première ligne de traitement du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé avec réarrangement du gène anaplastic lymphoma kinase (ALK positif) chez les patients adultes.
ZYTIGA®	Indiqué en association avec la prednisone ou la prednisolone dans le traitement du cancer métastatique de la prostate hormono-sensible (mHSPC) à haut risque nouvellement diagnostiqué chez les hommes adultes, en association avec un traitement par suppression androgénique (ADT).

Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2019/2020

Nom : COULON
Prénom : Mathilde

Titre de la thèse : Le respect des critères d'accessibilité à la liste en sus pour les médicaments ayant une ASMR III ou IV et l'impact sur l'accès au marché. L'exemple de l'oncologie-hématologie.

Mots-clés :

Accès au marché, hôpital, liste en sus, oncologie, hématologie, amélioration du service médical rendu, service médical rendu

Résumé :

Parmi les 98 médicaments inscrits sur la liste en sus en 2017, 50% relèvent de l'oncologie et/ou de l'hématologie. L'accès à cette liste en sus est réglementé et encadré par un décret datant du 24 mars 2016. L'un des critères pris en compte est l'amélioration du service médical rendu. Une analyse des médicaments évalués par la commission de la transparence depuis mars 2016 a été réalisée dans le cadre de cette thèse. Cette dernière tente d'apporter des réponses à la problématique suivante : quel est l'impact des critères d'accessibilité à la liste en sus sur l'accès au marché des médicaments ? Existe-t-il des dérogations ou des exceptions à cette prise en charge en sus ? Pour restituer ce travail, nous présentons en première partie le fonctionnement général de l'accès au marché hospitalier. Puis nous décrivons l'analyse réalisée et les résultats obtenus. Enfin, nous discutons de ces résultats, les perspectives d'avenir qui s'offrent à la liste en sus et les évolutions qui pourraient lui être apportées. En effet, la liste en sus est au cœur des débats depuis 2018 avec différents rapports publiés qui démontrent la nécessité de la réformer afin de permettre aux patients d'avoir accès aux innovations thérapeutiques onéreuses.

Membres du jury :

Président : Madame PERROY Anne-Catherine, professeur à la Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

Assesseurs et Membres extérieurs :

Monsieur PAUBEL Pascal, praticien hospitalier, professeur associé à l'Université Paris Descartes de Paris ;

Monsieur PERRIER Stanislas, accès au marché en immunologie, oncologie et hématologie chez Sanofi.