

UNIVERSITÉ DROIT ET SANTÉ DE LILLE

« FACULTÉ DE PHARMACIE »

ANNÉE UNIVERSITAIRE 2019/2020

Thèse soutenue publiquement le 16 mars 2020
par Mr Thomas DUTERTE
pour l'obtention du Diplôme d'État de
Docteur en Pharmacie

LA GESTION DES DEPENSES EN MEDICAMENTS DE LA LISTE EN SUS : HISTORIQUE ET ENJEUX

Membres du jury :

Président : Mme Anne Catherine PERROY, Professeur de Législation et Déontologie
pharmaceutique

Assesseur : Mr Bertrand DECAUDIN, Doyen de la Faculté de pharmacie

Membres extérieurs :

Mme Sophie DUBOIS, Directeur Stratégie et Affaires Publiques, Takeda

Mme Fleur DELFOSSE, Praticien Hospitalier Pharmacien, CH Sambre Avesnois (Maubeuge)

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-lille.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans cette thèse. Ces opinions sont propres à leurs auteurs.



Faculté de Pharmacie de Lille

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

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64

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



Université de Lille

Président :	Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-président :	Nicolas POSTEL
Vice-présidente formation :	Lynne FRANJIÉ
Vice-président recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président relations internationales :	François-Olivier SEYS
Vice-président stratégie et prospective	Régis BORDET
Vice-présidente ressources	Georgette DAL
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 aux relations avec le monde professionnel :	Thomas MORGENROTH
Assesseur à la vie de la Faculté :	Claire PINÇON
Assesseur à la pédagogie :	Benjamin BERTIN
Responsable des Services :	Cyrille PORTA
Représentant étudiant :	Victoire LONG

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
M.	DEPREUX	Patrick	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie
M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences Végétales et Fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences Végétales et Fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique et application de RMN

Mme	DEPREZ	Rebecca	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DEPREZ	Benoît	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences Végétales et Fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie industrielle
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie thérapeutique
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Éric	Législation et Déontologie pharmaceutique
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle
M.	WILLAND	Nicolas	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie
M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie

M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale
Mme	CHARTON	Julie	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert
M.	FLIPO	Marion	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie

M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences Végétales et Fongiques
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / service innovation pédagogique
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie

Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	WELTI	Stéphane	Sciences Végétales et Fongiques
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

Professeurs Certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DHANANI	Alban	Législation et Déontologie pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	GILLOT	François	Législation et Déontologie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

AHU

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière

ATER

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	GHARBI	Zied	Biomathématiques
Mme	FLÉAU	Charlotte	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie - Biologie animale
M.	RUEZ	Richard	Hématologie
M.	SAIED	Tarak	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
Mme	VAN MAELE	Laurye	Immunologie

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière

REMERCIEMENTS

A Madame Anne Catherine Perroy, Professeur de Législation et Déontologie pharmaceutique,

Après l'acquisition de bases solides grâce à votre enseignement à la faculté, j'ai pu lors de mon activité professionnelle, approfondir mes connaissances et réaliser ce travail. Je vous remercie pour votre accompagnement tout au long de ce projet. Vous me faites l'honneur aujourd'hui de présider le jury de ce travail. Veuillez trouver ici le témoignage de ma reconnaissance et mon profond respect.

A Monsieur le Doyen de la Faculté, Bertrand Décaudin,

Aujourd'hui, vous me faites l'honneur de juger mon travail de thèse. Soyez assurée de mon profond respect et de toute ma considération.

A Madame le Docteur Sophie Dubois, Directeur Stratégie et Affaires Publiques, Takeda France,

Vous m'avez encadré avec une grande rigueur et un professionnalisme indéfectible. Vous m'avez aidé, par vos conseils, vos remarques constructives, vos compétences et votre expertise de l'environnement économique de la Santé et de l'Accès au Marché, à mener sereinement ce travail. Je tenais à vous remercier pour votre soutien, votre disponibilité et votre aide aussi bien pour ce travail que pour ma vie professionnelle. J'ai été ravi de collaborer avec vous et tenais à vous exprimer toute ma gratitude.

A Madame le Docteur Fleur Delfosse, Praticien Hospitalier Pharmacien, CH Sambre Avesnois

Vous avez accepté de partager votre expérience précieuse du milieu hospitalier à travers de nombreux conseils. Je vous remercie à ce titre pour votre grande implication et votre participation à mon jury de thèse. Veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements pour votre participation à l'élaboration de ce travail.

A mes parents, pour les valeurs que vous m'avez transmises, pour m'avoir permis de réaliser mes études dans les meilleures conditions. Maman, où que tu sois, je sais que tu veilles sur nous et que tu es fière de cet accomplissement.

A mes frères, pour ce lien fraternel fort qui nous lie tous les trois,

A ma grand-mère, pour ta gentillesse, ton affection et la tendresse avec laquelle tu m'as toujours entouré,

A mon grand-père, pour m'avoir rappelé pendant de longues années où en étais ma thèse, cette thèse t'est dédiée,

A Mathieu, je suis fier de t'avoir depuis petit à mes côtés, tu es un repère et me transmet continuellement ton énergie bienveillante. Merci d'être toujours là pour moi.

A toutes les personnes que j'ai pu croiser dans mon parcours professionnel, chez Roche, Amgen, Novartis et Takeda, vous avez fortement contribué à me faire avancer. Toutes nos réflexions et expériences communes ont largement alimenté ce travail, et je vous en suis infiniment reconnaissante.

A tous les copains, ex Diplomaats, ex Cotton Club, ex Soft Crayon, membres de la team de luxe et présents sur BFFD, merci pour tous ces grands moments passés ensemble et de continuer à me faire autant rire, vous êtes en grande partie responsable de ce que je suis aujourd'hui,

A mes potes de la faculté, pour avoir été des soutiens indéfectibles durant ces années de faculté et après, Julien L, pour ta compagnie dans notre quête de liberté, Julien G, pour ta curiosité, Djamel, pour ta grande sagesse, Alexis, pour cette péripétie qui nous a lié à jamais, Mohamed, pour ta diplomatie, sans vous ces longues années de faculté n'auraient pas eu la même saveur.

A Bianca, qui a fortement contribué à me faire finaliser ce travail et m'encourage dans tout ce que j'entreprends,

A tous les pharmaciens non thésés à ce jour, votre jour viendra.

SOMMAIRE

REMERCIEMENTS	11
SOMMAIRE	13
GLOSSAIRE	16
TABLE DES FIGURES	18
TABLE DES TABLEAUX	19
INTRODUCTION	20
1. LA MISE EN PLACE DE LA LISTE EN SUS	21
01.1 UN FINANCEMENT DES ETABLISSEMENTS SOURCE D'INEGALITES DANS UN CONTEXTE DE CROISSANCE DES DEPENSES DE MEDICAMENTS A L'HOPITAL	21
01.1.1 UNE INEQUITE ENTRE LES SECTEURS PUBLICS ET PRIVÉS	21
01.1.2 UN INÉGAL ACCÈS AUX INNOVATIONS MÉDICALES	22
01.1.3 DES DÉPENSES DE MÉDICAMENTS EN FORTE CROISSANCE ACCENTUANT LA PRESSION SUR LES BUDGETS HOSPITALIERS	23
01.1.3.1 Une croissance importante des dépenses de médicaments à l'hôpital	23
01.1.3.2 Le poids croissant des dépenses afférentes aux médicaments	25
01.1.3.3 Une progression paraissant incontrôlable	25
01.2 LA REFORME DU FINANCEMENT DES HOPITAUX	27
01.2.1 PRINCIPE DE LA TARIFICATION À L'ACTIVITÉ	27
01.2.2 UN FINANCEMENT DÉROGATOIRE POUR LES MÉDICAMENTS INNOVANTS ET COÛTEUX	29
01.2.2.1 Principes généraux	29
01.2.2.2 Inscription sur la liste en sus	30
01.3 DES MODALITES DE REGULATION ECONOMIQUE	31
01.3.1 UNE RÉFORME DES PRIX HOSPITALIERS	31
01.3.1.1 Un prix de vente négocié avec le CEPS	31
01.3.1.2 Une régulation prix / volume	33
01.3.1.3 Un mécanisme d'intéressement à la négociation	34
01.3.2 LE CONTRAT DE BON USAGE (CBU) COMME OUTIL DE RÉGULATION	35
01.3.2.1 Le principe général du CBU	35
01.3.2.2 Les engagements spécifiques aux médicaments de la liste en sus	36
01.3.2.3 Le développement des référentiels	37
01.4 UNE CROISSANCE IMPORTANTE DES DEPENSES EN MEDICAMENTS DE LA LISTE EN SUS	38
01.4.1 LES DÉPENSES EN MÉDICAMENTS DE LA LISTE EN SUS CONNAISSENT UNE CROISSANCE IMPORTANTE	38

01.4.2	LES FACTEURS D'ÉVOLUTION DE CES DÉPENSES SONT MULTIPLES	40
01.4.3	UN IMPACT BUDGÉTAIRE IMPORTANT	43

2. L'INTENSIFICATION DES MESURES DE RÉGULATION DES DÉPENSES **45**

02.1	VERS UNE AMÉLIORATION DES PRATIQUES DE PRESCRIPTION DES MÉDECINS PRESCRIPTEURS	45
02.1.1	DES ÉVOLUTIONS SUCCESSIVES DU DISPOSITIF CONTRACTUEL	45
02.1.1.1	La mise en œuvre d'une maîtrise comptable des dépenses de la liste en sus	45
02.1.1.2	Une adaptation et une simplification du dispositif contractuel	48
02.1.1.3	La rénovation du CBU : le CAQES, nouveau "contrat d'amélioration de la qualité et de l'efficacité des soins"	49
02.1.2	UN ENCADREMENT ET UNE RESPONSABILISATION PROGRESSIVE DES PRESCRIPTEURS HOSPITALIERS	51
02.1.2.1	Une liberté de prescription pour les médecins comme principe fondamentale	51
02.1.2.2	La sécurisation du circuit du médicament	52
02.1.2.3	La mise en place de pratiques pluridisciplinaires ou en réseau	53
02.1.2.4	Une expérimentation de sensibilisation à la prescription des médicaments de la liste en sus	55
02.1.3	L'AMÉLIORATION DE L'INFORMATION PERMETTANT UNE SYSTÉMATISATION DES CONTRÔLES	56
02.1.3.1	Des prescriptions hors-AMM répandues	57
02.1.3.2	Un nouveau système de codage par indication	58
02.2	UNE GESTION AFFINÉE ET ACTIVE DU PÉRIMÈTRE DE LA LISTE EN SUS	60
02.2.1	L'ÉVOLUTION DES CRITÈRES D'INSCRIPTION	60
02.2.1.1	Les recommandations de 2010	60
02.2.1.2	Inscription indication par indication	63
02.2.1.3	Le décret en 2016	65
02.2.2	L'APPARITION D'UNE GESTION ACTIVE DE LA LISTE EN SUS PAR DES VAGUES DE RADIATIONS	67
02.2.2.1	L'émergence d'une méthodologie de radiations	67
02.2.2.2	Un toilettage régulier des spécialités de la liste	70
02.2.2.3	L'application de radiations partielles par indication	75
02.3	UNE GESTION PLUS OPTIMALE DES PRIX DES PRODUITS DE SANTÉ	76
02.3.1	UN RENFORCEMENT DES CRITÈRES DE FIXATION DES PRIX	76
02.3.1.1	Un cadre précisé de la fixation du prix des médicaments.	76
02.3.1.2	La prise en compte de la dimension médico économique dans la fixation des prix	78
02.3.1.3	Des lettres ministérielles exigeantes	80
02.3.2	UNE RÉVISION PLUS DYNAMIQUE DES PRIX DES MÉDICAMENTS DE LA LISTE EN SUS	81
02.3.2.1	La création de cadre juridique	82
02.3.2.2	Des baisses de prix plus fréquentes	82
02.3.2.3	Des prix français parmi les plus bas d'Europe	86
02.3.3	UN ENCADREMENT RENFORCÉ DE LA DÉPENSE VIA L'INTÉGRATION DE LA LISTE EN SUS DANS UNE RÉGULATION MACROÉCONOMIQUE	88

3. LES EFFETS ET LES CONSÉQUENCES DE CES MESURES **91**

03.1	DES DÉPENSES DE LA LISTE EN SUS MIEUX MAÎTRISÉES	91
03.1.1	UNE CROISSANCE RALENTIE PORTÉE NOTAMMENT PAR L'ARRIVÉE DE NOUVELLES INNOVATIONS	91

03.1.1.1	L'évolution du chiffre d'affaire brut	91
03.1.1.2	Les facteurs d'évolution de ces dépenses	92
03.1.2	UN CHIFFRE D'AFFAIRE NET, À PRIORI, BIEN MAITRISÉ	96
03.1.2.1	Des montants de remises croissants payés par l'industrie pharmaceutique	96
03.1.2.2	Une stabilité dans le CA net des médicaments	98
03.1.2.3	Un changement dans le mode de calcul de la clause de sauvegarde	99
03.2	UN RETARD OU UN NON ACCES A L'INNOVATION POUR LES PATIENTS FRANÇAIS	100
03.2.1	DES DÉLAIS EXCESSIFS D'ACCÈS AU MARCHÉ	100
03.2.1.1	Une procédure d'instruction pour l'inscription définie progressivement	100
03.2.1.2	Les délais d'accès au marché observés	102
03.2.1.3	Des retards constatés par rapport aux autres pays européens	105
03.2.1.4	Un engagement à respecter un délai d'accès au marché de 180 jours maximum	108
03.2.2	DES INÉGALITÉS OU DES HÉTÉROGÉNÉITÉS D'ACCÈS AUX INNOVATIONS SUR LE MARCHÉ FRANÇAIS	110
03.2.2.1	Des innovations réservées à l'usage hospitalier qui ne sont pas inscrites sur la liste en sus	111
03.2.2.2	Une non inscription sur la liste en sus se traduisant par un accès limité voire un non accès aux patients	113
03.2.2.3	Des hétérogénéités d'accès ou de prise en charge	116
03.2.3	DES ACTEURS PUBLICS MÉCONTENTES	118
03.2.3.1	Associations de patients	118
03.2.3.2	Commission de la Transparence	121
03.3	QUELLES PERSPECTIVES D'ÉVOLUTION DU DISPOSITIF A MOYEN TERME ?	125
03.3.1	DES ÉCONOMIES POTENTIELLES À VENIR AVEC L'ARRIVÉE DES BIOSIMILAIRES	125
03.3.1.1	La mise en place du cadre législatif national	126
03.3.1.2	Le développement progressif d'une doctrine de tarification des biosimilaires	130
03.3.1.3	Un dispositif incitatif qui favorise son développement à l'hôpital	131
03.3.2	L'INSTAURATION DE FINANCEMENTS EXCEPTIONNELS	134
03.3.2.1	En raison d'un non accès à la liste en sus	134
03.3.2.2	Suite à une radiation de la liste en sus d'une d'indication	136
03.3.2.3	Suite à la non inscription sur la liste en sus d'un médicament ayant bénéficié d'une ATU de cohorte	138
03.3.3	LA MISE EN PLACE D'UNE EXPÉRIMENTATION	139
03.3.3.1	Un cadre général décrit dans la LFSS 2018	139
03.3.3.2	Une expérimentation visant à faire évoluer les modalités de prise en charge des molécules onéreuses	140
03.3.3.3	Une incitation à l'amélioration de la pertinence des prescriptions	142

CONCLUSION **144**

ANNEXES **147**

Annexe 1 : Liste non exhaustive de 24 indications qui disposent d'un agrément collectivités mais ne sont pas financés sur la liste en sus et analyse des raisons de non inscription sur la liste en sus 147

BIBLIOGRAPHIE **152**

GLOSSAIRE

ABREVIATION	SIGNIFICATION
AFSSAPS	Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
AM	Assurance Maladie
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament
ARH	Agences Régionales de l'Hospitalisation
ARS	Agences Régionales de Santé
ASMR	Amélioration du Service Médical Rendu
ATC	Anatomique Thérapeutique Chimique
ATU	Autorisation Temporaire d'Utilisation
ATIH	Agence Technique de l'Information sur l'Hospitalisation
CA	Chiffre d'affaire
CEESP	Commission Évaluation Économique et de Santé Publique
CEPS	Comité Economique des Produits de Santé
CH	Conseil de l'Hospitalisation
CHMP	Comité des Médicaments à Usage Humain (<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>)
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CIP	Code Identifiant de la Présentation
CJUE	Cour de Justice de l'Union Européenne
CLCC	Centre de Lutte Contre le Cancer
CME	Commission Médicale d'Etablissement
CNAMTS	Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés
COMP	Comité des médicaments orphelins (<i>Committee for Orphan Medicinal Products</i>)
COMEDIMS	COMmission du MEDicament et des DISpositifs Médicaux Stériles
CPPC	Comité de Pilotage de la Politique Conventiionnelle
CT	Commission de la Transparence
CSIS	Conseil Stratégique des Industries de Santé
CSS / CSP	Code de la Sécurité Sociale / Code de la Santé Publique
DHOS	Direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins
DGOS	Direction Générale de l'Offre de Soins
DGS	Direction Générale de la Santé
DIN	Dispensation Individuelle et Nominative
DM	Dispositif Médical
DSS	Direction de la Sécurité Sociale
ENC	Etude nationale des coûts
EMA	Agence Européenne du Médicament (European Medicines Agency)

EMI	Ecart Médicament Indemnisable
ESPIC	Etablissements de Santé Privés d'Intérêt Collectif
GHM / GHS	Groupe Homogène de Malades / Groupe Homogène de Séjour
HAS	Haute Autorité de Santé
IC _{95%}	Intervalle de Confiance à 95%
Ig	Immunoglobuline
InCa	Institut National du Cancer
JO	Journal Officiel
LEEM	LEs Entreprises du Médicament
LFSS	Loi de Financement de la Sécurité Sociale
MCO	Médecine, Chirurgie, Obstétrique
MERRI	Missions d'Enseignement, de Recherche, de Référence et d'Innovation
MIGAC	Missions d'Intérêt Général et d'Aides à la Contractualisation
OMEDIT	Observatoire des Médicaments, des Dispositifs médicaux et des Innovations Thérapeutiques
ONDAM	Objectif National des Dépenses d'Assurance Maladie
OQN	Objectif Quantifié National
PMSI	Programme de médicalisation des systèmes d'information
PSPH	Participant au service public hospitalier
PTT	Protocole Thérapeutique Temporaire
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
RSS / RUM	Résumé de sortie standardisé / Résumé d'unité médicale
RTU	Recommandation Temporaire d'Utilisation
SG	Survie Globale
SMR	Service Médical Rendu
SSP	Survie Sans Progression
T2A	Tarifification à l'Activité
TR	Tarif de Responsabilité
UCD	Unités Communes de Dispensation
UNCAM	Union nationale des caisses d'assurance maladie

TABLE DES FIGURES

Figure 1 - Evolution des ventes de spécialités pharmaceutiques entre 1994 et 2004 ³	24
Figure 2 - Mécanisme de l'Ecart Médicament Indemnisable (EMI)	34
Figure 3 - Evolution des dépenses de médicaments de la liste en sus de 2005 à 2009.....	39
Figure 4 - Répartition (en %) des dépenses des 10 molécules anticancéreuses de la liste en sus les plus prescrites en 2009.....	40
Figure 5 - Evolution de la liste en sus de 2005 à 2009	41
Figure 6 – Nombre de spécialités inscrites sur la liste en sus par classe thérapeutique de niveau 2 (au 31 décembre 2009) ⁷	41
Figure 7 - Répartition des niveaux d'ASMR octroyés par la Commission de Transparence pour des primo inscriptions de spécialités sur la liste en sus et des extensions d'indications entre 2006 et 2009	42
Figure 8 - Décomposition de l'ONDAM hospitalier en 2010	44
Figure 9 - Composition du CAQES	50
Figure 10 - Évolution du nombre de fiches de RCP annuelles déclarées par les réseaux régionaux de cancérologie depuis 2005	55
Figure 11 - Méthodologie et critères d'inscription sur la liste en sus conformément au décret de mars 2016	67
Figure 12 - Critères de fixation du prix du médicament.....	81
Figure 13 - Evolution du tarif de responsabilité d'OPDIVO® en lien avec l'inscription de ses extensions d'indication ..	86
Figure 14 - Evolution des dépenses de médicaments de la liste en sus de 2011 à 2017.....	92
Figure 15 - Evolution de la liste en sus de 2010 à 2017	93
Figure 16 - Nombre de spécialités inscrites sur la liste en sus par classe thérapeutique de niveau 2 (au 31 décembre 2017).....	94
Figure 17 - Répartition des niveaux d'ASMR octroyés par la Commission de la Transparence pour les spécialités inscrites sur la liste en sus en primo indication.....	94
Figure 18 - Répartition des niveaux d'ASMR octroyés par la Commission de la Transparence pour des extensions d'indications sur la liste en sus	95
Figure 19 - Répartition des dépenses de médicaments de la liste en sus selon leur ancienneté ⁵⁷	96
Figure 20 - Montant de remises bruts payés de 2011 à 2017 ⁵⁵	97
Figure 21 - Evolution du chiffre d'affaire des médicaments régulé (ville, liste en sus, rétrocession et ATU/Post ATU) avant et après reversements	98
Figure 22 - Procédure d'instruction d'inscription sur la liste en sus	102
Figure 23 - Evolution de la pénétration des biosimilaires dans 3 groupes biologiques similaire (infiximab, trastuzumab, rituximab).....	133

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1 - Classes ATC de niveau 2 les plus vendues en valeur sur le marché hospitalier ³	24
Tableau 2 - Comparaison des périmètres couverts par les tarifs entre le secteur public et privé	28
Tableau 3 - Liste des produits traceurs	47
Tableau 4 - Chiffres de répartition de prescriptions dans le cadre de l'AMM, de PTT ou RTU et hors AMM ou hors PTT/RTU.....	57
Tableau 5 - Suivi qualitatif des prescriptions des médicaments hors GHS en fonction de leur classe thérapeutique pour l'ensemble des établissements du Grand Est en nombre de patients.....	58
Tableau 6 - Méthodologie mise en œuvre pour recommander l'inscription sur la liste en sus selon les recommandations de 2010.....	63
Tableau 7 - Méthodologie utilisée pour proposer une radiation selon les recommandations de 2010.....	68
Tableau 8 - Motifs de la radiation invoquées par la Conseil de l'Hospitalisation dans sa recommandation de radiation	70
Tableau 9 - Motifs de radiations de la liste en sus suite à la saisine de la DGOS, de la DSS et de la DGS d'octobre 2013 (en rouge dans le tableau).....	73
Tableau 10 - Motifs de radiation des spécialités de 2016 à 2018 (en rouge dans le tableau).....	74
Tableau 11 - Motifs de radiations partielles de la liste en sus pour des indications (en rouge dans le tableau).....	75
Tableau 12 - Montants des économies réalisées sur les médicaments de la liste en sus (en millions d'euros)	83
Tableau 13 - Evolution du prix de 2010 à 2018 des 14 spécialités ayant un CA > 50 M€ en 2012	84
Tableau 14 - Ration des prix européens des spécialités inscrits sur la liste en sus de plus de 40 M€ de chiffre d'affaires en France (indice France = 1)	87
Tableau 15 - Historique des taux de croissance autorisé dans le cadre de la clause de sauvegarde	90
Tableau 16 - Délais d'accès des spécialités inscrites sur la liste en sus entre le 1 ^{er} janvier 2015 et le 31 décembre 2018	104
Tableau 17 - Délais d'accès au marché pour les spécialités de liste en sus entre 2015 et 2016 en fonction du niveau d'ASMR rendue par la Commission de la Transparence	105
Tableau 18 - Comparaison des délais d'accès au marché en jours entre les pays européens pour les spécialités ayant obtenu une inscription sur la liste en sus en France entre le 1 ^{er} janvier 2015 et le 31 décembre 2018.....	107
Tableau 19 - Répartition des SMR attribués par la Commission de la Transparence entre 2015 et 2019.....	111
Tableau 20 - Population rejointe des traitements non-inscrites sur la liste en sus et accessibilité aux patients.....	114
Tableau 21 - Exemples d'éléments d'appréciation de l'intérêt de santé publique selon le contexte ⁸⁸	124
Tableau 22 – Liste des spécialités inscrites au répertoire de biosimilaires (mise à jour du 6 juin 2019)	128
Tableau 23 - Spécialités ayant des indications disposant d'un agrément collectivités mais non inscrites sur la liste en sus.....	148

INTRODUCTION

L'innovation thérapeutique joue un rôle majeur dans l'amélioration de l'espérance de vie et la transformation de la prise en charge des patients. Depuis le début du XXIème siècle, l'innovation est en train de vivre un changement de paradigme. L'ère dite des médicaments « blockbusters », principalement d'origine chimique, susceptibles de traiter de larges populations laisse peu à peu place à l'ère des médicaments biologiques, dits « de spécialité », distribués majoritairement à l'hôpital et s'adressant de plus en plus souvent à des populations réduites, dans des domaines thérapeutiques souvent non couverts, notamment concernant des pathologies lourdes, chroniques et difficiles à traiter (oncologie, maladies chroniques inflammatoires, maladies rares...).

Les possibilités offertes par ces médicaments biologiques, à fortes valeurs ajoutées, semblent inépuisables. Néanmoins, ce changement de paradigme de l'innovation thérapeutique intervient également dans un contexte économique et social qui se durcit et des contraintes économiques de plus en plus fortes qui tendent à rendre difficile le maintien du financement de l'innovation tout en assurant la soutenabilité financière du système de santé.

La question du financement de l'innovation se pose donc sous un nouveau jour. L'enjeu pour notre système de santé est de concilier la maîtrise des dépenses de santé tout en préservant un accès éthique aux traitements dans des conditions égalitaires sur l'ensemble du territoire, dans des délais raisonnables et en parfaite condition de sécurité.

Ce travail a pour premier objectif de présenter le contexte de mise en place de la réforme du financement à l'hôpital ayant donné lieu à la création de la liste en sus, comme dispositif de financement des médicaments innovants et onéreux à l'hôpital.

Les dépenses de la liste en sus ont par la suite connu une augmentation conséquente, conduisant les pouvoirs publics à intégrer au dispositif initial des mécanismes de régulation de ces dépenses. L'ambition de cette seconde partie sera de décrire de façon pédagogique le cadre réglementaire et législatif des mesures réalisées autour de 3 axes majeurs : pertinence des soins, gestion du périmètre d'accès à la liste et contrôle des prix.

Ensuite, dans une troisième partie, ce travail de thèse dressera un état des lieux de l'évolution des dépenses et tentera d'objectiver et d'analyser les possibles conséquences de la régulation mise en place sur l'accès de l'innovation aux patients.

Enfin, des perspectives d'évolution seront identifiées et permettront d'illustrer le devenir du dispositif de la liste en sus et plus largement du financement de l'innovation à l'hôpital à moyen et long termes.

1. LA MISE EN PLACE DE LA LISTE EN SUS

Ce premier chapitre s'intéresse aux modalités de prise en charge des médicaments à l'hôpital avant 2005 et les limites d'un tel système avant de décrire les conditions du dispositif de la liste en sus ainsi que les premières années de sa mise en place.

01.1 Un financement des établissements source d'inégalités dans un contexte de croissance des dépenses de médicaments à l'hôpital

Les modes de financement des établissements existants avant la réforme de la tarification à l'activité présentaient des inconvénients notables qui seront décrits ci-dessous :

- une iniquité entre les secteurs publics et privés,
- un accès inégal aux innovations médicales.

01.1.1 Une iniquité entre les secteurs publics et privés

Jusqu'en 2003, les établissements de santé étaient soumis à des modalités de financement différentes en fonction de leur nature juridique. D'un côté, les établissements publics ainsi que les établissements privés à but non lucratif, participant au service public hospitalier (PSPH), remplacés depuis la loi HPST de juillet 2009 par les établissements de santé privés d'intérêt collectif (ESPIC), étaient soumis à un mode de facturation par dotation globale. De l'autre côté, les établissements privés à but lucratif, principalement des cliniques privées (système OQN : Objectif Quantifié National), étaient financés par un système binaire.

Instaurée par la loi de 19 janvier 1983 en lieu et place du paiement au prix de journée, la dotation globale évoluait annuellement par application d'un « taux directeur » fixé par les pouvoirs publics et calqué sur l'évolution de l'ONDAM. Ainsi, les établissements publics avaient un budget défini a priori de façon globale en début d'année quels que soient les patients pris en charge. Il s'agissait donc pour chaque établissement de ne pas dépasser les crédits qui lui étaient attribués.

Cet outil, s'il s'est avéré un premier temps efficace, en permettant la maîtrise des dépenses hospitalières, figeait les situations existantes en 1983. Une faible part du budget pouvait faire l'objet de négociation entre la tutelle et les établissements.

Il incitait les hôpitaux à atteindre le niveau de dépenses de la dotation globale afin de ne pas être amputés d'une partie de leur budget l'année suivante. Cependant, la dotation générale n'a pas permis le développement de l'activité des établissements publics, d'améliorer la compétitivité de leur offre de soins ou d'inciter les établissements publics à avoir une politique d'achat rationalisée.

Dans le secteur privé, les établissements à but lucratif avaient un financement a posteriori, facturant directement à l'assurance maladie des forfaits de prestation rémunérant ainsi la structure. En parallèle, les professionnels de santé étaient rémunérés à l'acte et étaient donc contraints à une gestion plus performante et à augmenter leur activité et leurs parts de marché.

Un consensus est apparu sur l'idée que ces deux systèmes généraient des « effets pervers » :

- La dotation globale de financement, en ne liant que très faiblement le budget à l'activité réalisée, conduisait soit à la constitution de rentes de situation, soit à un manque de financement pour les structures les plus actives. En effet, dans un tel système, les établissements dont l'activité décroît peuvent connaître une relative aisance financière ; à l'inverse les établissements dont l'activité croît, souvent en raison de meilleures pratiques, peuvent être pénalisés financièrement.
- Pour le secteur privé, le niveau des forfaits variait sur l'ensemble du territoire et pouvait aboutir de ce fait, également, à la constitution de rentes ou à des sous-financements pour certaines activités. De plus, ils ne reflétaient qu'imparfaitement la réalité des coûts des établissements et pouvaient conduire ceux-ci à se spécialiser dans les domaines les plus rémunérateurs.

Les patients étant libres de choisir le recours à tel ou tel établissement public ou privé, il devenait difficile de justifier l'existence de deux modes de tarification différents, engendrant de fortes inégalités dans les moyens de fonctionnement des établissements et de réelles inégalités dans l'offre de soins proposée aux patients.¹

01.1.2 Un inégal accès aux innovations médicales

Les modalités de financement appliquées aux médicaments onéreux étaient différentes entre les deux secteurs.

Dans les établissements publics, le financement des médicaments était assuré par un budget global et limité, incapable de supporter le coût des innovations thérapeutiques dès qu'il s'appliquait à un nombre conséquent de patients. Les budgets consacrés localement au médicament étaient d'autant plus contraints que les deux tiers des dépenses hospitalières étaient absorbés par les charges en personnel.

A partir de 2000, dans certains cas, des budgets spécifiques dits « enveloppes fléchées » ont pu être accordés aux hôpitaux publics en dehors de la dotation générale. Ils étaient plutôt d'ordre exceptionnel et sont attribués au niveau national par la Direction de l'Hospitalisation et de l'Organisation des Soins (DHOS) et gérés régionalement par les agences régionales de l'hospitalisation (ARH) qui les répartissaient entre les différents établissements de la région en contrepartie d'engagements de bon usage et d'élaboration de bonnes pratiques.

En 2001, une enveloppe de 137,2 millions d'euros a été définie par la DHOS pour permettre la diffusion des molécules onéreuses et était répartie en trois sous-enveloppes destinées à la prise en charge des traitements de la polyarthrite rhumatoïde et des molécules innovantes en cancérologie, la troisième étant laissée à l'initiative des ARH. Pour 2002, une enveloppe de 165 M€ a été prévue pour ces médicaments.

Le principe d'allocation des enveloppes fléchées était reconnu par l'ensemble des acteurs. Cependant, il n'était pas possible pour les ARH de savoir comment elles étaient utilisées localement. Les crédits des enveloppes fléchées ont parfois été utilisés à d'autres fins¹ ou alors le mode de répartition ne permettait pas une consommation optimale. Seuls deux tiers de l'enveloppe auraient été consommés en 2001.²

De plus, il y avait une inégalité territoriale d'accès aux traitements onéreux pour les patients. Dans plusieurs régions, les ARH favorisaient les centres hospitaliers universitaires (CHU) alors que les autres établissements ne recevaient que peu ou pas de crédits. Or, ces derniers faisaient face aussi à l'augmentation des dépenses en molécules onéreuses. Ils se voyaient contraints de limiter le recours à ces traitements.

Aussi, la date de prise en charge pouvait également être une source d'inégalité d'accès aux traitements coûteux. En effet, il pouvait arriver qu'avant la fin de l'année budgétaire, certains établissements aient dépensé la totalité du montant de leur enveloppe fléchée. Ils se trouvaient ainsi limités dans la prescription de molécules onéreuses, à moins qu'ils ne réussissent à dégager des efforts de productivité pour les financer. Une inégalité d'accès à ces traitements s'était instaurée entre les patients soignés en fonction de leur période de soins (fin d'année vs début d'année).

Enfin, il existait une hétérogénéité dans l'accès aux traitements en faveur des patients des établissements privés. Dans le secteur sous OQN, le financement des médicaments innovants, en particulier des spécialités anticancéreuses, était assuré par l'assurance maladie en sus des tarifs de prestations hospitalières via le « forfait médicament », dont le reproche principal était le risque inflationniste représenté par le remboursement sur facture.

Il existait donc une véritable disparité territoriale et temporelle dans l'accès à l'innovation avec des risques de restriction de l'offre de soins en lien avec les difficultés budgétaires croissantes des établissements.

01.1.3 Des dépenses de médicaments en forte croissance accentuant la pression sur les budgets hospitaliers

Les dépenses de médicaments à l'hôpital connaissaient une croissance importante. Nous allons présenter les déterminants de cette évolution pour ensuite expliciter en quoi cela accentuait la nécessité de revoir le système de financement des médicaments à l'hôpital.

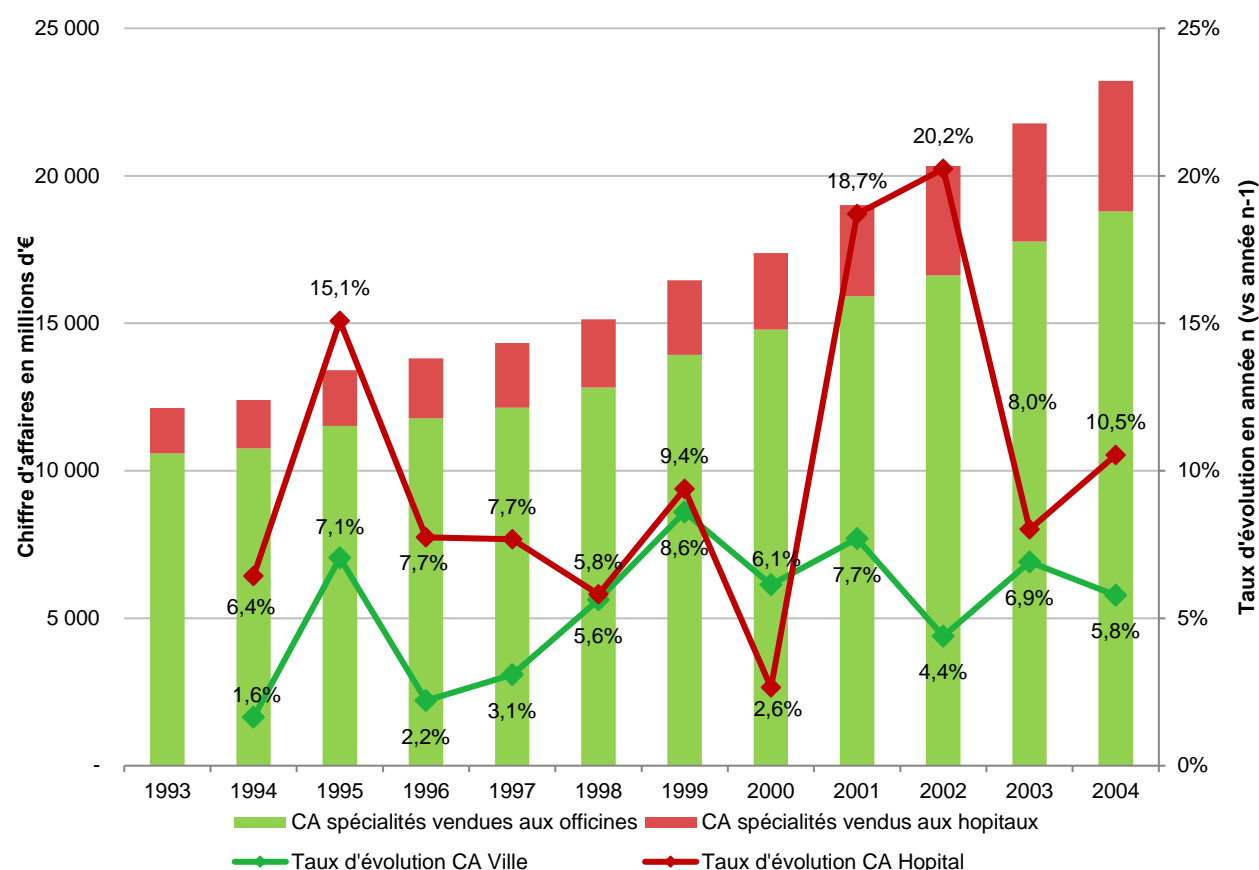
01.1.3.1 Une croissance importante des dépenses de médicaments à l'hôpital

Même s'il apparaissait difficile de connaître avec exactitude le montant des dépenses de médicaments dans les hôpitaux, ces dernières avaient progressé sensiblement puisqu'elles avaient quasiment triplées en 11 ans passant de 1 539 M€ en 1994 à 4 427M€ en 2004.

Sur la période 1994-2004, le marché hospitalier se distinguait par un taux de croissance moyen annuel (à champ constant) très soutenu par rapport au marché de ville. Il s'élevait en effet à +9,2% contre +5,3% pour le marché officinal et il connaissait notamment des taux de croissance annuels particulièrement élevés en 2001 (+18,7%) et en 2002 (+20,2%)³.

Sur la période 1993-2004, les ventes hospitalières de médicaments représentaient 19,1% du CA de l'industrie pharmaceutique en 2004 contre 13,2% en 1994, le marché hospitalier représentait ainsi le segment le plus dynamique pour l'industrie pharmaceutique.

Figure 1 - Evolution des ventes de spécialités pharmaceutiques entre 1994 et 2004³



Certaines classes de médicaments progressaient de manière spectaculaire. Il s'agissait des antinéoplasiques, qui représentaient 20,2% en valeur du marché hospitalier en 2004 contre 6,5% en 1994, ou encore des antiviraux, dont la part du marché hospitalier passait de 4,6% en valeur en 1994 à 10,6% en 2004. Les préparations antianémiques et les antihémorragiques connaissaient également un développement important pendant cette période.

Tableau 1 - Classes ATC de niveau 2 les plus vendues en valeur sur le marché hospitalier³

Rang en 2004 (rang en 1994)	Classe ATC de niveau 2	Part du marché hospitalier	
		En 2004	En 1994
1 (3)	L01 – Antinéoplasiques	20,2%	6,5%
2 (6)	J05 – Antiviraux à usage systémique	10,6%	4,6%
3 (12)	B03 – Préparations antianémiques	10,0%	2,5%
4 (15)	B02 – Antihémorragiques	7,8%	1,5%
5 (2)	B05 – Substituts du plasma et solutions de perfusion	5,4%	11,1%
6 (1)	J01 – Antibactériens à usage systémique	4,9%	14,0%

01.1.3.2 *Le poids croissant des dépenses afférentes aux médicaments*

Sur le plan financier, les dépenses totales de médicaments en 2003 dans les établissements publics représentaient 3,8 milliards d'euros (soit 7,8 % de leur budget). Dans le secteur privé, la partie facturable en sus était évaluée à 433 millions d'euros de molécules onéreuses anticancéreuses à la fin de 2004.⁴

Sur la base de la future liste en sus qui fût publiée en 2005 par le Ministère de la Santé et des Solidarités, le marché des médicaments facturés en sus à partir de 2005 s'est élevé en 2004 à 2,42 milliards d'euros, soit plus de 40,1% des ventes totales de médicaments aux collectivités en 2004.³

Si leur part dans les dépenses hospitalières était limitée, c'est leur croissance importante les années précédentes qui inquiétait. En effet, le poste des achats de médicaments était le 2^{ème} contributeur à la croissance des dépenses hospitalières, derrière les charges en personnel.⁵

En effet, le conseil de l'hospitalisation indiquait que les dépenses liées aux médicaments faisant l'objet d'une facturation en sus avaient progressé de + 42 % en quantité et + 76 % en valeur.⁶

Malgré l'attribution aux hôpitaux de crédits fléchés pour les molécules coûteuses, cette progression crée de fortes tensions sur les budgets hospitaliers. Son rythme de progression a été beaucoup plus important que celui prévu pour l'ONDAM et les établissements publics de santé sont contraints de dégager de forts gains de productivité pour les financer quand ils ne font pas l'objet d'enveloppes fléchées spécifiques.

01.1.3.3 *Une progression paraissant incontrôlable*

Cette augmentation considérable des dépenses s'expliquait par un ensemble de facteurs qui échappaient largement aux établissements de santé mais étaient la conséquence d'une évolution de l'environnement.

Les innovations étaient la principale cause de l'augmentation des dépenses de médicaments des hôpitaux par le réel effet structure qu'elles induisaient, c'est à dire par le remplacement au moins partiel chaque année de traitements antérieurs par de nouveaux traitements innovants.

En effet, les nouveaux médicaments étaient souvent dans les premières années de commercialisation, d'abord introduits à l'hôpital et réservés à la prescription ou la dispensation hospitalière. Ainsi, en 2004, les médicaments vendus aux hôpitaux avaient un âge moyen de 7,9 ans contre 12,7 ans pour les spécialités remboursables vendues en ville.³

Les dix dernières années ont également vu l'apparition de nouveaux médicaments qui ont profondément modifié la prise en charge thérapeutique et permis le développement de nouvelles activités et de protocoles innovants. Ces innovations améliorent sensiblement le confort et la qualité de vie des patients et apportent un progrès thérapeutique majeur, notamment en termes de jours de survie. Elles ont entraîné une chronicité récente et accrue de maladies comme le cancer ou le sida nécessitant une prise en charge thérapeutique des malades sur une période plus longue.

Cependant, elles marquaient une profonde rupture en termes de prix, bien souvent plus chères. Ceci était particulièrement vrai en oncologie où l'arrivée à la fin des années 90 de nouvelles molécules telles que le paclitaxel, le docétaxel, l'irinotécan, la gemcitabine, l'oxaliplatine dont les prix étaient largement supérieurs à ceux des molécules plus anciennes : un cycle de traitement est passé d'environ 15 € à 1500 €, soit une multiplication par 100⁷. Les nouvelles molécules issues des biotechnologies comme les anticorps monoclonaux, arrivant sur le marché en 2001 et 2002, doubleraient ou tripleraient encore ce coût.

Le prix élevé des nouvelles molécules était justifié par l'industrie par des coûts de recherche et développement de plus en plus importants. Plusieurs facteurs expliquaient l'augmentation de ces coûts : les essais cliniques sont plus longs - il faut en moyenne 10 ans entre la découverte d'une molécule et sa commercialisation - et nécessitent un nombre plus important de patients à inclure pour démontrer un résultat probant.

Les possibilités d'action sur les prix hospitaliers étaient limitées. Une situation monopolistique de certains médicaments et la multiplicité des acheteurs potentiels rendaient difficiles la négociation pour le prix pour les pharmaciens, faiblement formés.^{1,2}

L'action sur les volumes était tout autant difficile. Faute de réel contrôle des prescriptions et de suivi des consommations dû à un manque de moyens humains et techniques (informatisation limitée du circuit du médicament, absence de codage des médicaments à l'hôpital...), les pharmacies hospitalières n'étaient bien souvent que des services logistiques, de simples fournisseurs de médicaments, loin d'exercer pleinement leur rôle de validation des prescriptions de médicaments.

Même si le médicament n'était pas le poste de dépenses le plus important en volume, il était donc difficile d'en espérer des économies importantes par une meilleure utilisation compte tenu du système mis en place jusque-là.

Ces évolutions ont conduit les pouvoirs publics à s'interroger sur les modalités de régulation du marché du médicament à l'hôpital, très différentes du marché du médicament en ville, la liberté des prix y jouant un rôle déterminant.

Ainsi, le rapport Médicament à l'hôpital a appelé à « *reconsidérer les procédures nationales d'accès aux médicaments et à l'innovation* » alors que la mesure 46 du plan cancer 2003 2007 invitait à « *rapprocher les modes de financement des médicaments onéreux dans le public et le privé afin de garantir une équité d'accès à ces dispositifs pour les patients* ». ⁸

01.2 La réforme du financement des hôpitaux

Le mode de financement antérieur hospitalier ne semblait pas adapté à l'arrivée en masse d'innovations thérapeutiques. De plus, il générait de fortes inégalités dans l'accès aux innovations pour les patients. Nous allons décrire dans cette partie les principes du nouveau mode de financement à l'hôpital et en particulier le dispositif spécifique créé pour les médicaments innovants et coûteux.

01.2.1 Principe de la tarification à l'activité

La Tarification à l'Acte et à l'Activité (T2A) a été mise en place progressivement dans le cadre du « plan Hôpital 2007 » à partir de 2004 et concerne les services de médecine, chirurgie, obstétrique (MCO) des établissements publics et privés.⁹

Les objectifs de la T2A sont multiples. Il s'agit de :

- lier l'activité aux ressources allouées,
- inciter les établissements à une plus grande efficacité des organisations et des modes de gestion,
- harmoniser les modes de financement des établissements privés et publics en tenant compte de leurs spécificités,
- permettre un accès égal à l'innovation pour les patients.

Il s'agit d'un système de paiement « prospectif », fondé sur un coût défini a priori selon la nature des séjours hospitaliers, et non plus sur une autorisation de dépenses.

La France s'est distinguée de la plupart des autres pays européens par ses modalités de régulation de la dépense hospitalière. Afin de respecter l'objectif national de dépenses, les tarifs sont ajustés au volume global d'activité, avec un impact uniforme pour l'ensemble des établissements au niveau national.

Le financement à l'activité s'appuie sur le Programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI), mis en place depuis 1997 par la direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins (DHOS) et collecté par l'ATIH depuis 2017 qui fournit une description « médico- économique » de l'activité de court séjour (MCO) des établissements de santé. Pour chaque séjour en MCO, à la sortie du patient, des informations relatives aux caractéristiques du patient (sexe, âge, lieu de résidence) et au séjour sont recueillies selon deux axes :

- médical : diagnostics, actes réalisés pendant le séjour...
- administratif : dates et modes d'entrée et de sortie, provenance, destination...

Ces informations sont inscrites dans le résumé de sortie standardisé (RSS), qui synthétise le parcours du patient au sein de l'établissement. Ce RSS est lui-même la résultante des résumés d'unité médicale (RUM) réalisés au niveau de chaque service. Un RSS est composé d'un ou plusieurs RUM.

Ce RSS est ensuite traité selon un algorithme qui prend en compte le diagnostic principal formulé

par les équipes médicales, l'existence d'actes opératoires, et d'autres informations en tant que de besoin (âge, diagnostics associés, ...). Le RSS permet in fine d'affecter le séjour à un groupe homogène de malades (GHM) ; dans le système français, chaque séjour ne peut correspondre qu'à un seul GHM.

Les patients sont donc rassemblés selon des critères médico-économiques en GHM. A chaque GHM correspond un ou plusieurs groupes homogènes de séjour (GHS). Des tarifs de prise en charge par l'assurance maladie sont attribués à chaque GHS. Cette prise en charge forfaitaire inclut les soins médicaux, les examens complémentaires, les médicaments et dispositifs médicaux (DM), ainsi que l'hôtellerie. Elle tient compte également de la durée de séjour. Il existe un coefficient de correction appliqué au GHS si la durée de séjour est plus courte ou plus longue que la durée moyenne prévue.

Le prix des médicaments et DM est libre et fait l'objet d'une négociation entre les industriels et les hôpitaux sauf si le médicament ou le DM est inscrit au dispositif dérogatoire décrit juste après.

Le tarif de chaque GHS est fixé chaque année par le ministre de la Santé dans le cadre de la revalorisation tarifaire.

Les GHS sont également d'un montant différent selon qu'il s'agisse d'un établissement public ou d'un établissement privé, car les honoraires médicaux ne sont pas intégrés dans le tarif du GHS.

Tableau 2 - Comparaison des périmètres couverts par les tarifs entre le secteur public et privé¹⁰

	Secteur public	Secteur privé
Rémunérations des personnels médicaux	Oui (Y compris les charges sociales)	Non (Exonération des charges sociales)
Rémunérations personnels non médicaux	Oui	Oui
Fournitures médicales (médicaments/DM hors listes)	Oui	Non
Liste en sus médicament / DM implantables	Non	Non
Actes de biologie, d'imagerie, d'explorations fonctionnelles	Oui	Non
Charges logistiques, hôtelières et générales	Oui	Oui

Pour obtenir leur financement, les hôpitaux transmettent à l'assurance maladie le rapport de leur GHS, et sont remboursés en conséquence. Les ARS sont chargés de vérifier le bon fonctionnement de ce système. Si elles constatent des écarts, comme des erreurs de codage, ou des facturations d'actes non effectués, les établissements risquent des sanctions.

Les bénéfices attendus de la T2A sont nombreux :

- une plus grande équité, les établissements étant rémunérés en fonction de leur activité réelle et des prestations qu'ils fournissent, sur la base d'un tarif fixé nationalement ;

- une incitation à la bonne gestion, car les établissements dont les coûts sont supérieurs au tarif national sont incités à les réduire alors que ceux dont les coûts sont inférieurs en reçoivent les bénéfices ;
- une suppression, enfin, des disparités tarifaires actuelles non justifiées entre l'hospitalisation publique et privée.²

01.2.2 Un financement dérogatoire pour les médicaments innovants et coûteux

Au sein de cette réforme générale du financement à l'hôpital, un dispositif particulier concernant les médicaments innovants et coûteux est mis en place. Nous allons en présenter les principes généraux ainsi que les modalités prévues pour un médicament afin d'en bénéficier.

01.2.2.1 *Principes généraux*

En théorie, le tarif d'hospitalisation appliqué à chaque GHS est un tarif issu d'une moyenne nationale qui comprend tant les coûts de soins, d'hébergement, de restauration, d'examens que les médicaments (et dispositifs médicaux). Il est révisé annuellement sur la base de l'étude nationale des coûts (ENC) qui est un recueil des coûts moyens constatés par séjour calculés dans un échantillon d'établissements de santé volontaires servant de base aux travaux annuels de la construction tarifaire.

Toutefois, certains médicaments, du fait de leur coût, souvent onéreux, et leur utilisation non systématique au cours des hospitalisations relevant d'un certain GHS, ne peuvent pas être intégrés dans le tarif du GHS en question car ils perturbent trop l'homogénéité statistique des GHM dans l'ENC.

En d'autres termes, il est difficile de les inclure dans ces forfaits, car selon qu'ils seront prescrits ou non et utilisés, le montant tarifaire de remboursement du GHS peut être fortement sous ou surévalué.

L'objectif de cette disposition est d'assurer un meilleur accès des patients aux thérapeutiques innovantes, tout en mettant en place un système permettant de réguler les dépenses liées aux médicaments prescrits.

La loi du 18/12/2003 a ainsi permis le remboursement en sus des GHS de certains médicaments onéreux inscrits sur la liste dite « liste en sus » sur la base de leur tarif de responsabilité pour ne pas limiter l'accès des patients à ces traitements pour des raisons de blocages financiers.

Cette liste est commune aux secteurs public et privé et permet donc de garantir un égal accès des patients aux innovations thérapeutiques sans iniquité géographique et répond ainsi aux objectifs majeurs de santé publique tels que ceux évoqués dans le plan cancer 2009-2013.

01.2.2.2 *Inscription sur la liste en sus*

L'inscription sur la liste en sus se déroule en plusieurs étapes.

Une instance administrative collégiale, nommée Conseil de l'Hospitalisation est chargée d'émettre des recommandations sur l'inscription du médicament sur la liste en sus. Ce conseil a été créé en 2004 et contribue de façon générale à l'élaboration de la politique de financement des établissements de santé ainsi qu'à la détermination et au suivi de la réalisation des objectifs de dépenses d'assurance maladie relatives aux frais d'hospitalisation.¹¹

La composition et les règles de fonctionnement du conseil ont été déterminées par un arrêté en date du 7 mai 2007.¹² Outre le président qui est le directeur de la direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins (DHOS) et le vice-président qui est le directeur de la direction de la sécurité sociale (DSS), il comprend :

- deux représentants de la DHOS ;
- un représentant de la DSS ;
- le directeur général de la santé ou son représentant ;
- le directeur général de la Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés ou son représentant (CNAMTS);
- un représentant des organismes nationaux d'assurance maladie désigné par le collège des directeurs de l'Union nationale des caisses d'assurance maladie (UNCAM);
- une personne qualifiée nommée par les ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale.

Le Conseil de l'Hospitalisation se réunit, sur convocation de son président, au moins quatre fois par an. Le Conseil ne peut délibérer valablement qu'en présence d'au moins la moitié de ses membres. Ceux-ci disposent chacun d'une voix délibérative et leurs décisions sont prises à la majorité des voix.

Le Conseil consulte les fédérations nationales représentatives des établissements de santé publics et privés sur les dossiers dont il a la charge. Il peut aussi commander des études auprès d'organismes extérieurs.

En 2005, le Conseil de l'Hospitalisation émet une recommandation apportant un éclairage sur les éléments étudiés lors de l'inscription des médicaments sur la liste en sus. En effet, cette recommandation définit les conditions de prise en charge d'un médicament dans les tarifs des GHS, et donc à contrario les conditions pour une prise en charge en sus des GHS. Ainsi, les médicaments susceptibles d'être inscrits sur la liste en sus sont :

- Des spécialités qui introduisent du fait de leur coût et de la manière dont elles sont prescrites des perturbations statistiques des GHS,
- Des spécialités dont le coût de traitement journalier est supérieur à une valeur indicative de l'ordre de 150 €/jour pour les médicaments anticancéreux et de 300 €/jour pour les autres médicaments.

L'inscription des médicaments sur la liste en sus n'a pas vocation à être définitive. Toute évolution de la liste en sus, notamment dans le cas de radiations, est précédée d'une évaluation

permettant de s'assurer de la continuité de l'accès des patients aux médicaments.

La décision finale d'inscription d'un médicament sur la liste en sus appartient aux ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale. Cette décision est prise par arrêté ministériel et publiée au Journal Officiel.

La première liste en sus a été publiée au Journal Officiel du 22 août 2004. Elle comprend 90 spécialités. Son contenu est finalisé avec la publication au JO du 10 mai 2005 de la liste « socle », complétant, avec l'ajout de 9 spécialités supplémentaires et la suppression de 4 spécialités dont la commercialisation a été arrêtée, la liste de 2004. A la date du 10 mai 2005, la liste en sus comporte 95 spécialités.

01.3 Des modalités de régulation économique

Afin de prévenir une inflation des dépenses des médicaments de cette liste, deux mesures visant à les réguler ont été progressivement mises en place :

- Au niveau macroéconomique par une réforme des prix hospitaliers pour les médicaments ayant vocation à bénéficier du dispositif de la liste en sus, avec notamment la mise en place d'un tarif de responsabilité ;
- Au niveau microéconomique par le contrat de bon usage qui induit une modulation du taux de remboursement de ces médicaments en fonction du respect ou non d'engagements souscrits par les établissements de santé.

01.3.1 Une réforme des prix hospitaliers

La réforme des prix hospitaliers des médicaments inscrits sur la liste en sus introduit une négociation du prix de vente avec le CEPS et également un mécanisme d'intéressement à la négociation pour les établissements de santé, en lien avec le principe de liberté des prix des médicaments à l'hôpital.

01.3.1.1 Un prix de vente négocié avec le CEPS

Depuis 1999, la détermination du prix des médicaments en France est confiée au Comité économique des produits de santé (CEPS), qui a remplacé l'ancien comité des médicaments.

Le CEPS est un comité interministériel composé de son président qui dispose d'une voix prépondérante, de son vice-président chargé du médicament, de cinq représentants de l'administrationⁱ, de trois représentants de l'assurance maladie obligatoire (deux de la CNAMTS et un représentant commun à la MSA et au RSI) et d'un représentant des assurances maladie complémentaires (représentées par l'union nationale des organismes d'assurance maladie complémentaire ou UNOCAM).

ⁱ Direction de la sécurité sociale, direction générale de la santé, direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes, direction générale des entreprises et, avec voix consultative, direction générale de l'offre de soins.

Pour négocier les prix, le CEPS et les entreprises se fondent sur les critères de fixation prévus par le Code de la Sécurité Sociale. Ils prennent également en compte d'autres critères, à caractère supplétif ou complémentaire, issus de trois autres sources :

- un accord-cadre pluriannuel passé depuis 1994 par le CEPS (ou son prédécesseur) avec le syndicat des industries pharmaceutiques, nommé « Les entreprises du médicament » (LEEM),
- la « doctrine » formalisée par le CEPS dans ses rapports annuels d'activité, à partir de sa pratique et son interprétation des critères législatifs,
- les lettres d'orientations ministérielles périodiques envoyées par les ministres chargés des finances, de la sécurité sociale et de la santé et de l'économie et adressées au président du CEPS, qui portent notamment sur les moyens propres à assurer le respect de l'objectif national de dépenses d'assurance maladie (ONDAM).ⁱ

Conformément aux dispositions introduites dans le CSS à l'article L.162-16-6 par la LFSS 2004, le CEPS et le LEEM ont signé le 30 mars 2004 un accord-cadre portant sur les conditions de fixation des prix à l'hôpital, portant sur les spécialités pharmaceutiques figurant sur la liste en sus et ainsi que celles figurant sur la liste rétrocession.

Cet accord cadre décrit le mécanisme de fixation des tarifs de responsabilité des médicaments inscrits sur la liste en sus.

Dans un premier temps, la fixation du prix repose sur une déclaration de prix du laboratoire titulaire qui doit être faite dans les huit jours suivant la publication au JO de l'inscription de sa spécialité sur la liste en sus.

La déclaration du laboratoire comporte :

- Une proposition de prix de vente du médicament par conditionnement aux hôpitaux,
- Les prix pratiqués dans les principaux états de l'Union Européenne (Royaume-Uni, Allemagne, Espagne, Italie),
- L'historique des prix pratiqués dans les établissements français, s'il y a lieu, par exemple pour le cas des médicaments délivrés dans le cadre d'Autorisation Temporaire d'Utilisations (ATU)ⁱⁱ,
- L'avis de la Commission de la Transparence, s'il a été rendu,
- Les prévisions de ventes sur trois ans.

Les déclarations peuvent également comprendre l'engagement du laboratoire à verser une remise à l'assurance maladie notamment pour l'application de l'article L.162-18 du CSS ainsi qu'à conduire des études de suivi de consommation et d'utilisation de ses spécialités.

Si le CEPS est d'accord avec la proposition de prix, le tarif de responsabilité correspond à la somme du prix de vente hors taxe par unité de dispensation commune et de la taxe sur la valeur ajoutée.

ⁱ Article L. 162-17-3 du Code de la Sécurité Sociale

ⁱⁱ Les ATU sont un dispositif de prise en charge octroyé par l'AFSSAPS pour des spécialités ne bénéficiant pas d'AMM et pour lesquels il n'existe pas d'alternatives thérapeutiques

Tarif de responsabilité = prix de vente HT par UCD + TVA.

En cas d'opposition du CEPS, un calendrier fixe détaillé dans l'accord cadre décrit la suite de la procédure. Le CEPS peut constater l'irrecevabilité ou s'opposer au prix déclaré dans un délai de 15 jours. Le laboratoire dispose alors d'un délai de 15 jours pour effectuer une deuxième déclaration ou compléter sa déclaration initiale. Le CEPS a ensuite 10 jours pour accepter ou non cette nouvelle déclaration. En cas d'opposition définitive, le CEPS décide seul du tarif de responsabilité.

L'opposition du CEPS doit être expressément et précisément motivée. Les raisons de cette opposition sont :

- Un caractère anormalement élevé du prix proposé par rapport aux prix pratiqués en Europe ou aux prix pratiqués en France pour des spécialités comparables,
- L'insuffisance des engagements du laboratoire.

En dernier ressort les ministres concernés peuvent s'opposer à la décision du CEPS et arrêter le tarif de responsabilité dans un délai de 15 jours après cette décisionⁱ.

Les tarifs peuvent ensuite être modifiés à la demande du laboratoire ou du CEPS, en particulier lorsque survient une modification des éléments qui avaient servi de base à la fixation des tarifs.

Les tarifs de responsabilité des spécialités inscrites sur la liste de 2004 ont été publiés par avis au JO du 31 décembre 2004, pour une application au 1er janvier 2005. Par la suite, les tarifs de responsabilité correspondant à la liste socle définitive ont été publiés au JO du 10 mai 2005. Pour 60 % des spécialités inscrites sur la liste, il y a eu accord pour le prix entre le CEPS et le laboratoire exploitant la spécialité. A l'opposé, pour 40 % des spécialités inscrites sur la liste, aucun accord n'a pu être trouvé et le tarif de responsabilité a ainsi été fixé par le CEPS.

01.3.1.2 *Une régulation prix / volume*

Afin de limiter une trop forte hausse des dépenses liées à la dispensation des molécules onéreuses, une régulation macro-économique a été créée par l'article 40 de la LFSS pour 2006 (article L162-22-7-1 du CSS) et permet au CEPS de mettre en place un mécanisme de régulation prix/volume pour les médicaments de la liste en sus.

A la fin de chaque année, en cas de dépassement des dépenses prévues pour un médicament, le CEPS a la possibilité de baisser le tarif de responsabilité. Les laboratoires peuvent toutefois solliciter le CEPS afin de verser sous forme de remise à l'assurance maladie un montant égal à la perte de chiffre d'affaires annuel qui résulterait de l'application de la décision de baisse du tarif.

Cette mesure a pour objet de « doter le CEPS de nouveaux outils pour les rares cas où le débat conventionnel n'a pas permis d'aboutir à un consensus car il s'agit d'un dispositif alternatif à la fixation unilatérale du prix facial ».

ⁱ Dispositions introduites par l'article 43 de la loi n° 2004-810 du 13 août 2004 relative à l'assurance maladie.

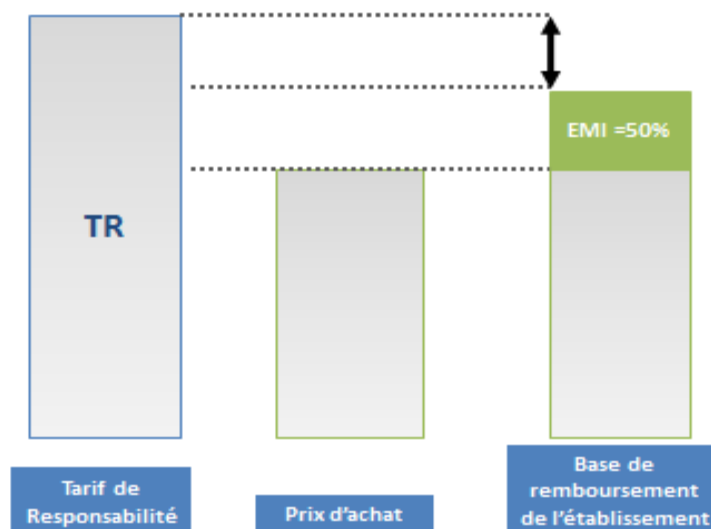
01.3.1.3 Un mécanisme d'intéressement à la négociation

Les tarifs de responsabilité sont publiés au JO sous la forme d'avis de prix. Ils constituent la base de remboursement de l'assurance maladie à l'établissement de santé pour les médicaments inscrits sur la liste.

Ces tarifs ne sont pas opposables aux laboratoires, mais aux établissements qui les achètent. En effet, un mécanisme d'intéressement pour les établissements de santé a été introduit par l'arrêté du 9 mai 2005 pris en application de l'article L.165-7 du CSS.

Les laboratoires conservent la liberté de fixer leurs prix au niveau qu'ils souhaitent. Cependant, les établissements sont incités à négocier un prix inférieur au tarif de responsabilité selon leur politique commerciale en fonction par exemple des quantités, de la logistique... Dans ce cas, l'établissement bénéficie d'une marge d'intéressement dont le taux est fixé à 50%, c'est-à-dire que la moitié de la différence entre le tarif de responsabilité et le prix réel d'achat est reversée à l'établissement par l'assurance maladie.

Figure 2 - Mécanisme de l'Ecart Médicament Indemnisable (EMI)¹³



En revanche, si le prix négocié est supérieur au tarif de responsabilité, l'établissement ne peut pas facturer plus que le prix publié. La différence reste à sa charge et ne peut donc pas être facturée au patient.

L'impact de ce mécanisme sur les dépenses est important, notamment dans les domaines thérapeutiques très compétitifs, puisqu'il incite les établissements à négocier des prix bas. Cela a eu un impact positif sur les dépenses comme nous les verrons dans la troisième partie de ce travail.

01.3.2 Le contrat de bon usage (CBU) comme outil de régulation

Le contrat de bon usage (CBU) est instauré et a pour objectif de réguler les dépenses de la liste en sus au niveau microéconomique. Son fonctionnement et les engagements spécifiques aux médicaments, qui, en cas de non-respect, peuvent en moduler le taux de remboursement sont détaillés ci-après.

01.3.2.1 *Le principe général du CBU*

Le CBU inscrit à l'article L.162-22-7 du CSS accompagne la mise en œuvre de la T2A.

Bien que le principe ait été arrêté dès 2004, le décret relatif au contrat de bon usage des médicaments et produits et prestations (n°2005-1023) n'est paru que le 24 août 2005.

Les objectifs principaux sont :

- Engager les établissements de santé dans une démarche qui favorise le bon usage des médicaments et des DM dans la perspective d'une amélioration continue de la qualité et de la sécurité des soins,
- Garantir le bien fondé des prescriptions des spécialités pharmaceutiques et des DM coûteux facturables en sus de la T2A, et ainsi contrôler les dépenses associées.

Le CBU est conclu pour une durée de 3 à 5 ans entre le directeur de l'ARS (ex ARH), le médecin conseil de l'assurance maladie et le directeur de l'établissement après avis conforme de la Commission Médicale de l'Etablissement (CME) et de la Commission du Médicament et des Dispositifs Médicaux Stériles (COMEDIMS).

Ces CBU doivent engager l'hôpital notamment sur :

- l'amélioration, la sécurisation et l'informatisation du circuit du médicament qui concerne la prescription médicale, l'analyse et la validation pharmaceutique, la dispensation et l'administration au patient,
- le développement de pratiques pluridisciplinaire ou en réseau, destiné notamment dans le domaine de la cancérologie à garantir aux patients une stratégie thérapeutique concertée,
- le respect des référentiels et des protocoles de soins établis pour une bonne utilisation des médicaments appartenant à la liste en sus.

L'établissement devra déterminer des objectifs quantitatifs et qualitatifs accompagnés d'indicateurs de suivi et de résultats attendus afin de permettre à l'ARH une évaluation périodique du CBU. Cette évaluation est réalisée à partir des différents rapports d'étape annuels et du rapport final.

Le taux de remboursement est arrêté chaque année par le directeur de l'ARH après évaluation de ces rapports et après prise en compte éventuelle des résultats des contrôles effectués sur place.

En cas de non-respect par l'établissement des engagements souscrits, le directeur de l'ARH a la possibilité de moduler le taux de remboursement des médicaments onéreux et des dispositifs médicaux facturables en sus des GHS, dans une fourchette comprise entre 70 et 100 % du tarif de responsabilité pour l'année suivante. La pénalité peut donc atteindre 30 % de ce montant.

De même, pour les établissements qui ne signent pas le CBU, le taux de remboursement est fixé à 70% de la part prise en charge par l'assurance maladie.

01.3.2.2 *Les engagements spécifiques aux médicaments de la liste en sus*

Pour les médicaments de la liste en sus, l'établissement doit mettre en œuvre dès 2006 diverses mesures tels que :

- La prescription et la dispensation à délivrance nominative,
- La traçabilité de la prescription à l'administration et/ou à l'utilisation au sein du dossier patient,
- Le suivi des consommations individuelles par patient et par service,
- L'estimation de la consommation par médicaments afin de faire une analyse des écarts et des tendances en fin d'année dans le rapport d'étape.

De plus, l'établissement s'engage à respecter une utilisation conforme des médicaments de la liste en sus, soit aux indications de l'AMM, ou soit aux protocoles thérapeutiques temporaires (PTT) définis par l'AFSSAPS, la HAS et l'InCA.

Les prescriptions selon les indications de l'AMM ou d'un PTT ne requièrent pas de justification particulière.

Certaines situations sont jugées non acceptables et l'assurance maladie ne prendra pas en charge le médicament s'il est prescrit dans ce cadre. Il s'agit de situations déterminées par la HAS, l'ANSM et l'InCA pour lesquelles le rapport bénéfice/risque est défavorable et expose le patient à une perte de chance.

Lorsque le médecin ne se conforme pas aux référentiels, il peut exceptionnellement prescrire un médicament de la liste en sus sans provoquer de baisse du remboursement dans le cas où aucune alternative n'est disponible. Il doit pour cela porter dans le dossier médical du patient l'argumentation qui l'a conduit à prescrire en faisant référence aux travaux des sociétés savantes ou aux publications internationales à comité de lecture, comme le stipule la loi.¹⁴ En pratique, différents types de justifications existent, allant des résultats d'étude de phase 2 ou 3 ou d'études de cas (cohorte de patients) jusqu'au consensus professionnel ou à l'avis d'expert.

L'établissement est tenu de mettre à disposition les pièces attestant de l'engagement de l'établissement notamment en ce qui concerne les prescriptions lors des contrôles qui sont effectués sur site et sur dossiers individuels par l'ARS en collaboration avec les médecins conseils régionaux des caisses d'assurance maladie.

En cas de facturation en sus des prestations d'hospitalisation d'un médicament ou d'un dispositif non-conforme, la caisse d'AM compétente récupérera l'indu auprès de l'établissement et fera un signalement de l'incident à l'ARH. Au bout de trois signalements, le taux de remboursement de la

part prise en charge par l'AM sera fixé à un taux inférieur à 95% du ou des produit(s) en question.ⁱ

01.3.2.3 *Le développement des référentiels*

Dans ce contexte s'est inscrite l'élaboration de référentiels nationaux de bon usage pour les produits de la liste en sus. Ces référentiels doivent permettre d'une part d'anticiper l'accès à ces produits en dehors du cadre de l'AMM sur la base des PTT, et d'autre part d'apporter un éclairage aux professionnels de santé sur leurs pratiques de prescription au vu des données scientifiques disponibles selon le principe de la médecine basée sur les preuves.

Le PTT autorise l'emploi hors-AMM de la molécule citée sur la foi de preuves de bénéfices recueillies par une analyse de la littérature académique. Son élaboration se fait en 4 étapes :

- La phase de ciblage des situations à évaluer
- La phase d'analyse des études et de formulation des situations retenues
- La phase de validation par les experts et les institutions
- La phase d'actualisation

Le PTTⁱⁱ est par définition temporaire pour une durée de 4 ans maximum et est ré-évaluable de façon régulière. Il est manifestement utile dans l'attente d'une AMM quand la relation bénéfique risque est claire et que l'accès doit être rapidement étendu pour éviter des pertes de chances aux malades dans l'intérêt de la santé publique ou quand la firme ne dépose pas de dossier d'indication du fait d'un positionnement considéré comme « orphelin » par la firme.

Une méthodologie commune d'élaboration des référentiels a été établie par l'InCA, l'AFSSAPS et la HAS. L'InCA est pilote pour les médicaments anticancéreux, l'AFSSAPS pour les autres médicaments. Sur cette base, ces référentiels sont un classement des situations réglementairement admises dans le cadre du contrat de bon usage et recensent par pathologie et par molécule les situations acceptables, les situations non acceptables et les situations en insuffisance de données.

Pour élaborer ces référentiels, les institutions s'appuient sur les référentiels locaux existants, notamment ceux établis par l'AP-HP, les Hospices Civils de Lyon ou les pharmaciens de CHU.

Au sein de l'AFSSAPS, l'élaboration des référentiels de bon usage mobilise :

- les groupes de travail en charge de l'évaluation des demandes d'AMM ;
- les relecteurs externes ;
- le Comité de Qualification, dont le rôle est de s'assurer de la qualité et du bien-fondé de l'argumentation des référentiels de bon usage ;
- la Commission d'AMM, qui peut apposer un veto.

ⁱ Article D. 162-14 du Code de la Sécurité Sociale

ⁱⁱ Par la suite la loi du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé est venue élargir la possibilité d'encadrer également des utilisations en dehors du cadre de l'AMM pour les spécialités délivrées en ville en créant les Recommandations Temporaires d'Utilisation (RTU) qui ont remplacé progressivement les PTT.

Ces référentiels sont également soumis à l'avis de la Commission de la Transparence à la HAS. Enfin, ils sont adressés aux industriels concernés pour information et commentaires.

Les référentiels nationaux se substituent *in finé* aux référentiels locaux, afin d'assurer une homogénéité d'accès aux soins sur l'ensemble du territoire.

Ces référentiels ont été progressivement publiés. Sont sortis par exemple les référentiels sur les anti-TNF en décembre 2006, sur les antifongiques en juillet/août 2008, sur les immunoglobulines en janvier 2009 ou encore sur les facteurs de coagulation en août 2009.

Du côté de l'oncologie, en 2009, l'ensemble des cancers les plus fréquents (cancers digestifs, bronchiques, du sein, hématologiques, gynécologiques, urologiques ou épidermoïdes de la tête et du cou) était couvert par des RBU. Ceux-ci sont actualisés de manière régulière ou exceptionnelle (une actualisation annuelle minimum par référentiel) en fonction des nouvelles données scientifiques disponibles, lors de modifications des AMM, extension ou nouvelle indication ou du besoin remonté par le terrain.

En effet, les 22 Observatoires des Médicaments, des Dispositifs médicaux et des Innovations Thérapeutiques (OMEDIT) régionaux créés par la LFSS pour 2004 et mis en place auprès des ARH ont pour objectif de centraliser, au niveau régional, les données quantitatives et qualitatives de prescription de ces produits et d'en assurer leur remontée vers l'AFSSAPS, la HAS et l'InCA, qui agrègent les données nationales et font évoluer les référentiels en conséquence. Ils ont également pour mission pour d'appuyer et de suivre les accords de bon usage, mais ne sont en aucun cas des observatoires de contrôle ou de régulation des prescriptions.

Au niveau des établissements de santé, le rôle des COMEDIMS est extrêmement important dans la politique du médicament et dans la diffusion de ces référentiels, avec une information des prescripteurs.

Nous aborderons dans la deuxième partie de ce travail le rôle et les implications de ces référentiels dans les mesures de régulation économique mises en place.

01.4 Une croissance importante des dépenses en médicaments de la liste en sus

La partie suivante vient décrire l'évolution des dépenses des médicaments de la liste en sus dans les premières années suivant sa création, en y précisant les facteurs d'évolution et leur poids dans les dépenses d'assurance maladie.

01.4.1 Les dépenses en médicaments de la liste en sus connaissent une croissance importante

Une croissance des dépenses des médicaments de la liste en sus est observable depuis la mise en place de la tarification à l'activité. En effet, le taux d'évolution de ces dépenses est estimé comme étant supérieur à 10% en 2006, 2007 et 2008. Ainsi, ces dépenses sont passées de 1 600

millions d'euros en 2006 à 2 553 millions d'euros en 2009.

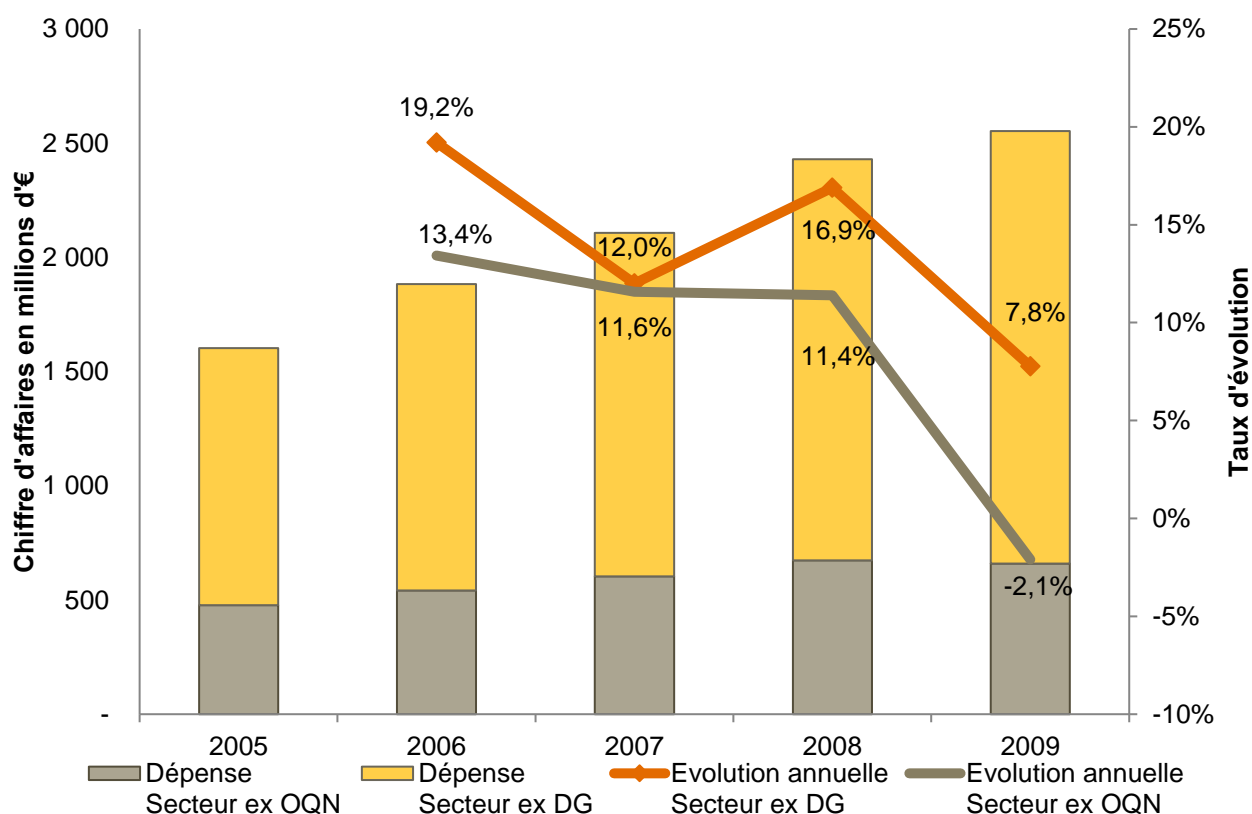
Une analyse plus fine de l'évolution de cette dépense montre de notables différences entre secteurs d'hospitalisation. Ainsi, ces dépenses ont progressé beaucoup plus rapidement dans le secteur ex-DG que dans le secteur ex-OQN lors des trois années de la liste en sus (en moyenne 16% par an versus 12%), pour même diminuées de 2% dans le secteur ex-OQN en 2009.

Cette dynamique de dépenses est beaucoup plus importante que celle des spécialités pharmaceutiques vendues en ville (+7,8% entre 2005 et 2009 et +1,9% par an)¹⁵.

Des trois principales composantes de l'achat de médicaments par les établissements de santé, les médicaments de la liste en sus représentent la part la plus importante et la plus dynamique. Les deux autres que sont les médicaments rétrocedés et les médicaments facturés dans les GHS connaissent une évolution relativement stable.

Les médicaments de la liste en sus pèsent en 2009 près de 44% des achats pharmaceutiques en médicaments¹⁶ effectués par les hôpitaux et constituent le facteur principal d'explication de l'évolution du chiffre d'affaires de l'industrie pharmaceutique dans les établissements de santé (+33,7% entre 2005 et 2009 et +7,6% par an).

Figure 3 - Evolution des dépenses de médicaments de la liste en sus de 2005 à 2009¹⁷



La particularité du marché hospitalier est d'être de plus en plus concentré. La part de marché détenue par les 10 premiers produits n'a cessé d'augmenter depuis plus de 15 ans. Elle représentait 19,6 % des dépenses en 1999 et 28,6 % en 2009.¹⁵

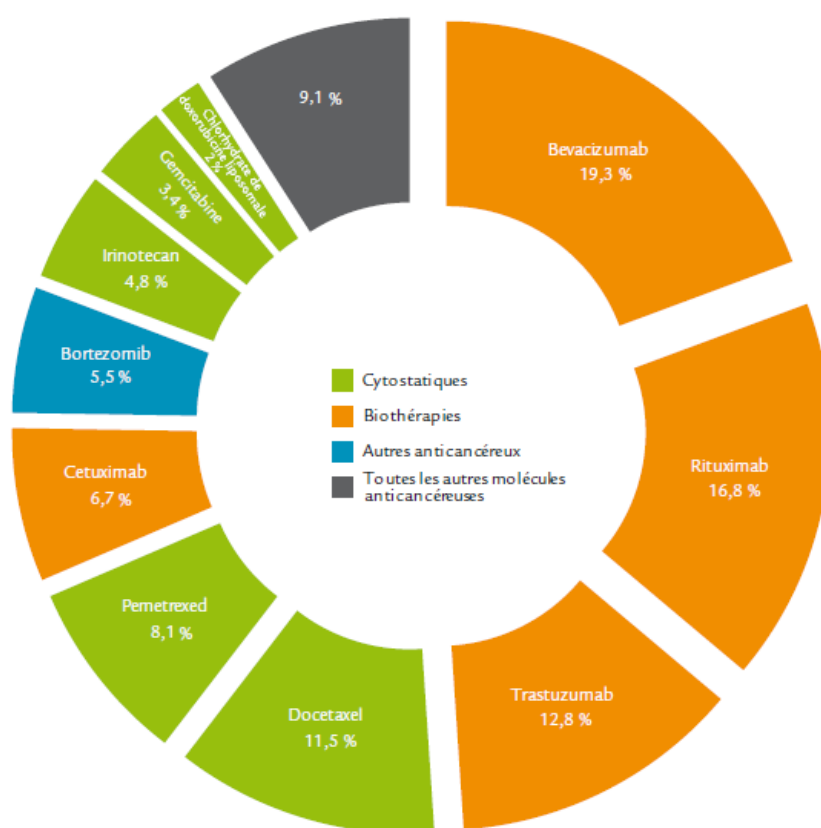
Les dépenses de la liste en sus sont dominées par les médicaments anticancéreux qui

représentent 57 % du coût total¹⁸ et ce quel que soit le secteur d'hospitalisation considéré. Au second rang figurent les traitements des maladies inflammatoires ou auto-immunes (REMICADE® (infliximab), TYSABRI® (natalizumab)) suivis par les immunoglobulines (TEGELINE®, ENDOBULINE®).

Parmi les anticancéreux, schématiquement, la place des molécules dites cytostatiques (30%) baisse au profit de molécules dites de biothérapie (60%) agissant, souvent via un anticorps, sur une cible biologique de la cellule cancéreuse et « épargnant » plus de cellules normales.

Dans le secteur public, 91 % des coûts sont répartis entre 10 molécules au premier rang desquelles se trouvent AVASTIN® (bevacizumab), MABTHERA® (rituximab) et HERCEPTIN® (trastuzumab), 9 % des coûts restants sont répartis sur toutes les autres molécules.

Figure 4 - Répartition (en %) des dépenses des 10 molécules anticancéreuses de la liste en sus les plus prescrites en 2009¹⁹

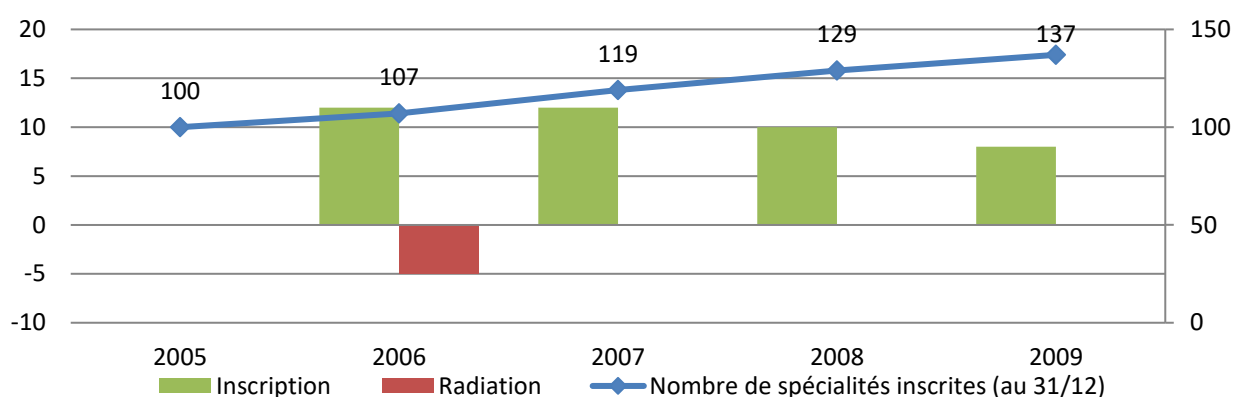


01.4.2 Les facteurs d'évolution de ces dépenses sont multiples

La forte croissance des dépenses de la liste en sus s'explique par l'extension de la liste et également par une utilisation plus fréquente des médicaments de celle-ci.

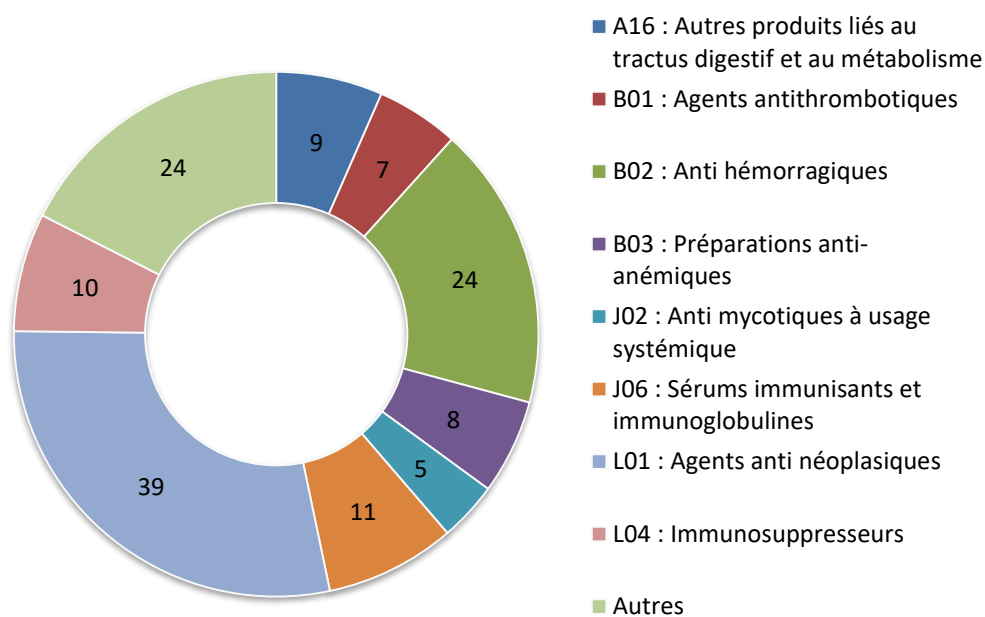
En premier lieu, l'évolution de la dépense globale est à mettre en parallèle avec le nombre de spécialités inscrites sur la liste en sus : le rythme annuel d'inscription a été de 10 nouvelles spécialités par an entre 2006 et 2009 alors que le nombre de radiations a été très limité.

Figure 5 - Evolution de la liste en sus de 2005 à 2009ⁱ



A fin 2009, la liste est composée majoritairement d'anticancéreux (classe ATC2 L01), de facteurs de la coagulation (classe ATC B02) en traitement de l'hémophilie, d'immunoglobulines humaines (classe ATC J06) utilisées dans le traitement de maladies rares ou de déficit immunitaire ou enfin d'immunosuppresseurs en traitement de maladies inflammatoires.

Figure 6 – Nombre de spécialités inscrites sur la liste en sus par classe thérapeutique de niveau 2 (au 31 décembre 2009)^{vii}



Cette arrivée de nouvelles molécules constitue une grande avancée dans la prise en charge des patients en France, molécules qui ont été à ce titre grandement reconnues par la Commission de Transparence à travers l'octroi fréquent de niveaux d'Amélioration du Service Médical Rendu majeure (niveau I), importante (niveau II) ou modérée (niveau III) en particulier en 2006 et 2007. Ces innovations concernent aussi bien les maladies orphelines telles que la maladie de Pompe avec MYOSYME® (ASMR II) ou le syndrome de Hunter avec ELAPRASE® (ASMR II), les pathologies inflammatoires et notamment la polyarthrite rhumatoïde avec ORENCIA® et ROACTEMRA® (ASMR 2) ou certaines rares formes de cancers avec ATRIANCE® ou EVOLTRA®.

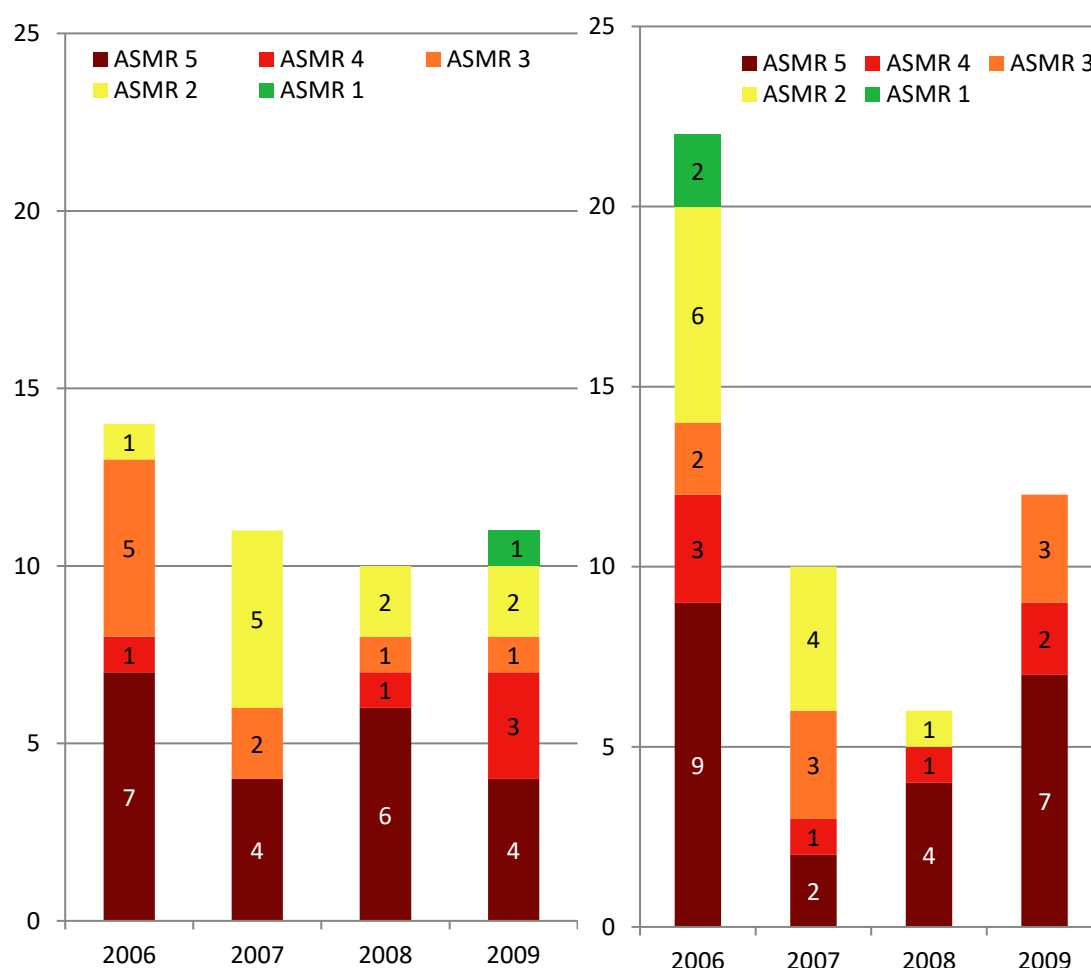
ⁱⁱ Selon l'historique de la liste en sus disponible sur le site de l'ATIH (<https://www.atih.sante.fr/unites-communes-de-dispensation-prises-en-charge-en-sus>)

La période 2006 – 2009 se caractérise également par le nombre élevé d’extensions d’indications qui ont également été reconnues par la Commission de Transparence.

Certaines spécialités ont même connu plusieurs indications différentes dans cette même période. C’est le cas de MABTHERA® qui est un anticorps monoclonal, thérapie ciblée initialement indiqué dans les lymphomes folliculaires dont les indications ont été largement étendues dans d’autres lymphomes non hodgkiniens mais aussi dans la polyarthrite rhumatoïde.

Ces extensions d’indications ont correspondu pour certaines d’entre elles au passage de l’utilisation de la molécule de la situation métastatique à la situation adjuvante, comme cela a été le cas dans le cancer du sein avec HERCEPTIN® (ASMR I) ou dans le cancer colorectal avec ELOXATINE® (ASMR II). Ceci a eu un effet volume considérable dans ces pathologies fréquentes en France.

Figure 7 - Répartition des niveaux d’ASMR octroyés par la Commission de Transparence pour des primo inscriptions de spécialités sur la liste en sus et des extensions d’indications entre 2006 et 2009ⁱ



Enfin, le dernier facteur d’évolution est que ces extensions d’indications ont concerné de larges populations cibles comme c’est le cas avec l’élargissement des indications des

ⁱ Si un médicament a plusieurs indications avec le même ASMR, celui-ci n’est comptabilisé qu’une fois. S’il possède des ASMR différents en fonction de sous populations, ils sont comptabilisés une fois dans chaque catégorie concernée.

immunosuppresseurs à de nombreuses pathologies inflammatoires de plus de 10 000 patients par an dont le psoriasis, la spondylarthrite ankylosante, le rhumatisme psoriasique ou la rectocolite hémorragique.

Ces effets structurels sont à ajouter aux augmentations conjuguées et rapides de l'incidence des cancers et de la démographie de la population qui entraînent un nombre croissant de nouveaux cas, estimé à 358 000 en 2010 (soit + 12 % de nouveaux cas nécessitant un traitement, par rapport à 2005).¹⁹

En conséquence, le nombre de malades traités par chimiothérapie dans les établissements de santé a une croissance rapide et soutenue dans tous les secteurs d'hospitalisations privés et publics. Plus de 270 000 malades ont reçu ces traitements en 2009 soit une augmentation de + 24 % sur les cinq dernières années. Le nombre de malades traités par chimiothérapie croît ainsi deux fois plus vite que le nombre de nouveaux malades.

L'arrivée de ces innovations est responsable d'une augmentation du taux de survie et donc de surcroît des durées de traitement puisque les traitements sont prolongés dans le temps tant qu'ils sont efficaces.

Grâce au dispositif de la liste en sus, les innovations sont utilisées rapidement par les professionnels de santé et la France a été considérée comme l'un des 1^{ers} pays pour l'accès aux médicaments innovants en cancérologie.²⁰

01.4.3 Un impact budgétaire important

L'évolution de ces dépenses est à mettre au regard de l'évolution de l'ONDAM hospitalier qui est le budget alloué aux établissements de santé voté annuellement dans la loi de financement de la sécurité sociale (LFSS) par le parlement.

Depuis 2006, la présentation de l'ONDAM est ventilée entre différents sous objectifs. Deux de ces sous objectifs concernent les dépenses hospitalières, les autres se rapportent aux soins de ville et aux établissements médico-sociaux.

Le premier regroupe les dépenses consacrées aux établissements de santé tarifés à l'activité. Il se décompose en deux groupes de dépenses.

Une enveloppe nationale de financement des MIGAC déclinée régionalement par décret et répartie dans les différents hôpitaux par les ARS.

Un objectif des dépenses de médecine, chirurgie, obstétrique (ODMCO) commun aux deux secteurs hospitaliers (publics et privés), est établie et réparti entre les forfaits annuels et les séjours et soins externes, elle-même déclinée entre les tarifs des GHS et les produits de la liste en sus (médicaments et dispositifs médicaux).

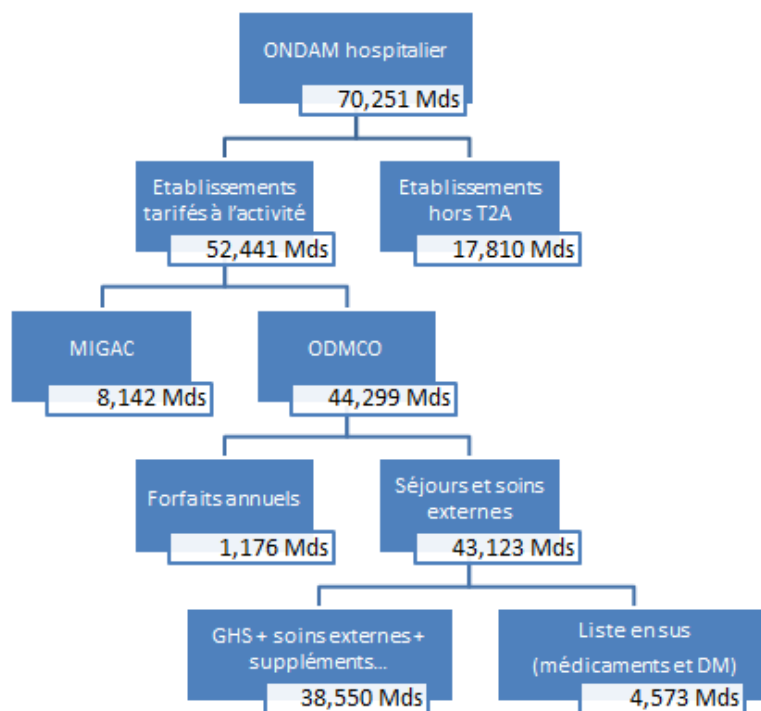
A titre d'exemple, la répartition de l'ONDAM hospitalier en 2010 entre les différentes enveloppes est schématisée ci-dessous.

Ce budget alloué à la liste en sus ne constitue pas une enveloppe limitative, mais peut déclencher des procédures d'alerte de l'assurance maladie lorsqu'il est dépassé.²¹

Alors que le budget alloué à la liste en sus, DM compris, représente près de 9% de l'ONDAM, on constate que la croissance de ce poste de financement reste supérieure à celle de l'ONDAM (entre 2,5% à 3,3% par an) et à celle de sa sous enveloppe relative aux établissements ayant une activité de MCO (entre 2,1% et 2,7% par an) sur la période de 2005 à 2009.

De ce fait, la part des financements relatifs à la liste en sus augmente : initialement, ils représentaient 7% de l'ODMCO pour atteindre 10% en 2009.

Figure 8 - Décomposition de l'ONDAM hospitalier en 2010²¹



La liste en sus n'est pas une liste en plus. Elle s'inscrit dans la même contrainte financière que les tarifs d'activité. Ainsi, les dépenses prévisionnelles de la liste en sus diminuent d'autant les marges permettant de revaloriser les tarifs des GHS au sein de l'ONDAM hospitalier.

Aussi, les dépenses liées à cette liste sont très concentrées sur les établissements de santé ayant une forte activité de cancérologie.²² Dans ces établissements, elles représentent une part majeure des dépenses de médicaments : 58 % pour les CHU, 78 % dans les cliniques privées, 83 % dans les CLCC.

2. L'INTENSIFICATION DES MESURES DE REGULATION DES DEPENSES

L'enjeu de la régulation financière des produits inscrits sur la liste donnant droit à une facturation en sus du GHS est celui de la pérennité d'un dispositif qui, jusqu'à présent, visait à faire bénéficier tous les patients des traitements innovants.

Face à l'arrivée de nouvelles molécules innovantes qui pourraient allonger la liste des médicaments en sus, la question de la régulation de l'enveloppe financière qui y est consacrée est pleinement posée et s'articule autour de 3 axes :

- Le premier axe est d'améliorer les pratiques de prescription des médicaments de la liste en sus,
- Le deuxième axe consiste à gérer, de façon plus affinée, le périmètre des médicaments bénéficiant du dispositif de la liste en sus, en jouant sur les modalités d'inscriptions ou de radiations,
- Le troisième consiste en une gestion plus optimale des prix des produits de santé.

02.1 Vers une amélioration des pratiques de prescription des médecins prescripteurs

En premier lieu, l'amélioration des pratiques de prescription des médicaments de la liste en sus constitue une nécessité dans la gestion des dépenses. En effet, tout dérapage dans l'utilisation de ces produits peut, au-delà de conséquences sanitaires graves, avoir des conséquences économiques importantes.

Les pouvoirs publics ont tenu à renforcer progressivement le dispositif contractuel initié avec le contrat de bon usage en y ajoutant une dimension comptable mais aussi à responsabiliser et à encadrer les prescripteurs par une meilleure connaissance de leurs habitudes de prescriptions, rendant possible le suivi des engagements contractuels.

02.1.1 Des évolutions successives du dispositif contractuel

02.1.1.1 *La mise en œuvre d'une maîtrise comptable des dépenses de la liste en sus*

Devant la croissance soutenue des dépenses des médicaments financés en sus des prestations d'hospitalisation, les pouvoirs publics ont introduit, par l'article 47 de la LFSS 2009²³ un dispositif de régulation de ces dépenses venant renforcer les engagements existants relatifs à la maîtrise médicalisée souscrits dans les contrats de bon usage.

Ce dispositif vise à encadrer les dépenses par la fixation d'un taux prévisionnel d'évolution des dépenses au-delà duquel les établissements se trouveraient en situation d'avoir à justifier leur taux d'évolution réel.

Il s'inscrit dans la lignée des contrôles relatifs au contrat de bon usage réalisé localement et contribue ainsi à l'amélioration des pratiques de prescriptions des médicaments facturés en sus des prestations d'hospitalisations pour obtenir une diminution significative des dépenses non justifiées.

Ce taux est déterminé sur recommandation du conseil de l'hospitalisation : il a été fixé à 10% pour 2009, 8% pour 2010, 3% pour 2011, 2% en 2012 et en 2013 et 1,5% en 2014.

Si un établissement dépasse le taux fixé sans pouvoir le justifier, il doit signer avec l'ARS dont il dépend un plan d'action visant à améliorer ses pratiques pour une durée d'un an.

L'évolution de ce taux est à interpréter en fonction de l'évolution des structures hospitalières, des modifications de l'activité de l'établissement, de l'évolution des produits inscrits sur les listes en sus. Le caractère non justifié repose sur des pratiques médicales qui ne sont pas en adéquation avec les référentiels et recommandations en vigueur.

En cas de refus de l'établissement de signer ce plan ou de non-respect de ce dernier une fois signé, le remboursement de la part prise en charge par l'AM est réduit de 10% pendant un an. Cette réduction peut se cumuler avec les sanctions relatives au non-respect du contrat de bon usage dans la limite maximale de 30%.

En pratique, la mise en œuvre de ce dispositif se décompose en 3 étapes successives :

➤ Le ciblage des établissements

Ce ciblage s'effectue sous l'autorité de l'ARS avec l'appui sur l'expertise des OMEDIT. Il convient de s'intéresser, grâce notamment à l'outil SNATIH, aux établissements ayant un taux d'évolution des dépenses supérieur au taux national ou ayant un historique de dépenses conséquent en particulier de produits traceurs et ceux ayant des précédents de croissance supérieurs au taux national fixé.

Les produits « traceurs » sont définis annuellement, avec un élargissement possible à d'autres spécialités en fonction des besoins et des enjeux spécifiques et feront l'objet de contrôles spécifiques

Pour chaque région, il est demandé de cibler au moins 5% des établissements représentant au moins 10% du montant total des dépenses de liste en sus en 2009, puis sur 10% des établissements représentant au moins 20% de la dépense les années suivantes

Tableau 3 - Liste des produits traceurs

	Campagne 2009 ²⁴	Campagne 2010 ²⁵	Campagne 2011 ²⁶	Campagne 2012 ²⁷
Obligatoire	HERCEPTIN [®] , MABTHERA [®] , ERBITUX [®] , VECTIBIC [®] , Taxanes (TAXOL [®] , TAXOTERE [®])	MABTHERA [®] (dans les seules indications de cancérologie), HERCEPTIN [®] , TAXOTERE [®] , ERBITUX [®] , VECTIBIX [®]	ALIMTA [®] , HERCEPTIN [®] , MABTHERA [®] , ERBITUX [®] , VECTIBIX [®] , Anti TNF alpha + ROACTEMRA [®] , MABTHERA [®] , ORENCIA [®] Ig intraveineuses	Obligatoirement AVASTIN [®] Et au moins deux spécialités parmi : ALIMTA [®] , HERCEPTIN [®] , MABTHERA [®] (dans les seules indications de cancérologie), ERBITUX [®] , VECTIBIC [®] , TYSABRI [®] , CANCIDAS [®] , les Ig, les médicaments de la polyarthrite rhumatoïde.
Facultatif (en fonction des enjeux régionaux)		AVASTIN [®] , TYSABRI [®] , CANCIDAS [®]	AVASTIN [®] , TYSABRI [®] CANCIDAS [®] , TAXOTERE [®]	

➤ Détection des pratiques de prescription non conformes aux référentiels de bon usage :

Cette étape s'attache à l'identification des causes de progression constatée et se base sur le contrôle des dossiers patients, diligenté par l'assurance maladie et les ARS. C'est une étape indispensable pour vérifier la conformité des prescriptions aux référentiels de bon usage en vigueur à la date de la consultation.

Les contrôles doivent porter sur un nombre suffisant d'établissements de santé ciblés (au moins 80 %).

Ces contrôles s'attacheront plus particulièrement à ce que les cas de prescriptions hors référentiels identifiés comportent les éléments de justification médicale suffisants, la présence d'un argumentaire médical faisant référence aux travaux des sociétés savantes ou aux publications dans des revues internationales à comité de lecture, ou la présence d'un résumé de la réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP).

➤ Conclusion d'un plan d'actions :

Dès lors qu'il s'avère que la progression des dépenses résulte de pratiques de prescriptions non conformes aux RBU et recommandations des agences sanitaires, un plan d'actions destiné à améliorer les pratiques de prescription et le cas échéant une procédure de récupération d'indus.

Ce nouvel outil de gestion contractuel mobilisé a été globalement reconnu, c'est-à-dire connu et accepté par les acteurs. Néanmoins, son bilan reste limité²⁸. En effet, même si les ARS ont atteint leur objectif de ciblage, moins de la moitié des établissements ont été effectivement contrôlés. Il existe une grande disparité régionale ce pourcentage a varié de 10 à 100 % selon les régions, certaines régions n'ont pas procédé à des contrôles sur dossier de patients. Enfin, la conclusion de plans d'actions a été limitée : 9 en 2011 et 22 en 2012 pour aucune récupération d'indus.

Aussi, tout contrôle réel des prescriptions semble quasi impossible du fait d'arguments proposés dans le dossier du patient pour justifier d'un usage hors-AMM apparaissent hors de portée des

contrôles et également du fait d'un niveau de preuve exigé non explicite.

02.1.1.2 *Une adaptation et une simplification du dispositif contractuel*

Afin de remédier à l'hétérogénéité des pratiques régionales pointées du doigt par l'IGAS²⁸ et dans le but d'obtenir une plus grande efficacité dans la mise en œuvre des actions locales pilotées par les ARS, un décret publié le 27 septembre 2013²⁹ puis l'article 51 du LFSS 2014³⁰ ont fait évoluer les outils de gestion contractuelle des produits de la liste en sus en laissant aux régions une plus grande liberté d'appréciation des situations propres à chaque établissement.

Le décret avait pour objectif de renforcer le pilotage national du CBU en fixant à cinq ans la durée des CBU (au lieu de 3 à 5 ans auparavant) afin de faciliter le suivi national.

À la suite de la création par la loi du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé des recommandations temporaires d'utilisation (RTU), une mise en cohérence a été réalisée pour substituer les RTU aux actuels protocoles temporaires thérapeutiques (PTT).

Le contrat type établit pour la première fois un socle commun d'indicateurs nationaux et les indicateurs de suivi régionaux, avec des objectifs cibles et intermédiaires, parmi lesquels figure 3 indicateurs spécifiques pour les médicaments de la liste en sus par code UCD :

- un taux de prescription dans le cadre de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) ;
- un taux de prescription dans le cadre d'une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) ;
- un taux de prescription dans le cadre du hors-AMM/hors-RTU.

Le deuxième objectif de ce décret est d'aboutir à une "meilleure articulation" avec le dispositif de régulation des dépenses de la liste en sus. Ainsi, il prévoit d'annexer au CBU les plans d'actions susceptibles de réguler ces dépenses, et de mutualiser les contrôles effectués pour les deux dispositifs dans les établissements hospitaliers par les ARS ou les services de l'assurance maladie.

Cette tendance à la simplification s'est confirmée avec l'article 51 du LFSS 2014. La coexistence de deux dispositifs juridiquement distincts a montré ses limites : doublement de procédures menées en parallèle, rigidité interdisant aux ARS d'aménager les dispositions pour s'adapter au contexte local et complexité de gestion à la fois pour les ARS et pour les établissements.

Cette mesure vient supprimer les taux de régulation fixés au niveau national qui contraignent les ARS, à ne cibler que les établissements à forte croissance, tout en négligeant les autres établissements dont la pertinence des prescriptions n'est jamais évaluée.

L'objectif de la mesure est aussi de mettre à disposition des ARS un unique outil contractuel, d'emploi plus simple et plus souple par les différents acteurs, en conservant une dimension quantitative et une dimension qualitative, ayant chacune ses propres indicateurs, de façon à contribuer de manière cohérente à la régulation des dépenses sur la liste en sus.

Ces deux outils ont désormais des objectifs communs et des procédures parallèles, ce qui devrait permettre aux ARS de doubler le nombre d'établissements contrôlés au titre de la prévention du

mésusage des médicaments (environ 300 établissements au total, soit 20% des établissements).³¹

Les sanctions issues de l'application du dispositif seront sous la forme antérieurement prévue, à savoir la réduction du remboursement de 10% de la part prise en charge par l'assurance maladie pour une durée d'un an. Les sanctions sont cumulables mais ne pourront excéder une réduction de 30% de la part prise en charge.

02.1.1.3 *La rénovation du CBU : le CAQES, nouveau "contrat d'amélioration de la qualité et de l'efficacité des soins"*

Depuis 2010, d'autres d'initiatives ont été mises en place en vue d'améliorer l'efficacité et la qualité des soins entre la ville et l'hôpital pour notamment diminuer les coûts de santé tout en s'efforçant de garder une qualité de prise en charge identique, à savoir notamment :

- Le contrat d'amélioration de la qualité et de l'organisation des soins (CAQOS), d'une durée de 3 ans sur les prescriptions hospitalières exécutées en ville (PHEV) de médicaments, de la liste des produits et prestations (LPP) et les dépenses de transport,
- le contrat « pertinence », d'une durée de 2 ans, créé par l'article 58 de la LFSS pour 2015, qui définit des objectifs qualitatifs mais également des objectifs chiffrés de réduction ou de substitution de certains actes, prescriptions ou prestations.

Or, il apparaît aux acteurs que la multiplicité des supports contractuels, la diversité des régimes de sanctions ou d'intéressement qui s'y attachent, la disparité des signataires du côté des autorités publiques (ARS seule, ARS/assurance maladie) sont à la fois source de lourdeur administrative, de complexité et occasionnent une perte de sens, de visibilité et d'efficacité sur la nature et les objectifs de la démarche contractuelle.³²

En conséquence, la logique contractuelle avec les établissements de santé a été revue par l'article 81 de la LFSS 2016 qui vise à englober, sous un seul support, l'ensemble des thématiques portées par les CAQOS, CBU, pertinence et qualité.

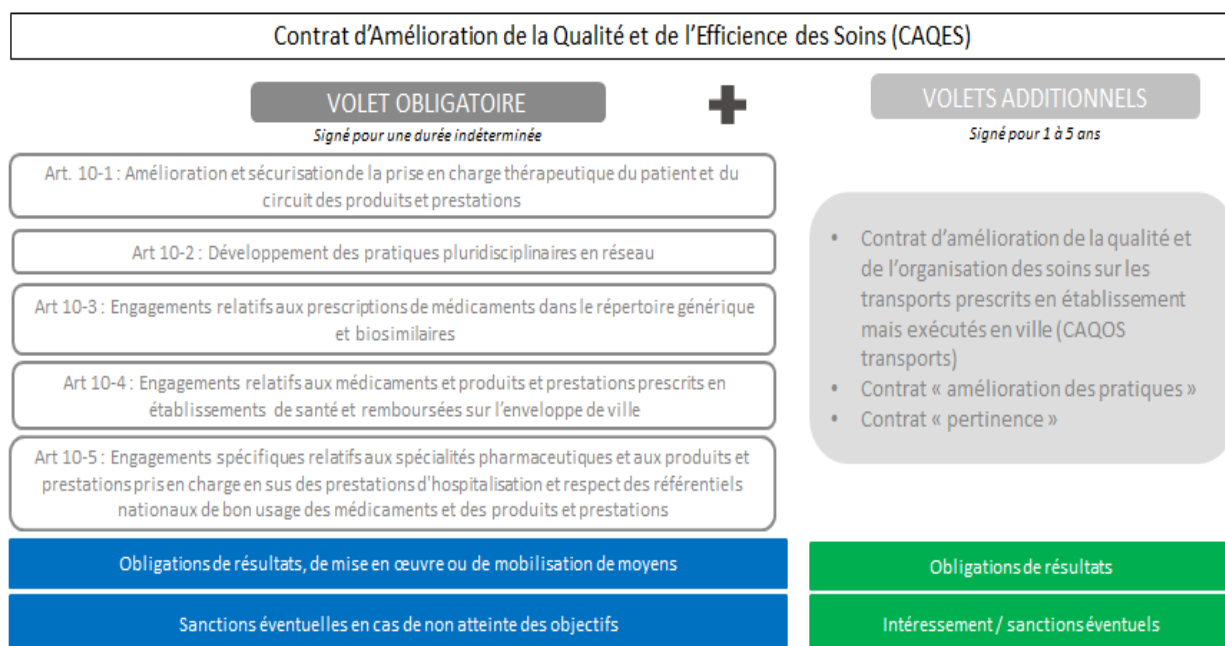
Ce contrat rénové apporte de la lisibilité pour les acteurs et de la simplicité de gestion pour l'ARS, recentre le dialogue avec les établissements et s'inscrit dans une démarche globale de régulation de l'offre régionale en permettant d'établir une feuille de route unique et claire d'amélioration des pratiques dans tous les domaines où des marges significatives existent.

Le nouveau contrat permettra de faire converger les calendriers et durée des contrats, leur modalité d'évaluation et de sanction.

Les Contrats d'Amélioration de la Qualité et de l'Efficacité des Soins (CAQES) sont mis en place en 2017³³ et opérationnels depuis 2018. Ils comportent deux volets :

- un volet obligatoire relatif au bon usage des médicaments, des produits et des prestations conclu pour une durée indéterminée,
- un ou plusieurs volets additionnels conclus pour 5 ans, parmi lesquels le CAQOS transports, le contrat « amélioration des pratiques », le contrat « pertinence ».

Figure 9 - Composition du CAQES



Au sein du volet obligatoire sont stipulés dans l'article 10-5 des engagements spécifiques aux médicaments de la liste en sus et au respect des référentiels nationaux de bon usage. Ces engagements sont traduits en obligations assorties d'un ou plusieurs indicateurs qui comprennent notamment de :

- respecter les taux d'évolution des dépenses des spécialités pharmaceutiques inscrits sur la liste en sus,
- garantir une utilisation des produits conforme aux indications de l'AMM (sous réserve des restrictions de prise en charge apportées le cas échéant par les arrêtés d'inscription) ou, éventuellement, de la RTU. A défaut, le prescripteur porte au niveau du dossier médical, l'argumentation qui l'a conduit à prescrire,
- assurer le suivi par service, par UCD et par prescripteur des prescriptions hors référentiels en colligeant les argumentations.

Des taux cibles d'évolution des dépenses de médicaments de la liste en sus sont publiés au Journal Officiel dans un arrêté ministériel dit « référentiel » : 4,1% en 2018³⁴ et 3% en 2019³⁵. Ces taux servent de références et sont à adapter par les régions en fonction de la situation de la région et de l'établissement. Les taux cibles de l'établissement seront donc négociés avec ce dernier et seront généralement différents des taux arrêtés.

Enfin, un taux de prescriptions hors référentiels (RTU, AMM) pour les médicaments à respecter est établi selon les spécificités locales de chaque établissement et calculé par le rapport du nombre d'initiation de traitement (patients) hors référentiel sur le nombre total d'initiation de traitement.

La non-réalisation ou la réalisation partielle des objectifs inscrits au contrat, évaluées chaque année, peut donner lieu à des sanctions financières applicables à partir de 2019 (2018 reste une année d'observation) qui peuvent être de deux sortes :

- Jusqu'à 1% des recettes de l'assurance maladie
- Réduction dans la limite de 30% de la part prise en charge des produits de la liste en sus par l'assurance maladie

Ce contrat prévoit également un intéressement des établissements qui pourra concerner jusque 30% des économies réalisées et sera transféré via le fond d'intervention régional en fonction du niveau de réalisation du plan d'actions. En théorie, ces intéressements sont censés concerner que le volet additionnel mais on peut trouver notamment en Ile de France que le respect du taux d'évolution de la liste en sus est intégré dans la liste des indicateurs qui font l'objet d'intéressements.

02.1.2 Un encadrement et une responsabilisation progressive des prescripteurs hospitaliers

La mise en place du contrat de bon usage des médicaments, puisqu'il vise à notamment engager les établissements de santé dans une dynamique de sécurisation du circuit des médicaments et de développement des pratiques pluridisciplinaires, a permis de renforcer l'encadrement de la prescription des médicaments de la liste en sus.

L'objectif, à terme, est de responsabiliser le corps médical autour de la juste prescription nécessaire à la maîtrise des dépenses. Une mesure destinée à faire prendre conscience sur les enjeux financiers de leur prescription a vu le jour en 2015 avant d'être retiré en 2018, faute d'impact, est présentée ci-après.

02.1.2.1 *Une liberté de prescription pour les médecins comme principe fondamentale*

Depuis 1947, le principe de liberté de prescription est clairement affirmé dans le code de déontologie médicale et est pour les médecins un principe fondamental. Quel que soit son mode d'exercice, tout médecin dispose d'une liberté de prescription qui procède de son indépendance professionnelle.ⁱ

Cette liberté est toutefois encadrée. Le code rappelle les devoirs corollaires : limiter les prescriptions à ce qui est nécessaire à la qualité, la sécurité et l'efficacité des soins et tenir compte des avantages, inconvénients et conséquences des différentes thérapeutiques possibles dans l'intérêt du patient.

En 2011, suite à l'affaire MEDIATOR® (benfluorex, Laboratoire Servier), la législation française a fait évoluer la notion de prescription hors AMM. Ainsi, la loi du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé a donné pour la

ⁱ Article R.4127-8 du Code de la Santé Publique

première fois un cadre légal aux prescriptions hors AMM.

L'article L.5121-12-1 du Code de la Santé Publique a codifié cette appréciation en précisant qu'une « *spécialité pharmaceutique peut faire l'objet d'une prescription non conforme à son autorisation de mise sur le marché* » dans les conditions suivantes :

- *il ne doit pas exister pour le patient d'alternative médicamenteuse appropriée bénéficiant d'une AMM ou d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) ;*
- *une Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU) doit avoir été au moins établie par l'ANSM ; ou*
- *le prescripteur doit juger « indispensable, au regard des données acquises de la science, le recours à cette spécialité pour améliorer ou stabiliser l'état clinique du patient ».*

Même si le respect de l'AMM est un gage en termes de qualité, de sécurité et d'efficacité, aucune disposition réglementaire ni aucun principe n'interdit au médecin de prescrire hors AMM. La prescription médicamenteuse doit cependant toujours être réalisée dans l'intérêt du patient après évaluation du rapport bénéfice/risque et être en adéquation avec les données actuelles de la science. Ces justifications doivent par ailleurs être portées au dossier médical du patient après avoir obtenu son accord éclairé pour le recours au traitement concerné.

02.1.2.2 *La sécurisation du circuit du médicament*

Le premier axe de l'amélioration des pratiques de prescription concerne la sécurisation du circuit du médicament à l'hôpital.

Cette démarche est une priorité de santé publique qui implique une démarche collective associant tous les intervenants parmi lesquels le pharmacien occupe une place centrale. Elle comprend plusieurs étapes :

- 1 : étape de prescription par une double validation médicale et pharmaceutique des protocoles de traitements enregistrés dans les logiciels de prescription ;
- 2 : étape d'analyse pharmaceutique de la prescription ;
- 3 : étape de préparation des chimiothérapies au sein d'une unité de préparation centralisée ;
- 4 : étape de délivrance ou de dispensation ;
- 5 : étape d'administration au patient par le personnel infirmier.

Dans le cadre du contrat de bon usage, les établissements de santé s'engagent à développer plusieurs points :

- l'informatisation du circuit du médicament;
- le développement de la prescription et de la dispensation à délivrance nominative ;
- la traçabilité de la prescription à l'administration, pour les médicaments;
- le développement d'un système d'assurance de la qualité ;
- la centralisation de la préparation, sous la responsabilité d'un pharmacien des traitements anticancéreux.

Les CBU ont mis l'accent sur la nécessaire informatisation de la prescription qui facilite la

circulation de l'information, sécurise la lecture de l'ordonnance et élimine les retranscriptions. Celle-ci a pour finalité que « le bon patient reçoive le bon médicament au bon moment, à la bonne dose et selon la bonne voie d'administration ». Avec la montée en charge des logiciels de prescription qui permettent un certain nombre de contrôles et d'alertes (interactions médicamenteuses, surdosages...), et ainsi de sécuriser la prescription lors de sa validation, lors de l'analyse pharmaceutique par le pharmacien et au moment de l'administration, elle a permis de renforcer la traçabilité de la prise en charge thérapeutique du patient.

À l'hôpital, encore aujourd'hui, l'auteur d'une prescription hospitalière reste souvent anonyme. Cette situation n'est pas de nature à responsabiliser les praticiens, ni à faciliter leurs échanges mutuels ou avec d'autres professionnels de santé.

La LFSS 2005 est venu introduire l'identification des médecins hospitaliers par un numéro du répertoire partagé des professionnels de santé (RPPS). Par la suite, cette identification sur les ordonnances est devenue obligatoire à partir de 2010 pour permettre la facturation et le remboursement.

Cette identification permet d'accroître le niveau de connaissance par les établissements, les ARS et les caisses d'assurance maladie des atypies de prescriptions et des écarts par rapport aux recommandations de bonnes pratiques de façon beaucoup plus précise.

Antérieurement, la délivrance des médicaments par la pharmacie aux unités de soins était organisée selon un mode global : commande globale de l'unité de soins à la pharmacie puis approvisionnement de la réserve en médicaments du service par la pharmacie. Les choses ont changé avec la mise en place progressive de la dispensation individuelle et nominative (DIN). Le principal avantage de la DIN, outre l'analyse pharmaceutique des prescriptions, est de fournir les médicaments identifiés au nom de chaque malade apportant des gains pour la réduction de l'iatrogénie médicamenteuse et des gains en temps infirmier.

Stimulés par le contrat de bon usage, les établissements de santé se sont inscrits dans une dynamique d'amélioration continue de la qualité et de la sécurité des soins. Si le déploiement des actions relatives à la sécurisation du circuit du médicament n'est pas encore arrivé à son terme, il permettrait *in fine* un meilleur suivi des engagements contractualisés entre les établissements et leurs autorités de tutelle et des actions entreprises suivies le cas échéant à l'échelon individuel, de nature à accroître la responsabilisation des prescripteurs et prévenir les risques de dérapage des prescriptions en dehors des indications retenues par l'AMM.

02.1.2.3 *La mise en place de pratiques pluridisciplinaires ou en réseau*

Le second axe de l'amélioration des pratiques de prescriptions concerne la mise en place de pratiques pluridisciplinaires. Cela est particulièrement nécessaire d'opter pour une stratégie thérapeutique concertée en cancérologie où l'évolution des pratiques est dynamique ou dans les maladies rares par la spécificité marquée des pathologies.

Le contrat de bon usage dans sa version initiale prévoyait que les médecins participent à des réseaux régionaux voir infrarégionaux de cancérologie permettant le partage, l'actualisation, la validation, voire l'évolution des référentiels pour les chimiothérapies

Concernant les maladies rares et orphelines, il prévoyait que la prescription soit possible après avis des centres de référence ou de compétence et en adéquation avec les protocoles indiqués s'ils existent. Cet encadrement a été ensuite imposé par la LFSS pour 2009, à compter du 1^{er} janvier 2009 et rendu obligatoire pour valider la prescription initiale pour le traitement envisagé.

Des couples centres de référence maladies rares / médicaments orphelins sont constitués permettant d'identifier le centre de référence habilité à valider la prescription initiale, selon la nature des médicaments orphelins concernés.

Le contrat de bon usage a intégré à partir de 2014 un indicateur qui évalue l'exhaustivité et les modalités d'organisation de la réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) lors de la prise en charge initiale d'un patient atteint de cancer.

La mise en place de ces RCP constitue une avancée majeure en permettant une évolution des pratiques médicales vers une plus grande qualité des diagnostics et choix du traitement. Elles regroupent au moins trois professionnels de santé de différentes disciplines dont les compétences sont indispensables pour obtenir un avis pertinent sur toutes les procédures envisagées et prendre une décision accordant aux patients une prise en charge optimale. Les dossiers sont discutés de façon collégiale. La décision prise est ensuite tracée puis soumise et expliquée au patient.

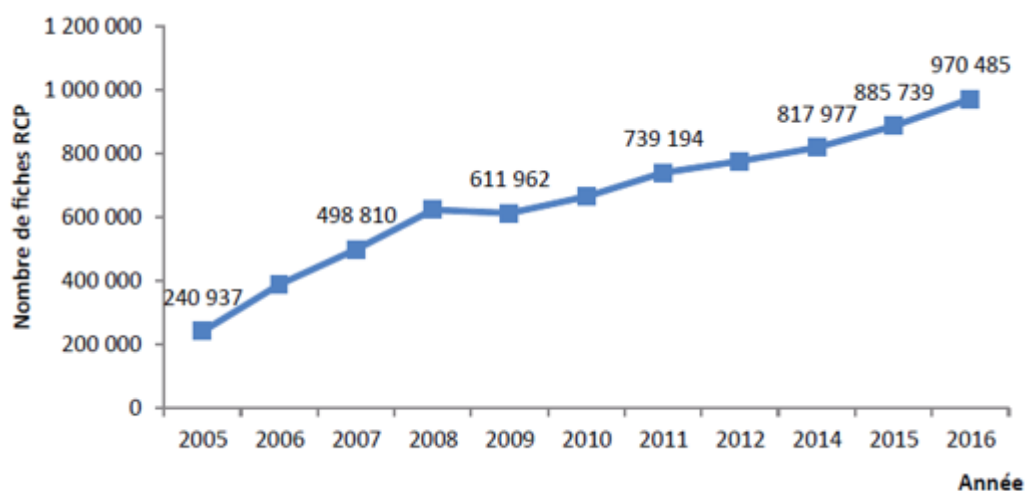
La concertation pluridisciplinaire dans la prise en charge initiale d'un patient atteint de cancer est un élément spécifique, garant de la qualité de la prise en charge ultérieure. Un des objectifs du plan cancer 2003 était de faire bénéficier 100 % des nouveaux patients atteints de cancer d'une réunion de concertation autour de leur dossier.

En 2016, le nombre de dossiers déclarés enregistrés en RCP par les réseaux régionaux de cancérologie dans leurs tableaux de bord a été multiplié par 4 depuis 2005 passant de 240 937 à 970 485.

Le nombre de dossiers enregistrés en RCP correspond en moyenne à près de deux fois le nombre des cancers incidents ; les nouveaux cas de cancer sont présentés avant la mise en route du premier traitement. Un dossier peut être rediscuté dans les cas nécessitant une modification substantielle du traitement (par exemple, reprise évolutive, toxicité du traitement initial).

Huit patients sur 10 ayant eu une prise en charge initiale pour un cancer dans un établissement de santé en 2011 ont bénéficié d'une RCP.

Figure 10 - Évolution du nombre de fiches de RCP annuelles déclarées par les réseaux régionaux de cancérologie depuis 2005³⁶



Ces réunions ont modifié la pratique quotidienne de la cancérologie et accru la sécurité pour les malades. En permettant une confrontation des points de vue entre professionnels de santé et en favorisant une plus grande collégialité dans la prise de décision thérapeutique, elles participent aussi à la formation et à l'amélioration des pratiques de soins.

02.1.2.4 *Une expérimentation de sensibilisation à la prescription des médicaments de la liste en sus*

Bien que les pouvoirs publics aient mis en place et poursuivent des actions sur la promotion et la diffusion du bon usage du médicament ou des outils contractuels pour la régulation des dépenses de la liste en sus, les pratiques de prescription restent très hétérogènes, traduisant de fortes disparités dans le bon usage et la pertinence des prescriptions.

Afin d'inciter au respect des bonnes pratiques et à la pertinence des prescriptions et sensibiliser les médecins à l'impact de leurs pratiques, les pouvoirs publics ont voulu mobiliser l'outil tarifaire, par l'article 63 du PLFSS 2015, qui prévoit de minorer le tarif de certains groupes homogènes de séjours (GHS) d'un forfait s'ils s'accompagnent de la prescription d'un médicament figurant sur la liste en sus.

La mesure ne concerne pas l'ensemble des prestations d'hospitalisation mais est appliquée uniquement à certains tarifs de prestations dont la liste a été fixée par arrêté³⁷ :

- GHS 9606 correspondant au GHM 28Z07Z : Chimiothérapie pour tumeur
- GHS 9616 correspondant au GHM 28Z17Z : Chimiothérapie pour affection non tumorale

Ainsi, pour chaque séjour comportant la facturation d'au moins un médicament de la liste en sus, quel que soit le nombre d'unités communes de dispensation (UCD) facturées, une décote est appliquée au montant du GHS, à la charge de l'établissement et non du patient 40 €.

L'objectif est une inflexion des comportements de prescription en créant une incitation

financière positive à la prescription des alternatives thérapeutiques prises en charge dans les tarifs d'hospitalisation dès lors qu'elles ne sont pas moins efficaces.

Cette mesure est mise en œuvre à partir de mars 2015, les montants des GHS concernés ont été revalorisés^{i,38} de sorte qu'en moyenne, un établissement reçoive le même niveau de recettes, sans ajustement de comportement.

Toutefois, dès lors que l'établissement limite ses prescriptions sur la liste en sus, au profit de produits intégrés dans les tarifs, il enregistre un gain en recettes correspondant à la différence entre le montant du forfait et le prix du produit « intra-GHS ».

La mesure est neutre pour les établissements ayant une pratique moyenne de prescription, positive pour ceux qui recourent moins à la liste en sus, et se traduit par un surcoût pour les établissements qui prescrivent plus que la moyenne dans la liste en sus.

Mécaniquement, une augmentation des prescriptions dans les produits pris en charge dans les tarifs d'hospitalisation devrait en outre se traduire par une diminution des prescriptions de produits de la liste en sus.

Cette mesure avait attiré les critiques des acteurs publics qui lui reprochaient de se retrouver dans des situations où le fait de donner le meilleur traitement à un patient peut les mettre dans une situation économique difficile, alors même que la cancérologie est un domaine où des molécules innovantes se développent régulièrement.

Néanmoins, l'effet de l'introduction de cette minoration a montré que celle-ci avait complexifié le dispositif de prise en charge sans pour autant modifier le comportement des prescripteurs vis-à-vis du recours à la liste en sus. Le dispositif de minoration forfaitaire ne présente donc en pratique aucun avantage pour l'efficacité des dépenses d'assurance maladie. Cette mesure a été abrogée lors de la LFSS 2018.

02.1.3 L'amélioration de l'information permettant une systématisation des contrôles

Les outils de contractualisation entre agences régionales de santé et établissements de santé (contrat de bon usage du médicament, référentiels de prescription, plans d'actions locaux) sont structurés mais leur impact effectif demeure toutefois difficile à établir.

En effet, les indications de prescription restent difficiles à connaître. La prescription hors-AMM, définie comme la prescription de médicaments en dehors d'une indication validée d'un point de vue réglementaire dans leur AMM pose de nombreuses questions tant sur le plan clinique (rapport bénéfice/risque non établi) que sur le plan économique (coûts engendrés pesant sur les budgets alloués à la santé). Si les circonstances pouvant amener un médecin à établir une prescription hors-AMM sont multiples, tout particulièrement dans le domaine de la cancérologie, il était donc nécessaire d'améliorer la connaissance des indications de prescription afin de pouvoir mettre en place un suivi plus efficient de la contractualisation.

ⁱ Lors de la campagne tarifaire de 2015, le GHS 28207Z a été augmenté de 14,5 € dans le public et de 9,57 € dans le privé et le GHS 28217Z a été augmenté de 26 € dans le public et le privé.

02.1.3.1 Des prescriptions hors-AMM répandues

Les conditions d'utilisation des médicaments de la liste en sus en pratique clinique restent mal établies sur le plan national. Dans le cadre d'une réflexion globale sur le bon usage du médicament ainsi que sur la maîtrise médicalisée des dépenses de santé, le Ministère des Affaires Sociales et de la Santé a demandé la réalisation d'une remontée nationale de données sur l'utilisation hors-AMM de spécialités inscrites sur la liste en sus. Ainsi, les OMEDIT ont mis en place en 2013 une première remontée de données sur les pratiques de prescription en oncologie de six biothérapies « traceurs » de la liste en sus (bevacizumab, cetuximab, panitumumab, pemetrexed, rituximab et trastuzumab).

L'objectif étant d'éclairer les régions sur la gestion de ces cas lors des contrôles annuels et d'améliorer la connaissance sur le plan national de ces situations en vue de proposer le cas échéant de nouveaux référentiels.

On dénombre 18 OMEDIT sur 25 qui ont participé au recueil représentant 19 régions sur 26 soit 88% de la population française.

Tableau 4 - Chiffres de répartition de prescriptions dans le cadre de l'AMM, de PTT ou RTU et hors AMM ou hors PTT/RTU³⁹

Spécialité	AMM	PTT ou RTU	Hors AMM Hors PTT/RTU	N total
ALIMTA® (pemetrexed)	70,6%	3,6%	25,8%	3 572
AVASTIN® (bevacizumab)	83,6%	0%	16,4%	6 694
ERBITUX® (cetuximab)	92,3%	0%	7,5%	2 564
HERCEPTIN® (trastuzumab)	89,2%	2,5%	8,3%	4 089
MABTHERA® (rituximab)	72,3%	4,7%	23%	4 762
VECTIBIX® (panitumumab)	89,9%	0%	10,1%	514

Il ressort de ce premier bilan que les prescriptions hors-AMM concernent en moyenne 17% des prescriptions et sont plus importantes pour le pemetrexed ou le rituximab.

En oncologie, des motifs spécifiques peuvent expliquer le recours fréquent aux prescriptions hors-AMM. Tout d'abord, la gravité des pathologies cancéreuses incite les prescripteurs à la prescription précoce des nouvelles thérapeutiques, notamment lors d'absence d'alternative thérapeutique (impasse thérapeutique).

Par ailleurs, les libellés des AMM des médicaments anticancéreux sont souvent très précis et définis par la localisation du cancer, le stade de la maladie, la ligne de traitement et parfois même les molécules à associer à la prescription ou le statut mutationnel de la population de patient concernée. Cela est notamment la conséquence de critères d'inclusion et de non-inclusion stricts mis en place dans les essais cliniques. Une prescription est alors considérée hors-AMM si la ligne de traitement, les molécules associées ou le statut mutationnel du patient ne sont pas ceux prévus dans l'intitulé de l'indication de l'AMM.

Le suivi du hors-AMM se généralise peu à peu. Une autre enquête menée à un niveau régional sur l'ensemble des classes de médicaments inscrits sur la liste en sus a montré que les antifongiques et les immunoglobulines étaient également caractérisés par des taux élevés de

prescriptions hors-AMM.

Tableau 5 - Suivi qualitatif des prescriptions des médicaments hors GHS en fonction de leur classe thérapeutique pour l'ensemble des établissements du Grand Est en nombre de patients⁴⁰

Spécialité	AMM	PTT ou RTU	Hors AMM Hors PTT/RTU	N total
Anticancéreux	78,9%	0,2%	20,9%	6 698
Anti-TNF alpha	97,5%	0,4%	2,1%	1630
Antifongiques	72,4%	0,0%	27,6%	908
Facteurs de la coagulation	95,8%	0,0%	4,2%	2979
Immunoglobulines	82,9%	0,0%	17,1%	1296
Rituximab (hors cancérologie)	34,3%	0,0%	65,7%	327
Autres	96,1%	0,8%	3,1%	908
TOTAL	84,4%	0,2%	15,4%	14746

Dès lors que la législation prévoit la possibilité de prescrire des médicaments hors-AMM à la condition expresse que cette prescription s'inscrive dans le périmètre des connaissances médicales acquises et validées et qu'il existe un besoin de régulation, de sécurisation et d'harmonisation, cela amène à s'interroger sur le niveau de preuve scientifique requis pour valider le recours à un traitement anticancéreux hors AMM. La mutualisation nationale des données régionales organisée par les OMEDIT constitue un moyen d'amélioration de la connaissance des pratiques de prescriptions et pourra fournir des éléments de réponses à cette interrogation.

02.1.3.2 Un nouveau système de codage par indication

La bonne connaissance des conditions de prise en charge et des pratiques de prescription des établissements de santé constitue un enjeu important pour favoriser la juste prescription des médicaments de la liste en sus.

Fin 2018, le gouvernement a mis en place un référentiel administratif des indications prises en charge qui détaille, sous forme de table de correspondance pour chacune des spécialités de la liste en sus⁴¹ :

- le nom de la spécialité, sa dénomination commune internationale (DCI), le laboratoire exploitant,
- le libellé de l'indication, ainsi qu'un « code indication » 7 caractères (1 + 6 chiffres) dit « code LES » attribué à chaque indication.
- l'inscription ou non sur la liste en sus de l'indication ou « RTU », les dates d'inscription et de radiation de cette liste,
- le caractère générique, biosimilaire ou princeps.

Deux codes spécifiques sont prévus pour identifier des situations correspondantes à des indications non présentes dans le référentiel :

- Le code I99999 doit être utilisé lorsque l'indication est hors-AMM mais médicalement justifiée, qu'en l'absence d'alternative médicamenteuse appropriée et sous réserve que le

prescripteur juge indispensable, au regard des données acquises de la science, le recours à cette spécialité pour améliorer ou stabiliser l'état clinique de son patientⁱ. L'usage de ce code doit rester limité.

- Le code I99998 doit être utilisé lorsque la spécialité fait l'objet de recherches biomédicales à finalité non commerciale, qui poursuivent un objectif de santé publique et dont le promoteur ou investigateur sont indépendants à l'égard des entreprises exploitantesⁱⁱ.

La transmission du code indication sera réalisée par les établissements de santé par le renseignement d'un nouveau champ dans le fichier FICHCOMP-MED (pour les hôpitaux publics ex-DG) et dans le fichier de RSF (pour les établissements privés ex-OQN) et est obligatoire. Les erreurs de codages ne sont plus valorisées depuis le 1er mars 2019.

Le référentiel permet donc de faciliter le recueil des indications ayant motivé la prescription de ces produits, de faciliter les contrôles et identifier les codages aberrants ou trop élevés en I99999.

Dans un premier temps, et afin que les établissements s'approprient ce recueil par indication, la Tutelle précise que les contrôles liés à ces codages ne seront pas bloquants, mais un code devra être renseigné pour que la facture soit valorisée depuis le 1er mars 2019.

A moyen terme, les établissements craignent que ce codage soit utilisé à des fins de prise en charge, notamment concernant le code I99999 « hors-AMM ». La position n'est pas clarifiée à ce jour par la DGOS, pour l'instant, ce code fait toujours l'objet d'une prise en charge, sous réserve que les conditions suivantes soient remplies et tracées au dossier patient⁴² :

- l'absence d'alternative thérapeutique,
- un argumentaire bibliographique et de qualité proposé par le prescripteur en référence aux travaux des sociétés savantes ou publications internationales à comité de lecture
- la présence d'une RCP
- des éléments cliniques du patient (stade de la pathologie, ligne de traitement...)

Le nouveau codage sera utile pour le suivi qualitatif des utilisations, en permettant une automatisation des contrôles. Il s'agit d'une nouvelle étape dans la volonté d'assurer un meilleur suivi et une réelle maîtrise de l'usage et des coûts des médicaments financés en sus des GHS.

ⁱ Conformément à l'article L. 5121-12-1 du code de la santé publique

ⁱⁱ Au sens de l'article L. 1121-1 du code de la santé publique

02.2 Une gestion affinée et active du périmètre de la liste en sus

Il est très vite apparu aux yeux des pouvoirs publics que pour gérer les dépenses des médicaments de la liste en sus, plusieurs solutions étaient à mettre à l'œuvre :

- Revoir les critères d'inscription sur la liste avec des règles plus contraignantes en envisageant un remboursement indication par indication,
- Appliquer une gestion active de la liste en sus en procédant à des radiations de médicaments au fil de l'eau car il est difficilement envisageable de continuer à inscrire de nouveaux médicaments sans en réintégrer d'autres dans les GHS.

02.2.1 L'évolution des critères d'inscription

L'évolution des critères d'inscription sur la liste s'est faite en deux temps, le premier en 2010 et le second en 2015-2016, avec un contexte et des raisons différents ayant poussé à cette évolution.

02.2.1.1 *Les recommandations de 2010*

Depuis sa création, un manque de transparence observé en matière d'inscription sur la liste en sus était constaté.

Pourtant, en 2005, le Conseil de l'Hospitalisation élabore une recommandation précisant un seuil de coût de traitement journalier, pour recommander l'inscription, de 150 €/jour pour les médicaments anticancéreux et de 300 €/jour pour les autres médicaments.

En 2008, une nouvelle méthode, plus précise, était mise en place afin de déterminer si la prise en charge en sus est le bien le mode de financement le plus adapté à un médicament, compte tenu de la manière dont il est prescrit et de sa dispersion statistique au sein des GHS. Ce point est apprécié par deux dimensions :

- Le pourcentage d'utilisation au sein du ou des GHM principaux : s'il est supérieur à 80% dans tous les GHM, alors le médicament peut être intégré dans le GHS quel que soit le prix, avec revalorisation éventuelle des GHS en conséquence,
- Le pourcentage entre le prix du traitement par rapport au(x) tarif(s) du (des) GHS concerné(s) :
 - S'il est inférieur à 30% dans tous les GHS, alors cela constitue un élément en défaveur de l'inscription,
 - A l'inverse, s'il est supérieur à 50%, alors cela constitue un élément en faveur de l'inscription.

Le principe d'égalité de traitement des produits comparables doit être appliqué pour les produits ayant les mêmes indications et/ou intervenant dans la même pathologie.

Enfin, pour la première fois, le niveau d'ASMR est considéré dans la méthode de travail relative à l'inscription sur la liste en sus. Le Conseil estime qu'il convient de ne pas inscrire les médicaments d'ASMR V lorsque les médicaments comparables ne sont pas inscrits.

Cette recommandation n'étant pas publiée et rendue disponible aux acteurs, l'information fournie aux professionnels de santé, aux patients et aux laboratoires pharmaceutiques sur les conditions d'inscription est très disparate voire même inexistante. Les établissements en ont donc une faible lisibilité, rendant difficile l'accès à l'innovation pour leurs patients.

La clarification des critères d'inscription des médicaments sur la liste en sus irait dans le sens d'une meilleure régulation des dépenses associées à cette liste.

Face aux enjeux représentés par la liste en sus en termes d'accès équitable à l'innovation pour les patients, les critères d'inscription et de radiation ont été précisés par une nouvelle recommandation du Conseil de l'Hospitalisation en date du 18 novembre 2010.

Cette recommandation avait pour objectif de clarifier la mise en œuvre des principes retenus dans une recommandation du Conseil de l'Hospitalisation de 2008, non publiée. Elle détaille pour la première fois la méthodologie mise en œuvre pour recommander l'inscription sur la liste et énonce les critères justifiant d'un refus d'inscription.

Cet examen est conduit pour chacune des indications thérapeutiques de l'AMM et doit être réitéré dès lors qu'il y a une modification de ces indications.

Cet examen repose sur un faisceau de critères et se déroule en deux phases.

Dans un premier temps, on évalue si la molécule concernée possède des caractéristiques pouvant donner lieu à un refus d'inscription.

Les produits ayant un usage majoritairement ambulatoire, un SMR insuffisant ou une amélioration du service médical rendu de niveau IV (mineure) ou V (absente) reconnue par la Commission de la Transparence pour les spécialités dont les alternatives comparables (médicaments, dispositifs médicaux, actes) sont financées dans les tarifs des prestations d'hospitalisation, ne sont pas destinés à être inscrits sur la liste.

Aussi, un SMR faible constitue un élément en défaveur de l'inscription sur la liste.

Le principe d'égalité de traitement des produits comparables, énoncé dans la recommandation de 2008, est conforté. Les produits ayant les mêmes indications thérapeutiques et des conditions d'administration comparables doivent avoir les mêmes modalités de financement afin de ne pas introduire de distorsion de concurrence.

La notion de comparateur y est définie. Il peut s'agir :

- Du médicament cité comme référence dans le libellé de l'ASMR dans l'avis de la Commission de la Transparence,
- Ou, à défaut, du médicament utilisé comme comparateur dans les essais cliniques, sous réserve qu'il soit reconnu par la Commission de la Transparence,
- Ou, à défaut, du ou des médicaments cités dans la rubrique « médicaments comparables » de l'avis de la Commission s'il est également cité dans la rubrique « Place dans la stratégie thérapeutique » et s'il ne résulte pas d'une utilisation hors-AMM,
- Enfin, en l'absence des trois possibilités citées ci-dessus, des actes ou des dispositifs

médicaux cités dans la rubrique « *Place dans la stratégie thérapeutique* ».

Dans le cas où une spécialité présente les caractéristiques décrites ci-dessus, elle est éligible à la seconde phase d'évaluation décrite ci-dessous.

Dans un second temps, il convient de procéder à deux estimations qui correspondent aux deux critères originels justifiant l'inscription sur la liste en sus : la dispersion statistique au sein des GHS et le coût élevé des médicaments.

D'une part, la fréquence de prescription dans les GHM est évaluée par l'ATIH qui apprécie le pourcentage de séjours susceptibles de comporter la prescription au sein des GHM retenus (les GHM marginaux c'est à dire comportant des prescriptions en nombre limité sont exclus de l'analyse). Ainsi, si pour un GHM donné ce taux dépasse 80%, le médicament pourra être financé dans les GHS.

D'autre part, le critère coût est évalué par l'estimation du coût moyen de traitement par séjour sur la base des prix européens disponibles et des indemnités pratiquées pour les médicaments soumis à ATU. Ainsi, si ce coût est inférieur à 30% du tarif du GHS concerné, le médicament sera financé dans les GHS.

Si aucune information ne permet d'évaluer le coût de traitement, l'inscription ne pourra pas être recommandée.

Les critères d'inscription peuvent être résumés par le tableau ci-dessous.

On constate le caractère prépondérant de la fréquence de prescription dans les GHS dans la décision de recommander l'inscription sur la liste en sus. En effet, une fréquence de prescription élevée supérieure à 80% quel que soit le coût ne permet pas une inscription sur la liste.

Tableau 6 - Méthodologie mise en œuvre pour recommander l'inscription sur la liste en sus selon les recommandations de 2010

1 : Critères à examiner avant de recommander le refus d'inscription		
Usage attendu du médicament	Si l'usage attendu à l'hôpital est marginal = pas d'inscription	
SMR	Insuffisant = pas d'inscription Faible = en défaveur de l'inscription	
ASMR	ASMR IV ou V par rapport à des comparateurs financée dans les GHS = pas d'inscription ASMR IV en l'absence de comparateurs ou vs un comparateur financé dans les GHS mais résultant d'un avantage spécifique dans une sous pop (par rapport au comparateur) = en faveur de l'inscription	
2 : Critères à examiner avant de recommander l'inscription		
	Coût élevé > 30% du montant du tarif d'un des GHS	Coût élevé < 30% du montant du tarif d'un des GHS
Fréquence de prescription non systématique < 80% quasi	En faveur de l'inscription Liste en sus	En défaveur de l'inscription GHS
Fréquence de prescription >80% élevée	GHS avec réévaluation du tarif	GHS

02.2.1.2 Inscription indication par indication

Avant la LFSS pour 2014, un médicament était inscrit sur la liste en sus pour l'ensemble de ses indications. Ainsi, une extension d'indication thérapeutique au titre de l'autorisation de mise sur le marché, postérieure à l'inscription du médicament, était de facto inscrite sur la liste en sus.

Cependant, des spécialités étaient déjà soumises à ce régime même si cette possibilité n'était pas officielle. Il s'agissait de la THYMOGLOBULINE® et de la LYMPHOGULINE® financées en sus des GHS uniquement dans le cadre des affections cancéreuses alors qu'elles sont également indiquées dans les greffes de rein.

Par la suite, la recommandation du 18 novembre 2010 prévoyait qu'un même médicament puisse être inscrit sur la liste en sus pour une ou plusieurs de ses indications thérapeutiques et d'être pris en charge dans les GHS pour les autres indications.

Le premier exemple est YONDELIS® dont la prise en charge sur la liste en sus se limite à son indication dans le traitement du cancer de l'ovaire⁴³ (ASMR V avec comparateurs inscrits sur la listeⁱ), et non son indication dans le sarcome des tissus mous (ASMR V sans comparateurs

ⁱ Avis de la Commission de la Transparence en date du 16 juin 2010

inscritsⁱ).

Toutefois, un médicament donné peut être très efficace pour une indication spécifique et beaucoup moins pour une autre, il est donc précisé spécifiquement sur la liste chaque indication remboursée en sus.

C'est pourquoi, à l'instar de ce qui existe déjà pour l'inscription des produits de santé sur la liste des produits remboursables aux assurés sociaux (liste "ville"), le gouvernement a fait adopter un amendement en séance publique lors de l'instruction de la LFSS pour 2014 permettant de garantir que l'inscription d'une spécialité sur les listes des médicaments agréés aux collectivités et facturés en sus de la T2A, sera systématiquement instruite pour chaque indication et que le remboursement de chaque extension sera conditionné à une évaluation préalable.

L'amendement prévoit que la liste des spécialités pharmaceutiques bénéficiant d'une autorisation de mise sur le marché dispensées aux patients hospitalisés "*précise les seules indications thérapeutiques ouvrant droit à la prise en charge des médicaments en sus des prestations d'hospitalisation*".

Cette évolution ouvre la voie à une gestion plus fine de la liste, garantit une approche dynamique permettant de prendre en charge les innovations à venir (notamment les immunothérapies, anticancéreux de nouvelle génération) et est mieux adaptée à l'évolution des produits, notamment des anticancéreux, qui pour certains peuvent avoir de très nombreuses indications.

Pour faire suite à cette nouvelle disposition, une nouvelle recommandation du conseil de l'hospitalisation a été publiée en date du 15 février 2015.

L'examen de l'inscription se fonde pour chaque indication sur les éléments suivants qui étaient déjà utilisés par la précédente recommandation de 2010.

Les éléments différenciant de la nouvelle critériologie sont les suivants :

- Un SMR modéré constitue désormais un élément en défaveur de l'inscription ;
- Une ASMR IV sans comparateur inscrit sur la liste constitue un élément en défaveur de l'inscription alors qu'en 2010 cette situation bénéficiait d'une certaine flexibilité.

Cette recommandation simplifie la notion des comparateurs pris en compte. Ce sont ceux mentionnés dans le paragraphe « comparateurs cliniquement pertinents » de l'avis de la CT, qui peuvent donc être des spécialités validées ou non par une AMM ou une RTU.

Enfin, elle prend en compte des modalités d'utilisation (durée de traitement, conditionnements non adaptés...) et des réserves éventuellement mentionnées dans les avis de la Commission de la Transparence.

ⁱ Avis de la Commission de la Transparence en date du 2 avril 2008

02.2.1.3 Le décret en 2016

Jusqu'alors, l'accès à cette liste en sus dépendait des recommandations du conseil de l'hospitalisation, commission comprenant principalement des administrations de l'État et l'assurance maladie. Le conseil de l'hospitalisation avait produit une recommandation de principe qui précisait les critères relatifs à l'inscription et à la radiation des indications des médicaments de la liste.

A l'issue d'une décision du Conseil d'Etat suite à un contentieux intenté par deux laboratoires, LFB Biomédicaments et Pierre Fabre Médicaments, le gouvernement a publié le 25 mars 2016 un décret relatif aux conditions d'inscription sur la liste en sus qui est venu rigidifier les conditions d'accès à la liste.

Le 1^{er} mars 2012, les spécialités ALFALASTIN® et JAVLOR®, indiquées respectivement dans le déficit primitif en alpha-1 antitrypsine et le traitement du carcinome urothélial ont été radiées de la liste en sus. Cette radiation était motivée par l'ASMR V de ces produits par rapport aux alternatives thérapeutiques financées dans les tarifs forfaitaires de GHS.

Les laboratoires commercialisant ces spécialités ont demandé au Conseil d'Etat l'annulation de cet arrêté, au motif notamment que l'obligation de motivation et de publication de critères prévus par la directive 89/105/CEE concernant la transparence des mesures régissant la fixation des prix des médicaments à usage humain et leur inclusion dans le champ d'application des systèmes d'assurance maladie, dite directive « Transparence », n'étaient pas respectés.

L'administration soutenait que cette directive n'était pas applicable aux décisions de refus d'inscription ou d'exclusion de la liste en sus puisqu'elles n'avaient pas pour effet d'exclure les produits de la liste des produits couverts par l'assurance maladie, les médicaments demeurants pris en charge par les forfaits hospitaliers.

S'agissant d'une question déterminante pour la solution du litige et présentant une difficulté sérieuse, le Conseil d'Etat a donc saisi la Cour de Justice de l'Union Européenne (CJUE), qui a ainsi statué, le 16 avril 2015, que :

« L'article 6 de la directive 89/105/CEE du Conseil, du 21 décembre 1988, concernant la transparence des mesures régissant la fixation des prix des médicaments à usage humain et leur inclusion dans le champ d'application des systèmes nationaux d'assurance maladie, doit être interprété en ce sens que l'obligation de motivation prévue aux points 3 et 5 de cet article est applicable à une décision qui restreint les conditions de remboursement ou réduit le niveau de prise en charge d'un médicament en l'excluant de la liste des spécialités pharmaceutiques prises en charge par les régimes obligatoires d'assurance maladie en sus des prestations d'hospitalisation dont la prise en charge est assurée dans le cadre de forfaits de séjour et de soins. »

La CJUE considère donc que les décisions d'inscription, de radiation et de non inscription des médicaments sur la liste en sus doivent être prises sur la base de critères objectifs et vérifiables. En outre, en vertu du point 3 de l'article 6 de la directive, ces critères doivent être publiés et communiqués à la Commission européenne.

Le Conseil d'Etat statuant au contentieux, s'appuyant sur la décision de la CJUE, a prononcé par plusieurs décisions en date du 17 juin 2015 l'annulation des arrêtés de radiation des spécialités ALFALASTIN^{®44} et JAVLOR^{®45}, au motif que la recommandation du 18 novembre 2010 du conseil de l'hospitalisation ne constituait pas des critères liant les décisions des ministres puisque ces derniers pouvaient s'écarter des recommandations du conseil, entraînant de fait la réintégration de ces spécialités sur la liste en sus.

C'est à la suite de cette décision de justice que le Gouvernement a décidé de publier un décret en Conseil d'Etat fixant les critères d'inscription des spécialités pharmaceutiques sur la liste en sus. Conformément à l'interprétation de la directive « Transparence » par le juge européen, il formalise les critères dans un texte normatif, considéré comme plus sécurisant que la recommandation préexistante.

A l'inverse des précédentes recommandations qui présentaient des critères orientant vers la non inscription ou en défaveur de l'inscription, ce décret présente des critères que la spécialité doit impérativement remplir dans son ensemble pour pouvoir être inscrite sur la liste.

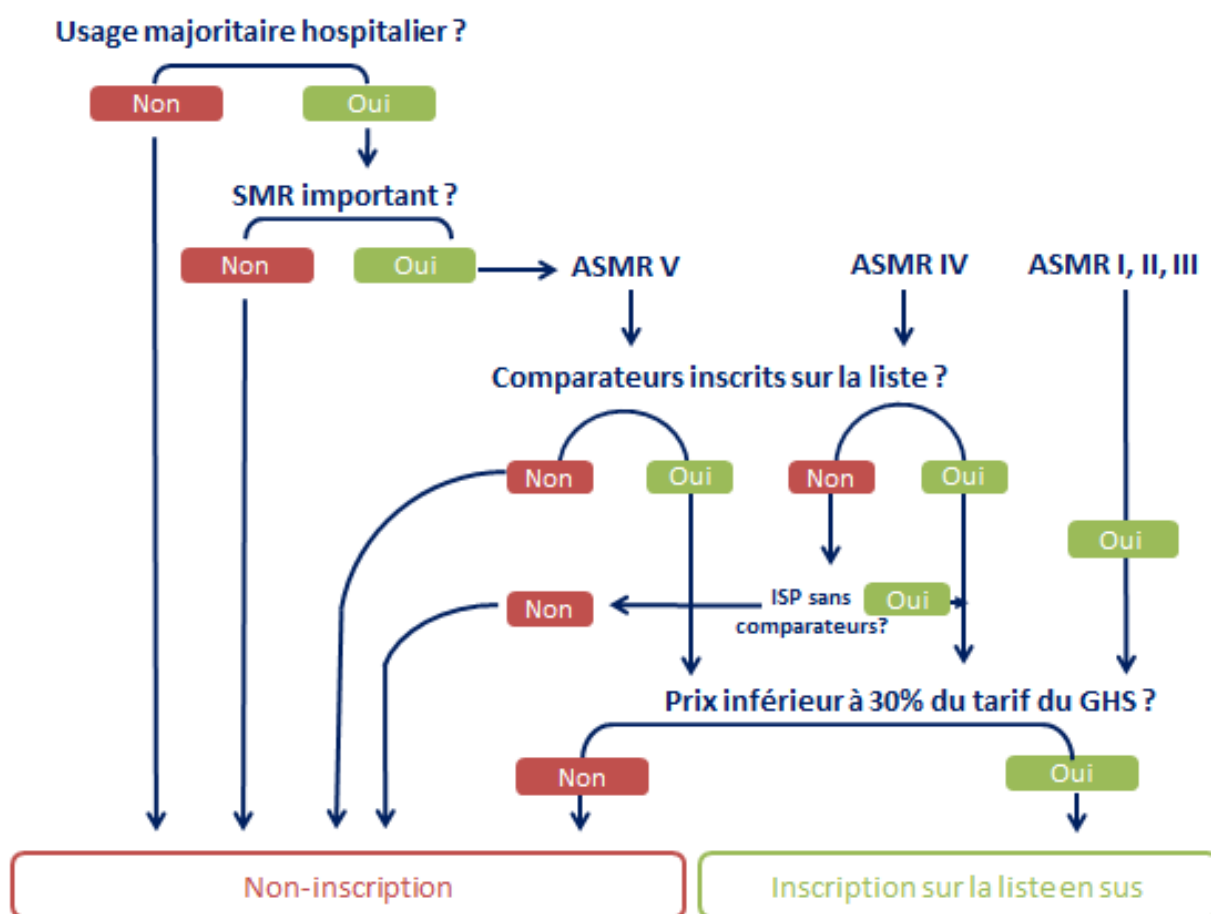
- « 1° Le médicament doit être majoritairement utilisé à l'hôpital
- « 2° Le niveau de SMR est majeur ou important ;
- « 3° Le niveau d'amélioration du service médical rendu de la spécialité dans la ou les indications est de niveau I (majeur), II (important) ou III (modéré). Il peut être mineur si l'indication considérée présente un intérêt de santé publique et en l'absence de comparateur pertinent. Il peut être mineur ou absent lorsque les comparateurs pertinents sont déjà inscrits sur la liste ;
- « 4° Un rapport supérieur à 30 % entre, d'une part, le coût moyen estimé du traitement dans l'indication thérapeutique considérée par hospitalisation et, d'autre part, les tarifs de la majorité des prestations dans lesquelles la spécialité est susceptible d'être administrée.

En dehors de la notion d'intérêt de santé publique (ISP)ⁱ pour les médicaments bénéficiant d'une ASMR IV sans aucune alternative (et qui constitue une ouverture de la liste), ces critères sont exactement ceux employés depuis février 2015 pour inscrire les indications des médicaments sur la liste en sus.

Ce texte précise également la procédure permettant aux laboratoires de demander l'inscription sur la liste en sus.

ⁱ L'ISP est un élément constituant du Service Médical Rendu et est évalué par la Commission de la Transparence. Il est accordé pour le médicament s'adressant à une population cible importante, répondant à un besoin de santé publique identifié et présentant des avantages en termes de morbidité, de mortalité ou d'organisation des soins.

Figure 11 - Méthodologie et critères d'inscription sur la liste en sus conformément au décret de mars 2016



02.2.2 L'apparition d'une gestion active de la liste en sus par des vagues de radiations

L'inscription de nouveaux médicaments sur la liste nécessite la sortie progressive d'anciens médicaments afin de permettre une gestion efficiente des dépenses. Ainsi, les pouvoirs publics ont défini les conditions de la radiation puis ont procédé à des radiations par vagues pour des médicaments ou des indications dont les critères ne seraient plus remplis.

02.2.2.1 L'émergence d'une méthodologie de radiations

La recommandation du conseil de l'hospitalisation de 2010 énonce pour la première fois les critères pouvant entraîner la radiation de la liste.

Ceux-ci sont construits par analogie avec les critères d'inscription et qui s'appuie sur les deux critères d'inscription principaux à savoir la fréquence de prescription au sein des GHM et le coût moyen rapporté au tarif des GHS concernés.

L'analyse de la fréquence de prescription dans les GHM ne considère que les GHM qui en cumul représentent 80% des séjours concernés par la prescription du produit. Si le pourcentage de

prescription est supérieur à 80% des séjours des GHS concernés, la spécialité sera radiée et réintégrée dans les GHS quel que soit son coût avec revalorisation éventuelle des tarifs des GHS.

En revanche, si ce pourcentage est élevé dans une partie des GHM concernés le médicament peut être intégré partiellement dans les GHS pour l'indication correspondant à ces GHM.

Dans les autres cas, le calcul du coût de traitement moyen par séjour, à partir du prix d'achat déclaré par les établissements de santé, est effectué. Un coût inférieur à 30% du tarif est un élément déterminant pour recommander la radiation. Toutefois, une radiation partielle peut être envisagée si le rapport entre le coût de traitement par séjour et le tarif est variable selon les GHS concernés.

Tableau 7 - Méthodologie utilisée pour proposer une radiation selon les recommandations de 2010

	Coût élevé > 30% du montant du GHS	Coût élevé < 30% du montant du tarif du GHS
Fréquence de prescription < 80% non quasi systématique	Maintien sur la liste en sus	Radiation
Fréquence de prescription > 80% dans l'ensemble des GHM	Radiation	Radiation
Fréquence de prescription > 80% dans une partie des GHM	Radiation partielle	Radiation

Toute décision de radiation est examinée en tenant compte d'une analyse de la situation des médicaments à même visée thérapeutique afin d'éviter un report de prescription vers une indication restant facturée en sus et/ou vers la ville, et ainsi préserver une égalité de traitement entre spécialités comparables. Les agences sanitaires en charge des référentiels de bon usage (AFSSAPS, InCA, HAS) sont saisies systématiquement sur ce sujet ainsi que la Fédération hospitalière de France, la Fédération des établissements hospitaliers et d'aide à la personne privés non lucratifs, la Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer et la Fédération de l'hospitalisation privée.

La radiation de la liste en sus ne constitue pas une décision de déremboursement. Les hôpitaux pourront continuer à prescrire le médicament et à l'acheter, et il continuera à être remboursé par l'assurance maladie via les tarifs des séjours.

En effet, lors d'une radiation de la liste en sus, le produit reste inscrit aux collectivités et peut donc être pris en charge par les établissements. Dans le cas d'un usage marginal, même si le produit est coûteux, le mode de tarification à la moyenne qu'est la T2A permet d'absorber ce surcoût.

La recommandation de 2015 est venue introduire le fait qu'une nouvelle évaluation conduite par la Commission de la Transparence, formalisée dans un nouvel avis, ayant conduit à établir un SMR insuffisant (avec radiation de l'agrément collectivités) ou une modification de l'ASMR ou du SMR pouvait amener à formuler une proposition de radiation de la liste.

La possibilité d'une radiation partielle envisagée en 2010 est supprimée de la méthodologie.

À la suite de la publication du décret de 2016, une note d'information⁴⁶ a décrit la procédure de

radiation d'une spécialité pharmaceutique dans une ou plusieurs indications thérapeutiques. Ainsi, les conditions d'inscription peuvent être modifiées ou la spécialité pharmaceutique radiée de la liste en sus à l'initiative des ministres ou à la demande de l'industriel lorsque :

- L'un des critères prévus pour l'inscription n'est plus rempli ;
- Parmi les séjours qui représentent 80% des séjours dans lesquels le médicament est administré, la prescription de la spécialité pharmaceutique est concentrée à plus de 80% dans une racine de GHM ;
- L'utilisation de la spécialité pharmaceutique entraîne des dépenses injustifiées pour l'assurance maladie.

Les décisions portant radiation de la liste mentionnée à l'article L. 162-22-7 sont notifiées à l'entreprise avec la mention des motifs de la radiation ainsi que les voies et délais de recours qui leur sont applicables.

Un véritable échéancier de radiation a été mis en place par les pouvoirs publics. A partir de 2016, les projets de radiation d'une spécialité pharmaceutique dans la ou les indication(s) thérapeutique(s) considérée(s) sont discutés lors des groupes opérationnels « médicament » qui ont lieu généralement deux fois par an.

Les dates de radiation diffèrent en fonction des cas :

- Quand la motivation de la radiation porte sur le rapport entre le coût de la spécialité et le tarif des prestations ou sur la concentration de l'administration au sein d'une racine de GHM, la radiation intervient au 1er mars en cohérence avec la campagne tarifaire des établissements de santé.
- Quand la motivation de la radiation est relative aux dépenses injustifiées pour l'assurance maladie, ou porte sur le niveau de SMR ou d'ASMR, la radiation peut intervenir en cours d'année soit au 1er mars, soit au 1er juillet, soit au 1er novembre. Ces radiations à date fixe permettent de laisser un délai, d'une part, aux prescripteurs pour adapter les traitements et, d'autre part, aux établissements afin de faire évoluer leur système de recueil et de transmission d'information. Ce délai ne peut être supérieur à trois mois.
- Pour le cas particulier des radiations pour cause de SMR insuffisant, aucun délai n'est accordé.

En résumé, les propositions de radiation de médicaments se font donc à partir :

- D'un arrêt de commercialisation,
- D'une veille active de l'évolution des prix d'achat déclarés par les établissements,
- De l'évolution de la fréquence de prescription de ceux-ci au sein des prestations concernées,
- De l'évolution de leurs évaluations par la Commission de la Transparence,
- D'une analyse de la cohérence avec les produits maintenus sur la liste en sus.

02.2.2.2 Un toilettage régulier des spécialités de la liste

Avant 2010, quelques radiations sont intervenues, témoignant du fait que ces recommandations de 2010 ne sont venues qu'officialiser les pratiques usuelles des pouvoirs publics.

En effet, en 2007, les biphosphonates ont été radiés à la suite de leur baisse de prix permettant une réintégration dans les tarifs des GHS. Aussi, les formes orales de VFEND[®], PROLEUKIN[®] et de TRACLEER[®] ont été radiées.

Les pouvoirs publics opèrent via l'ATIH à un suivi régulier des coûts de traitement par séjour des médicaments pour lesquels des génériques ou des biosimilaires sont commercialisés en vue d'engager, le cas échéant, une radiation.

A partir de 2010, les prix d'achat constatés et la tendance économique observée rendant leur financement compatible avec les tarifs des groupes homogènes de séjour ont permis la radiation des spécialités princeps (et de leurs génériques) suivantes :

- En mars 2010 : FARMORUBICINE[®] (épirubicine), FLUDARA[®] (fludarabine), ELOXATINE[®] (oxaliplatine), TAXOL[®] et PAXENE[®] (paclitaxel), NAVELBINE[®] (vinorelbine)
- En mars 2011 : GEMZAR[®] (gemcitabine), CAMPTO[®] (irinotecan)
- En mars 2012 : TAXOTERE[®] et DOCEFREZ[®] (docetaxel),
- En mars 2013 : HYCAMTIN[®] (topotecan)
- En août 2016 : ZAVEDOS[®] (idarubicine), REMODULIN[®] (treprostnil), FLOLAN[®] et VELETRI[®] (epoprostenol)

Pour la campagne de 2012, un travail de cohérence de la liste avec la recommandation de 2010 a été effectué. Celui-ci a conduit à la radiation de 11 médicaments. L'analyse des motifs invoqués par le Conseil de l'Hospitalisation pour justifier de ces radiations montre que les raisons sont diverses : amélioration du service médical rendu mineure ou faible sans comparateurs inscrits sur la liste, retrait du marché, utilisation majoritaire en ambulatoire, prix d'achat inférieur à 30% des montants des GHS dans lesquels ils sont prescrits. Dans aucun cas, le niveau de SMR n'a été utilisé pour radier le médicament de la liste.

Tableau 8 - Motifs de la radiation invoquées par la Conseil de l'Hospitalisation dans sa recommandation de radiation

Date de radiation	Produit (DCI)	Voie d'administration	SMR	ASMR	Comparateurs inscrits sur la liste ?	Coût moyen de traitement	Autres
01/03/2012	THEPRUBICINE [®] (pirarubicine)	IV	-	-	-	-	Agrément collectivités supprimé
01/03/2012	MONOCLATE [®] (facteur VIII de coagulation humain)	IV	-	-	-	-	Autorisation de mise sur le marché abrogée
01/03/2012	FASLODEX [®] (fulvestrant)	IV	-	V	Non	-	Utilisation majoritaire ambulatoire
01/03/2012	BICNU [®] (carmustine)	IV	-	-	-	< à 30% du tarif des GHS	-

01/03/2012	PRIALT® (ziconotide)	IV	-	IV	Non	< à 30% du tarif des GHS	-
01/03/2012	HEXVIX® (hexyl aminolévulinate)	Catheter	-	-	-	< à 30% du tarif des GHS	-
01/03/2012	JAVLOR® (vinflunine)	IV	-	V	Non	-	-
01/03/2012	INSUPLANT® (insuline humaine 400 UI/ml)	IV	-	V	Non	< à 30% du tarif des GHS	-
01/03/2012	XIGRIS® (drotrecogine alfa)	IV	-	-	-	-	Autorisation de mise sur le marché abrogée
01/03/2012	FASTURTEC® (rasburicase)	IV	-	V	Non	-	-
01/03/2012	ALFALASTIN® (alpha-1- antitrypsine humaine)	IV	-	V	Non	-	-
01/03/2013	ZAVESCA® (miglustat)	Gélules	-	-	-	-	Utilisation majoritaire ambulatoire
01/03/2013	REVLIMID® (lénalidomide)	Gélules	-	-	-	-	Utilisation majoritaire ambulatoire
01/03/2013	ZAVEDOS® (idarubicine)	Gélules	-	-	-	-	Utilisation majoritaire ambulatoire
20/06/2013	MABCAMPATH® (alemtuzumab)	IV	-	-	-	-	Arrêt de commercialisation

En 2013, 3 spécialités administrables par voie orale et délivrables en ambulatoire via la rétrocession ont été radiées, à savoir ZAVESCA®, REVLIMID® et ZAVEDOS®.

L'année 2014 a été l'année de la radiation des spécialités à base d'agents stimulants de l'érythropoïèse (ASE). Recommandée depuis 2009, cette radiation n'était pas mise en œuvre car elle posait des problèmes d'acceptabilité de la part de certains prescripteurs, qui y voyaient une probable restriction de l'accès au traitement pour des raisons financières (via une sous-prescription, notamment pour les malades les plus lourds) et le risque d'une diminution de la qualité de la prise en charge des patients dialysés.⁴⁷

Au fil du temps, les ASE ont fait l'objet de nombreuses baisses de prix successives (-10% en décembre 2010, entre -9% et -7% sur l'année 2012 et -10% en octobre 2013⁴⁸) et la proportion des baisses successives de prix était telle que leur coût moyen dans la prise en charge des patients ne représentait plus qu'une fraction limitée du tarif du GHS concerné (7% du coût des tarifs d'hémodialyseⁱ, soit inférieur aux 30% généralement requis). Les pouvoirs publics ont dès lors considéré la capacité des tarifs des GHS à supporter le coût de traitement par ASE.

ⁱ Représentant 80% des séjours concernés par la prescription des spécialités à base d'ASE et à l'exclusion des GHM dits minoritaires

Les années suivantes, le toilettage de la liste en sus s'est fait suite à des évaluations par la Commission de la Transparence et à des niveaux de SMR et ASMR qui ne correspondaient plus aux critères d'inscription en vigueur.

D'abord, la HAS a été saisie le 10 octobre 2013 par la Direction générale de la santé, la Direction de la sécurité sociale et de la Direction générale de l'offre de soins pour se prononcer sur le SMR et l'ASMR de 13 des spécialités figurant sur cette liste qui, du fait de l'ancienneté de leur inscription et de leurs évaluations antérieures, à une période où l'ASMR ne faisait pas partie de l'évaluation telle qu'à ce jour, ne disposaient pas d'une appréciation de ce critère par la Commission.

Cette réévaluation a conduit à la radiation de 9 spécialités dont une pour raison de SMR insuffisant, quatre pour raison de SMR faible et d'ASMR V, et quatre pour raison d'ASMR IV ou V sans comparateur inscrit.

Suite à la mise en application du décret de mars 2016, un travail de mise en cohérence avec les nouveaux critères a été effectuée par les pouvoirs publics et a conduit à la radiation de INDUCTOS®, REMODULIN® et JAVLOR® le 1er août 2016 pour des motifs de SMR modéré ou faible.

En mars 2017 et 2018, de nouvelles radiations, une et trois respectivement, ont eu lieu suite à des modifications survenues dans l'évaluation par la Commission de la Transparence ou suite à la réévaluation générale de l'ensemble des produits de la liste en sus suite à la saisine conjointe de la Direction Générale de la Santé, de la Direction de la Sécurité Sociale et de la Direction Générale de l'Offre de Soins du 9 juillet 2015.

Tableau 9 - Motifs de radiations de la liste en sus suite à la saisine de la DGOS, de la DSS et de la DGS d'octobre 2013 (en rouge dans le tableau)

Date de radiation	Produit (DCI)	Indications	Date d'avis CT	SMR	ASMR	Comparateurs inscrits ?	ISP
01/03/2015	BEROMUN® (tasonermine)	Sarcome des tissus mous	01/10/2014	Important	IV	Non, aucun comparateur identifié	Non
01/03/2015	DAUNOXOME® (daunorubicine)	Sarcome de Kaposi	09/07/2014	Important	V	Non	Non
01/03/2015	ETHYOL® (amifostine)	Prévention du risque de neutropénie et de la néphrotoxicité dus à l'utilisation de certaines chimiothérapies Prévention des xérostomies dans les cancers ORL	29/10/2014	Insuffisant	-	-	-
01/03/2015	METASTRON® (chlorure de (89Sr) strontium)	Traitement palliatif des douleurs liées aux métastases osseuses secondaires au cancer de la prostate	01/10/2014	Faible	V	Oui, QUADRAMET et XOFIGO	Non quantifiable
01/03/2015	MUPHORAN® (fotémustine)	Mélanome malin disséminé Tumeurs cérébrales malignes primitives	09/07/2014	Important	V	Non	Non
01/03/2015	PHOTOFRIN® (porfimère sodique)	Rechutes des CBNPC ou du cancer de l'œsophage	09/07/2014	Faible	V	Non, aucun comparateur identifié	-
01/03/2015	PROLEUKIN® (aldesleukine)	Adénocarcinome rénal métastatique	01/10/2014	Faible	V	Non	Non
01/03/2015	QUADRAMET® (samarium (153Sm) lexidronam pentasodium)	Traitement antalgique des métastases osseuses ostéoblastiques douloureuses multiples	01/10/2014	Faible	V	Oui, METASTRON et XOFIGO	Non quantifiable
01/03/2015	TOMUDEX® (ralitrexed)	Traitement de la progression métastatique des cancers colorectaux chez des malades	09/07/2014	Important	V	Non	Non

Tableau 10 - Motifs de radiation des spécialités de 2016 à 2018 (en rouge dans le tableau)

Date radiation	de	Produit (DCI)	Indications	Date d'avis CT	SMR	ASMR	Comparateurs inscrits ?	ISP
01/08/2016		INDUCTOS® (dibotermine alpha)	-Athrodèse lombaire intersomatique -Fractures de tibia	20/05/2015	Faible	V	Non	Non
01/08/2016		REMODULIN® (treprostinil)	Hypertension artérielle pulmonaire idiopathique chez les patients de classe fonctionnelle III.	05/01/2011	Modéré	IV	Non	Oui
01/08/2016		JAVLOR® (vinflunine)	Carcinome urothélial à cellules transitionnelles avancé ou métastatique après échec d'un traitement préalable à base de platine	07/01/2015 ***	Modéré	V	Non	Non
01/03/2017		HEXVIX® (hexyl aminolévulinate)	Complément de la cystoscopie conventionnelle pour contribuer au diagnostic et au traitement du cancer de la vessie	16/12/2015 ****	Important	IV	Non	Non
01/03/2018		LEVACT® (bendamustine)	-2ème ligne du lymphome non hodgkinien indolent -1ère ligne du myélome multiple en association avec la prednisone chez des patients qui ne sont pas éligibles pour la greffe autologue de cellules souches et qui présentent une neuropathie excluant du thalidomide ou du bortezomib.	29/06/2016 *		IV	Non	Non
01/03/2018		YERVOY® (ipilimumab)	Mélanome avancé (non résecable ou métastatique).	07/06/2017 ****	Insuffisant en 1ère ligne et en 2ème BRAF+	-	-	-
					Important en 2ème ligne BRAF- et 3ème ligne BRAF+	V	Non	Non
01/07/2018		ALFALASTIN® (alpha-1 antitrypsine humaine)	Traitement substitutif des formes graves de déficit primitif en alpha-1 antitrypsine chez les sujets de phénotype PiZZ ou PiSZ avec emphysème pulmonaire	08/03/2017 **	Faible	V	Non	Non

* Saisine conjointe DGS, DSS, DGOS du 9 juillet 2015

** Saisine conjointe DGS, DSS, DGOS du 06 juin 2016

*** A la demande du laboratoire

**** A la demande de la commission

02.2.2.3 L'application de radiations partielles par indication

La LFSS pour 2014 a ouvert la possibilité d'une inscription sur la liste en sus, indication par indication, d'une spécialité. Ainsi, si pour une indication donnée, les conditions d'inscription ne sont plus remplies, les pouvoirs publics peuvent procéder à la radiation de l'indication concernée de la liste en sus, et les autres indications de la spécialité restent financées sur la liste.

Une première radiation, dite partielle, a eu lieu en mars 2015 et a concerné la spécialité CAELYX® du fait d'une ASMR V octroyée, sans comparateurs inscrits.

Ensuite, en septembre 2016, suite à la réévaluation de l'ensemble des spécialités et de leurs indications sur la liste en sus, 6 indications, dont 3 concernant AVASTIN®, médicament au chiffre d'affaires le plus élevé de la liste, principalement pour des niveaux de SMR insuffisant ou faible.

Tableau 11 - Motifs de radiations partielles de la liste en sus pour des indications (en rouge dans le tableau)

Date de radiation	Produit (DCI)	Indications	Date d'avis CT	SMR	ASMR	Comparateurs inscrits ?	ISP ?
01/03/2015	CAELYX® (doxorubicine)	Sarcome de Kaposi	09/07/14*	Important	V	Non	Non
01/09/2016	HERCEPTIN® (trastuzumab)	Cancer du sein métastatique HER2 positif : en monothérapie en 3ème ligne	02/03/16	Insuffisant	-	-	-
01/09/2016	AVASTIN® (bevacizumab)	1ère ligne du cancer du sein métastatique en association au paclitaxel	13/04/16	Faible	V	Non	Non
01/09/2016	AVASTIN® (bevacizumab)	1ère ligne cancer du sein métastatique, en association à la capecitabine, pour lesquels un traitement avec d'autres options de chimiothérapie incluant des taxanes ou des anthracyclines, n'est pas considéré comme approprié	13/04/16	Insuffisant	-	-	-
01/09/2016	AVASTIN® (bevacizumab)	1ère ligne du cancer du rein avancé et/ou métastatique	13/04/16	Important	V	Non	Non
01/09/2016	VELCADE® (bortezomib)	2ème ligne du myélome multiple en association avec la doxorubicine inéligible pour une greffe de moelle osseuse	02/03/16	Insuffisant	-	-	-
01/09/2016	CAELYX® (doxorubicine)	2ème ligne du myélome multiple en association avec le bortézomib inéligible pour une greffe de moelle osseuse	02/03/16	Insuffisant	-	-	-

02.3 Une gestion plus optimale des prix des produits de santé

La fixation du prix des médicaments s'inscrit dans un cadre juridique complexe. Elle repose sur des négociations menées par le CEPS avec les laboratoires pharmaceutiques.

Dans l'exercice de ses missions, le CEPS vise principalement à assurer le respect de l'objectif national de dépenses d'assurance maladie (ONDAM).

02.3.1 Un renforcement des critères de fixation des prix

Les règles de fixation du prix du médicament en France sont multiples et leur rationalité paraissait ambiguë selon l'inspection générale des affaires sociales.²⁸

Fruits de compromis renouvelés au fil du temps avec les industriels à travers l'accord cadre et facilités par une interprétation parfois extensive des dispositions réglementaires, les prix finalement constatés sont souvent incohérents et irrationnels au regard du progrès apporté réellement.¹⁸

Face à des niveaux de prix jugés très élevés et de plus en plus insupportables²⁸ et alors que les enjeux financiers se renforcent avec l'arrivée dans les prochaines années de traitements innovants et particulièrement onéreux, il était nécessaire de rééquilibrer la position de négociation des pouvoirs publics face à des entreprises mondialisées.

02.3.1.1 *Un cadre précisé de la fixation du prix des médicaments.*

Pour négocier les prix fabricant hors taxes et, le cas échéant, les prix nets de remises, le CEPS et les entreprises se fondent sur les critères de fixation prévus par l'article L. 162-16-4 du Code de la Sécurité Sociale, qui sont principalement :

- l'amélioration du service médical rendu apportée par le médicament,
- les prix des médicaments à même visée thérapeutique,
- les volumes de vente prévus ou constatés
- les conditions prévisibles et réelles d'utilisation du médicament

L'article R. 163-5-1-2 du même code précise que les médicaments qui n'apportent ni ASMR ni économie dans le coût du traitement ne peuvent être inscrits sur la liste qui permet leur prise en charge par l'assurance maladie.

A partir de 2012, le CEPS avait la possibilité de se fonder sur une appréciation de l'amélioration du service médical rendu différente de celle de la Commission de la Transparence de la HAS en faisant connaître à la Commission les motifs de son appréciationⁱ.

ⁱ Article 48 de la loi n°2011-1906 du 21 décembre 2011

Cette situation reflétait une articulation très défailante des procédures et des institutions puisque le CEPS pouvait être en mesure de reconsidérer pour certains médicaments, une expertise indépendante d'ordre médical, sans critère objectif, alors même qu'il s'agit d'une instance purement administrative et a été considéré comme une anomalie par la cour des comptes. La LFSS pour 2017 a mis fin à cette faculté.

Par la suite, des modifications significatives aux modalités de tarification des produits inscrits sur la liste en sus ont été apportées par l'article 56 du LFSS 2018.

Cet article crée un tarif unique de remboursement pour les médicaments à efficacité équivalente et permet au CEPS de proposer un tarif unifié entre un médicament princeps et son générique, un médicament de référence et son biosimilaire ou un médicament de référence et tout médicament comparable de même visée thérapeutique ou de même indication.

Cette disposition n'a vocation à être utilisée qu'en dernier recours, en cas d'échec des négociations conventionnelles, afin qu'aucun produit ne soit avantagé lors des appels d'offres hospitaliers. Il permet ainsi d'encourager les établissements de santé à prescrire des médicaments biosimilaires ou génériques.

Cet article introduit également l'encadrement du prix d'achat par les établissements de santé, nommé « prix limite de vente », fixé conventionnellement avec le CEPS, ou à défaut d'accord, de manière unilatérale par le CEPS selon les critères posés à l'article L. 162-16-4 du CSS.

Il constitue une restriction au principe de liberté des prix des médicaments à l'hôpital et caractère non opposable des tarifs de responsabilité autorisant des politiques de prix imposées par certaines entreprises pharmaceutiques

Ce prix limite de vente a pour objectif de rééquilibrer le pouvoir de négociation des établissements de santé et permet de protéger les hôpitaux contre un « reste à charge » qui s'imposerait à eux dans le cas où les fabricants décideraient de vendre leurs médicaments à un prix plus élevé que la base de remboursement par l'assurance maladie (négociée entre le CEPS et les laboratoires).

Les accords-cadres pluri annuels passés avec le LEEM s'ajoutent aux dispositions législatives et réglementaires du Code de la Sécurité Sociale et constituent ainsi un ensemble de stipulations conventionnelles qui font de la fixation des prix des médicaments une politique partagée avec les entreprises pharmaceutiques.

Un point fondamental de ces accords est la garantie de prix européen octroyée aux médicaments avec une ASMR I à III, ainsi qu'à ceux ayant obtenu une ASMR IV par rapport à des « comparateurs » avec ASMR I à III récente. Elle consiste à accorder pour ces médicaments un prix fabricant hors taxes qui ne peut être inférieur au plus bas prix pratiqué par un panel de quatre autres pays européens : Allemagne, Espagne, Italie et Royaume-Uni.

Elle a été prévue en 2003 et a été systématiquement reconduite depuis malgré les critiques récurrentes formulées par l'IGAS ou la Cour des Comptes estimant que cette disposition était trop favorable aux entreprises pharmaceutiques et suscitait un risque d'escalade des prix faciaux.

Progressivement, de nouvelles dispositions et de critères supplémentaires, non mentionnés par la loi, sont venus préciser le cadre de fixation du prix de certains médicaments spécifiques.

D'abord, à partir de 2012, pour les médicaments orphelins dont le coût de traitement est supérieur à 50 k€ par an et par patient, le CEPS peut accepter un prix « cohérent avec ceux pratiqués internationalement » en contrepartie d'une limitation forfaitaire du chiffre d'affaires et d'un approvisionnement sans restriction pour répondre aux besoins des patients concernés.

Ensuite, en 2015, en traduisant dans l'accord cadre des pratiques qu'il pouvait appliquer, le CEPS a renforcé les mesures conventionnelles existant pour les médicaments innovants.

L'article 18 a ouvert la possibilité de prendre en compte, les investissements réalisés par les entreprises pharmaceutiques dans l'Union européenne pour la fixation initiale comme pour la révision du prix. Ce dispositif correspond, en pratique, à l'octroi par le CEPS d'une garantie de stabilité de prix de 18 à 24 mois.

L'article 12 a donné la possibilité au CEPS de conclure, sans condition d'ASMR ou de typologie de médicament, des « contrats de performance », qui peuvent permettre de fixer le prix des médicaments à un niveau plus élevé que celui auquel devrait conduire leur ASMR, sous réserve qu'une efficacité thérapeutique ou une efficacité plus élevée soit prouvée en vie réelle.

Les « contrats de performance » prévoient une évolution du prix des spécialités sur la base d'indicateurs issus d'études de cohortes ou de données médico-administratives.

Néanmoins, les résultats sont peu probants⁴⁹ et le CEPS sous l'orientation des ministres se trouve moins enclin à accepter ce type de contrats avec les industriels.

02.3.1.2 *La prise en compte de la dimension médico-économique dans la fixation des prix*

En 2011, la Cour des Comptes estimait que la fixation des prix ne tenait pas assez compte du progrès apporté et ne favorisait pas assez l'optimisation de la dépense collective.¹⁸ Un manque de lien entre le niveau d'ASMR et le prix fixé était reproché et conduisait parfois à des anomalies coûteuses.

Afin de remédier à cette carence, la LFSS 2012 (Art 47) est venue renforcer la mission médico-économique de la HAS acquise en 2008. Alors qu'elle ne rendait des évaluations médico-économiques que sur des stratégies de soins existantes, la HAS devra dorénavant émettre un avis sur les conditions de prescription, de réalisation ou d'emploi des actes, produits ou prestations de santé ainsi que sur leur efficacité dans le cadre de la fixation des prix de produits non encore commercialisés.

Cette évaluation médico-économique est requise pour tout médicament remplissant cumulativement les deux conditions suivantes⁵⁰ :

- « 1 : La reconnaissance ou la confirmation d'une ASMR majeure, importante ou modérée » ;
- « 2 : Le produit a ou est susceptible d'avoir un impact significatif sur les dépenses de l'assurance maladie compte tenu de son incidence sur l'organisation des soins, les

pratiques professionnelles ou les conditions de prise en charge des malades et, le cas échéant, de son prix. »

La HAS a par la suite défini l'impact significatif comme un chiffre d'affaires toutes taxes comprises prévisionnel après deux ans de commercialisation en cas de primo inscription supérieur ou égal à vingt millions d'euros annuels.⁵¹

Un dossier comprenant des modèles et données médico-économiques doit être soumis à la CEESP lors du dépôt de la demande d'inscription ou de renouvellement de remboursement pour les médicaments concernés. L'instruction du dossier se fait en parallèle de l'évaluation clinique réalisée par la CT.

L'évaluation médico-économique met en regard le coût du médicament et ses conséquences sur l'organisation des soins avec ses résultats, attendus en vie réelle dans le but de hiérarchiser les différentes options envisageables en vue d'une allocation d'optimales des ressources dans un contexte de contrainte économique accrue.

Pour comparer deux interventions, deux critères d'évaluation sont généralement utilisés en France :

- Le rapport coût / efficacité : l'effet des soins est exprimé en unités physiques telles que le nombre de malades évités ou le nombre de vie gagnées,
- Le rapport coût-utilité, qui pondère qualitativement les années de vie gagnée. On parle de la notion de « *quality adjusted life year* » (QALY) ou année de vie pondérée par la qualité.

Ensuite, la question est de définir les finalités de l'évaluation médico-économique. L'utilisation de la médico-économie suppose de fixer des seuils qui vont orienter la décision publique. Ce seuil, de coût par QALY, par exemple comme au Royaume Uni, constitue un coût maximum que les autorités acceptent de payer et va déterminer la décision de prise en charge d'un produit (au-delà d'un seuil le médicament ne sera pas remboursé).

En France, les pouvoirs publics ont souhaité faire de l'évaluation médico-économique un critère supplémentaire dans le processus de fixation de prix.

Aussi, des modalités ont été implémentés dans l'accord cadre. Depuis 2012, pour qu'un médicament soit éligible à la garantie de prix européen, il doit avoir recueilli un avis de la CEESP qui permette au CEPS d'établir les conditions de son efficacité médico-économique. Puis, à partir de 2015, la garantie de prix européenne est subordonnée au fait que la CEESP n'émette pas des réserves méthodologiques.

Aussi, l'accord cadre de 2015 est venue imposer aux laboratoires de fournir un modèle d'impact budgétaire à la CEESP pour les spécialités avec un chiffre d'affaires prévisionnel supérieur ou égal à 50 millions d'euros.

Il semblerait que les résultats de l'évaluation médico économique influent sur le niveau de prix net négocié, sans que l'on soit en mesure de vérifier cette hypothèse puisque les niveaux de prix net des médicaments demeurent des informations confidentielles.

02.3.1.3 *Des lettres ministérielles exigeantes*

Les lettres ministérielles fixent au président du CEPS des objectifs pour la négociation du prix des médicaments avec les entreprises pharmaceutiques. Elles sont inspirées de manière croissante par des objectifs de maîtrise du coût des médicaments et sont devenues plus exigeantes.

D'abord, les orientations ministérielles du 17 août 2016 marquent un tournant en fixant notamment les principes suivants :

- pour les médicaments sans ASMR (soit ASMR V), le prix doit être « **inférieur au prix du comparateur le moins cher** » afin de permettre de réaliser une économie dans le coût de traitement ;
- pour les médicaments avec une ASMR mineure (soit ASMR IV), qui couvrent un champ très large, l'indication concernée « **ne doit pas entraîner d'augmentation dans les dépenses de coût de traitement défini par rapport au coût net du comparateur le moins cher pour cette indication** », ce qui constitue un durcissement de l'appréciation.

Pour le CEPS, cela s'inscrit dans une doctrine récurrente selon laquelle « *le bénéfice de l'innovation pour l'entreprise consistera dans l'accroissement de ses parts de marché, sans qu'il y ait lieu d'y ajouter un avantage de prix* ».

Il est également demandé au CEPS de faire émerger des mécanismes de régulation conventionnelle ambitieux, fondés sur la régulation d'une pathologie et non d'une seule spécialité, c'est-à-dire que le prix d'équivalents thérapeutiques soit fixé au niveau de celui du générique ou biosimilaire afin de permettre le même niveau d'économies.

Cette lettre se focalise également sur l'enjeu récent de l'arrivée d'associations de traitement, qui doit systématiquement conduire à revoir le prix de ces traitements afin que le coût net de l'association n'excède celui de chaque molécule qu'à raison du bénéfice thérapeutique démontré. Sauf exception, la baisse du prix d'un produit doit entraîner celle du prix des produits comparables.

Enfin, il est proposé de clôturer les négociations qui ont duré au-delà d'un temps raisonnable par un constat d'échec.

Début 2019, à la suite du 8ème conseil stratégique des industries de santé (CSIS), une nouvelle lettre d'orientation est venue donner une plus large liberté d'interprétation, notamment en assouplissant les possibilités de choix de comparateurs par le CEPS pour les produits d'ASMR IV. Toutefois, elle précise que dans ce cas, la limite des prix est celle des médicaments avec ASMR de niveau III ou plus.

Elle a aussi demandé que la dimension industrielle soit bien prise en compte avec une priorité donnée à l'investissement et à l'export dans les négociations entre le CEPS et nos entreprises.

Figure 12 - Critères de fixation du prix du médicament



*En cas d'ASMR IV rendu par rapport à des médicaments ayant obtenu récemment une ASMR I à III et pour lesquels un avis médico économique de la CEESP est disponible (sans réserve majeure identifiée)

02.3.2 Une révision plus dynamique des prix des médicaments de la liste en sus

Le financement des innovations sur la liste en sus et l'évolution à fortiori contrainte des dépenses de la liste en sus passe par une gestion dynamique des prix. Au-delà même de leur fixation initiale, les prix ont donc vocation à évoluer dans le temps.

Le cycle des innovations et des tombées de brevet rythme le cycle économique des produits de santé et nourrit les discussions conventionnelles relatives aux évolutions des prix qui sont pour l'essentiel organisées par les accords-cadres. Une révision peut survenir lorsque les éléments qui avaient justifié le prix sont modifiés ou lorsque des données nouvelles apparaissent en France ou dans l'UE concernant l'évaluation ou les prix pratiqués⁵².

Par la suite, l'accord cadre de 2012 est venu intégrer l'évolution de l'évaluation médico économique et l'évolution des volumes vendus, des conditions d'utilisation en vie réelle aux motifs précédemment mentionnés. Ce même accord cadre a introduit également la transformation totale ou partielle des remises en baisses de prix.

Enfin l'arrivée d'un concurrent moins cher ou l'anticipation d'une perte de brevet peuvent amener le CEPS à vouloir mettre progressivement en cohérence les prix au sein d'une même classe pharmaco-thérapeutique afin de ne pas laisser subsister d'écart significatif de prix qui se traduirait par un avantage lors des appels d'offres hospitaliers.

02.3.2.1 *La création de cadre juridique*

Malgré ces règles édictées dans l'accord cadre, les révisions de prix ne revêtent pas un caractère systématique. Pour déboucher sur une révision effective des prix, les demandes formulées par le CEPS doivent dans tous les cas obtenir l'accord des entreprises concernées.

Dans quelques cas, les divergences entre les industriels et le comité sur le montant ou le calendrier de l'évolution des prix n'ont pas permis d'aboutir à un accord. Le CEPS n'a pas été en mesure d'asseoir ses propositions faute de base juridique adaptée. En effet, les articlesⁱ établissant cette base étaient incomplets et ne recouvraient pas toutes les possibilités ouvertes par l'accord-cadre.⁵³

L'article 98 de la LFSS pour 2017ⁱⁱ est venu combler cette faille majeure du dispositif légal de fixation des prix, en donnant un fondement législatif aux critères jusque-là utilisés par le CEPS.

Cet article a pour objectif d'énumérer de manière exhaustive les critères qui sont fondés à justifier une baisse du prix ou du tarif de responsabilité. Ces critères comprennent :

- L'ancienneté de la spécialité ou des médicaments à même visée thérapeutique ou la perte de brevet : il est important de noter que le texte fait référence, pour ces deux critères, à l'arrivée sur le marché d'un premier générique ou biosimilaire ;
- Le prix net ou le tarif net de la spécialité ou des médicaments à même visée thérapeutique ;
- Le prix d'achat de la spécialité ou des médicaments à même visée thérapeutique : cette rédaction fait référence aux remises accordées par les laboratoires aux hôpitaux ;
- Le coût net lorsque la spécialité concernée est utilisée concomitamment ou séquentiellement avec d'autres médicaments, notamment au regard du coût net des traitements à même visée thérapeutique ;
- Les montants remboursés, prévus ou constatés, de la spécialité ou des médicaments à même visée thérapeutique ;
- L'existence de prix ou de tarifs inférieurs, déduction faite des différentes remises ou taxes en vigueur, dans d'autres pays européens présentant une taille totale de marché comparable et dont la liste fixée par décret comprend l'Allemagne, l'Espagne, l'Italie et le Royaume-Uni.⁵⁴ Ce sont les mêmes qui sont retenus dans le cadre de la garantie de prix européen.

Le législateur a donc souhaité définir les critères pouvant donner lieu à des baisses de prix dans un cadre conventionnel ou à défaut par décision unilatérale.

Cependant le but de cet article est bien de sécuriser les pratiques du CEPS et absolument pas à remettre en cause la politique conventionnelle et, en particulier, il préserve le rôle de l'accord-cadre conclu avec les industriels.ⁱⁱⁱ

02.3.2.2 *Des baisses de prix plus fréquentes*

Dans le cadre des PLFSS et pour le respect de l'objectif national de dépenses d'assurance maladie (ONDAM), les pouvoirs publics déterminent des montants d'économies au titre du médicament

ⁱ Articles L162-16-4, L162-16-5 et L162-16-6 du Code de la Sécurité Sociale

ⁱⁱ Introduit à l'article L.162-16-4 du Code de la Sécurité Sociale

ⁱⁱⁱ Déclaration de la secrétaire d'Etat auprès de la Ministre de la Santé Ségolène Neuville Lors de l'examen de cet article en séance publique en nouvelle lecture à l'Assemblée nationale le 29 novembre 2016.

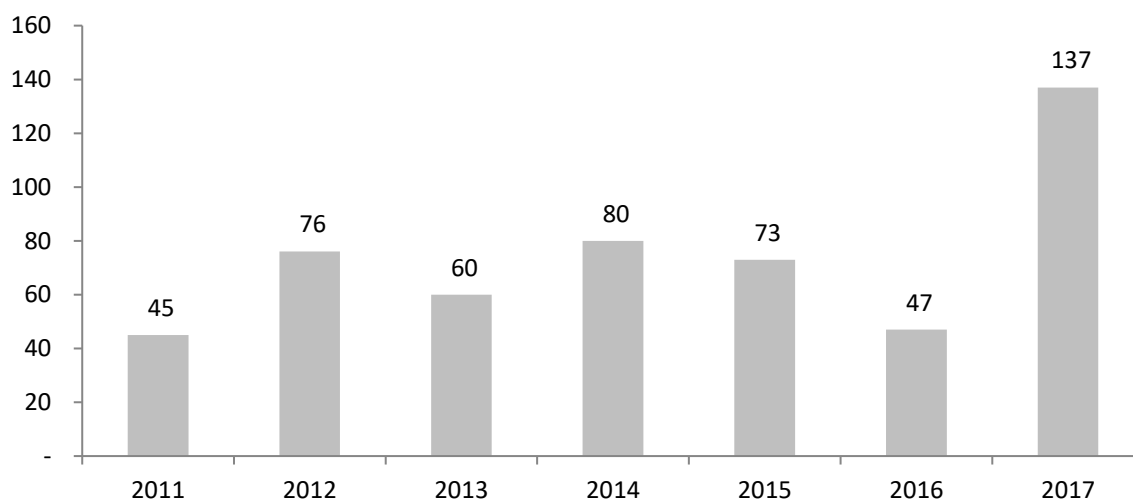
qui peuvent prendre de multiples formes : maîtrise médicalisée des prescriptions, développement de la diffusion des génériques, déremboursements, baisses de tarifs. Ainsi, ils assignent au CEPS des objectifs annuels d'économies sous forme de baisses de prix.

Selon les données des différents projets de loi de financement, les objectifs d'économies sur les médicaments ont crû significativement depuis 2011 afin de permettre le respect d'un ONDAM progressivement resserré. Alors que ce montant représentait 1,375 Md€ en 2012, il s'élève à 2,080 Md€ en 2017.

Les objectifs d'économies au titre de baisse de prix demandées par le CEPS sont croissants, un focus grandissant a été porté sur la liste en sus avec l'apparition d'objectifs spécifiques d'économies à partir de 2014 (90M€ puis 105 M€, 205 M€, 260 M€, respectivement en 2015, 2016 et 2017).

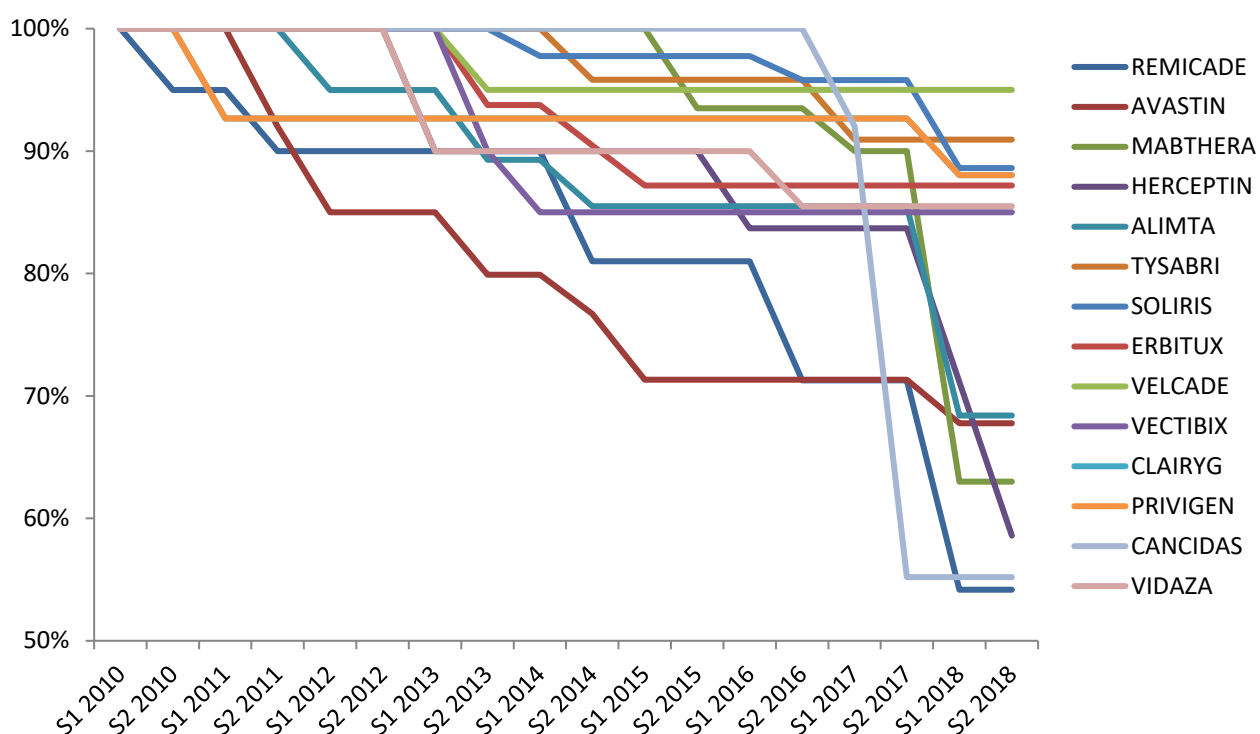
Les économies réalisées par le CEPS au titre de baisses de prix ont apporté une contribution substantielle et croissante à la réalisation de ces objectifs.

Tableau 12 - Montants des économies réalisées sur les médicaments de la liste en sus (en millions d'euros)⁵⁵



Une analyse de l'évolution du prix depuis 2010 des 14 spécialités ayant un chiffre d'affaires supérieur à 50 M€ en 2012 a montré que l'ensemble de ces spécialités avaient été concernés par des baisses de prix, dont certaines dans une ampleur conséquente puisqu'elles ont perdu plus de 30% de leur valeur en 2010.

Tableau 13 - Evolution du prix de 2010 à 2018 des 14 spécialités ayant un CA > 50 M€ en 2012ⁱ



Le CEPS dispose de différents leviers pour faire baisser les dépenses des produits de santé. Le premier concerne la perte de brevet et l'arrivée des produits génériques (ou de biosimilaires).

Afin de bénéficier des économies résultant de la perte de brevet, le CEPS a pour doctrine de tarifier le médicament générique avec une décote de 40% par rapport au tarif du princeps et de demander une baisse équivalente à celui-ci⁵⁵.

Cette égalité des tarifs de responsabilité pour les médicaments comparables permet aux exploitants de génériques (et de biosimilaires) de répondre aux appels d'offre de façon égalitaire par rapport aux exploitants des produits « de référence », compte tenu de la règle de récupération par l'hôpital de 50% de l'écart entre le prix obtenu après appel d'offres et le tarif fixé par le CEPS (mécanisme de l'EMI : écart médicament indemnisable).

Ces règles ont été appliquées lors des pertes de brevets de TRACLEER®, CANCELAS®, LEVACT® en 2017.

Une régulation des tarifs au fil de l'eau s'effectue ensuite par le suivi régulier des prix réels d'achat des médicaments hospitaliers et la prise en compte des EMI constatées après une période de mise en concurrence, comme indiqué dans les orientations ministérielles de 2016. Ainsi, REMICADE® a vu son tarif diminué une première fois de 12% en septembre 2016 puis de 24% en mars 2018, respectivement 22 mois et 40 mois après la commercialisation de ces biosimilaires.

ⁱ Selon l'historique de la liste en sus disponible sur le site de l'ATIH (<https://www.atih.sante.fr/unites-communes-de-dispensation-prises-en-charge-en-sus>)

Outre l'ancienneté du produit, il existe d'autres critères pour négocier des révisions de prix : par exemple lorsque des prix inférieurs chez les voisins européens sont repérés. Le CEPS assure un suivi des prix pratiqués en Allemagne, Italie, Royaume Uni et Espagne. Le CEPS peut répercuter en France les baisses de prix obtenues dans les autres pays, notamment pour les médicaments d'ASMR I II ou III, à l'expiration de la garantie de cinq ans.

Cette révision tarifaire peut également intervenir en raison de l'arrivée ou de la baisse d'un produit concurrent ou en raison des montants remboursés par l'assurance maladie. Il s'agit prioritairement de s'assurer que les dépenses engagées le sont dans les indications remboursables et que le bon usage du médicament est respecté.

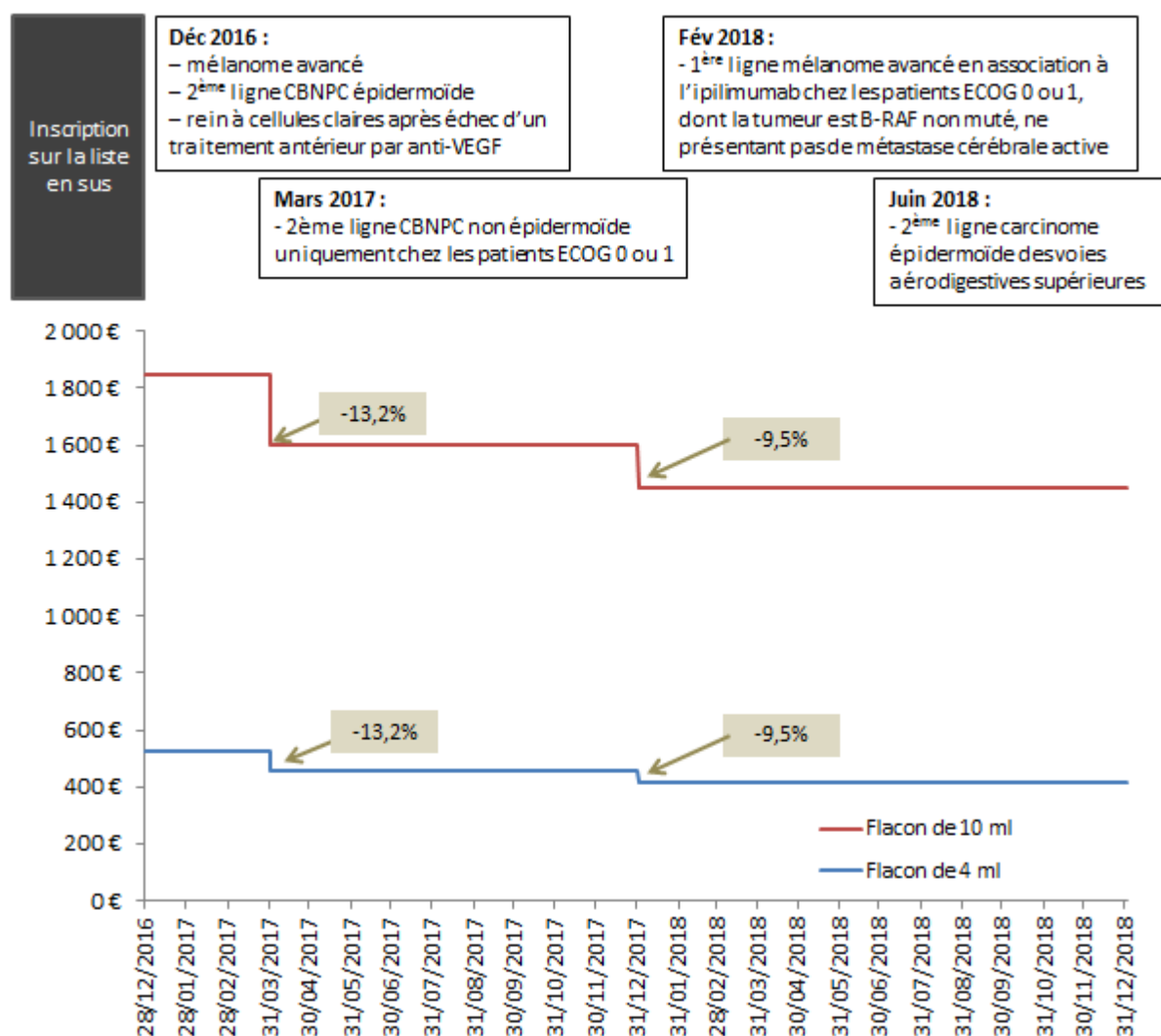
Enfin, les extensions d'indication par l'augmentation de la population-cible et donc d'un élargissement de leurs possibilités de prescription des médicaments par les médecins sont une opportunité de discuter d'une révision du prix, comme précisé dans l'accord cadre de décembre 2015, qui a été appuyé dans les orientations ministérielles de 2016.

Si par le passé, les pouvoirs publics estimaient que dans la pratique, de nombreux médicaments faisant l'objet d'extensions d'indication voyaient leur inscription reconduite sans révision de prix.

L'exemple récent d'OPDIVO® (nivolumab) semble marquer un changement dans les pratiques du CEPS. En effet, depuis son lancement officiel en décembre 2016, OPDIVO® a eu deux baisses de prix :

- Une première en avril 2017, qui peut être associée à la négociation de prix ayant eu lieu lors de l'inscription sur la liste en sus de l'indication en 2^{ème} ligne du cancer bronchique non à petites cellules,
- Une deuxième en janvier 2018, qui peut être associée à la négociation du prix ayant eu lieu lors de l'inscription sur la liste en sus de l'indication du mélanome avancé en association à l'ipilimumab chez les patients B-RAF non mutés.

Figure 13 - Evolution du tarif de responsabilité d'OPDIVO® en lien avec l'inscription de ses extensions d'indication



CBNPC : Cancer Bronchique Non à Petites Cellules ; ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group
 VEGF : Vascular endothelial growth factor

L'ensemble de ces critères conduisant à une révision des prix nécessaire à la gestion des dépenses de la liste en sus sont désormais inscrit dans un article de loi renforçant ainsi la position en négociation du CEPS.

02.3.2.3 Des prix français parmi les plus bas d'Europe

Afin de comparer les prix des médicaments remboursés à fort chiffre d'affaire en France à l'hôpital à ceux des quatre grands pays comparateurs (Allemagne, Royaume-Uni, Espagne, Italie), une analyse a été conduite dans le cadre de cette thèse sur les prix des unités des molécules plus de 40 M€ de CA en France à l'hôpital en 2017. Les produits hospitaliers retenus représentent 34% des achats hospitaliers totaux (liste en sus, GHS, rétrocédables y compris sous ATU) et représentent 80% du marché de la « liste en sus ».

Les prix comparés dans les études sont des prix liste faciaux hors taxes, issus de la base IHS.

Tableau 14 - Ration des prix européens des spécialités inscrits sur la liste en sus de plus de 40 M€ de chiffre d'affaires en France (indice France = 1)ⁱ

	France	Allemagne	Italie	Espagne	Royaume Uni
OPDIVO®	1,00	1,38	1,30	1,38	1,20
AVASTIN®	1,00	1,55	1,23	1,45	1,16
HERCEPTIN®	1,00	1,94	1,65	1,71	1,32
MABTHERA®	1,00	1,97	1,51	1,49	1,19
SOLIRIS®	1,00	1,20	1,05	1,13	0,90
REMICADE®	1,00	2,00	1,77	1,85	1,63
PRIVIGEN®	1,00	1,97	1,27	1,03	1,54
PERJETA®	1,00	0,82	1,01	1,06	0,95
ALIMTA®	1,00	2,72	1,76	1,62	1,22
VELCADE®	1,00	1,24	1,12	1,07	0,83
ERBITUX®	1,00	1,10	0,86	0,92	0,96
TYSABRI®	1,00	1,18	0,99	1,00	0,78
VIDAZA®	1,00	1,21	1,06	1,17	1,20
KEYTRUDA®	1,00	0,99	1,30	1,36	1,13
KADCYLA®	1,00	0,90	1,02	1,13	1,03
INFLECTRA®	1,00	1,92	1,33	1,51	1,47
MYOZYME®	1,00	1,15	1,05	1,11	0,85
CANCIDAS®	1,00	1,97	1,65	1,85	1,53
JEVTANA®	1,00	0,78*	0,97	1,00	0,89
VECTIBIX®	1,00	1,36	1,05	0,99	1,17

*Le prix de JEVTANA® en Allemagne a baissé de 24% en janvier 2018

Taux de change utilisé 1,327 euros = 1 livre anglaise

Les résultats montrent que le prix Français est dans 13 sur 20 cas (65% des produits) le prix le plus bas européen et pour 16 cas sur 20 (80% des produits) inférieur à la moyenne des 4 pays.

Cette étude n'a pas pris en compte les taxes sur le chiffre d'affaires présentes dans certains pays qui peuvent être assimilées à des remises obligatoires (7% en Allemagne). Cependant même en les prenant en compte le sens des résultats n'en serait pas affecté.

L'étude ne prend pas en compte les remises spécifiques aux produits qui existent dans chacun de ces pays (ces données étant confidentielles). Cependant, la France perçoit également de remises parfois conséquentes sur une bonne partie de ces produits.

Cette analyse montre que la politique de régulation de prix mise en place par le CEPS est efficace, conduit à des prix en France parmi les plus bas en Europe, en plus de conduire à des économies permettant le respect du taux d'évolution de l'ONDAM, adopté en LFSS.

ⁱ Analyse réalisée sur la base des dates de remboursement obtenues dans les pays européens sur le site IHS Markit

02.3.3 Un encadrement renforcé de la dépense via l'intégration de la liste en sus dans une régulation macroéconomique

Au-delà des orientations visant à faire baisser leur prix, les pouvoirs publics ont mis en place des mécanismes d'encadrement du montant même des dépenses, qui ont progressivement concernés les médicaments de la liste en sus.

Créé par la LFSS pour 1999, ce mécanismeⁱ, dit de « clause de sauvegarde », a pour objet de contenir l'évolution du chiffre d'affaires réalisé en France au titre de médicaments remboursés en prévoyant la mise en place d'une contribution obligatoire du secteur pharmaceutique en cas de dépassement d'un certain taux de croissance du chiffre d'affaires (au départ appelé taux « K ») fixé chaque année par la LFSS.

La contribution est déterminée par application d'un barème progressif, appliqué par tranche d'accroissement supérieure à K, à la part de chiffre d'affaires correspondant. Il permet ainsi de récupérer une partie du dépassement de chiffre d'affaires. Concrètement, le calcul s'effectue selon les modalités suivantes :

Taux d'accroissement du chiffre d'affaires de l'ensemble des entreprises redevables (T)	Taux de contribution exprimé en % de la part du chiffre d'affaires concernée
T > à K et ≤ à K + 0,5 point	50%
T > à K + 0,5 point et ≤ à K + 1 point	60%
T > à K + 1 point	70%

La répartition individuelle pour chaque laboratoire est déterminée, à concurrence de 50 %, au prorata du chiffre d'affaires des entreprises redevables et, pour les 50 % restant, au prorata de la progression du chiffre d'affaires de ces mêmes entreprisesⁱⁱ.

Pour les entreprises ayant signé une convention avec le CEPS, le versement de remises conventionnelles (également déclenché lorsque le taux K est dépassé) les exonère du versement de la contribution. Cette politique s'inscrit dans une logique de mutualisation, puisque le montant global des remises conventionnelles est globalement comparable aux ressources qui seraient obtenues par l'application du taux K. Elle agit aussi comme une incitation à la négociation de prix maîtrisés dans le cadre de la politique conventionnelle menée avec le CEPS.

Au départ, son objectif était de contenir l'évolution du chiffre d'affaires brut des spécialités remboursées en ville. Puis, il a été élargi aux médicaments rétrocédables en 2006, puis à l'ensemble de la liste en sus (à l'exception des médicaments orphelins) en 2010. Enfin, à compter de 2011, l'assiette de cette contribution a été élargie au chiffre d'affaires des médicaments orphelins réalisant un chiffre d'affaires annuel excédant 30 millions d'euros.

Les taux K de déclenchement de la clause de sauvegarde ville et hôpital ont été fixés à 1,4% pour

ⁱ Article L. 138-10 du Code de la Sécurité Sociale

ⁱⁱ Article L. 138-12 du Code de la Sécurité Sociale

2009, à 1% pour 2010, à 0,5% pour 2011 et 2012, à 0,4 % en 2013 et en 2014.

Ces taux ont été fixés en fonction des prévisions d'activité économique et de l'arrivée sur le marché des médicaments innovants générant un chiffre d'affaires élevé.

L'année 2015 a été marquée par le renforcement du dispositif, rendu nécessaire par l'augmentation de la dépense remboursable (en raison notamment de l'arrivée sur le marché de nouveaux traitements innovants de l'hépatite C) rendant probable le déclenchement de ce dispositif au cours des prochaines années.

Si les grands principes du mécanisme de clause de sauvegarde « K » sont conservés, la réforme porte essentiellement sur les points suivants :

- Unification des clauses de sauvegarde « K » ville et hôpital en une seule clause de sauvegarde « L »
- Elargissement de l'assiette aux médicaments bénéficiant d'une autorisation temporaire d'utilisation ou pris en charge au titre de la période post-ATU c'est-à-dire entre l'AMM et la parution au JO d'une décision de remboursement.
- Modification de l'assiette, afin notamment de tenir compte d'un CA net de remisesⁱ
- Création d'une contribution spécifique dite « W » pour les médicaments de l'hépatite C.

Par ailleurs, à partir de 2015, un rendement minimal à la clause de sauvegarde a été instauré en vertu duquel les remises conventionnelles ne sont exonératoires que sous réserve qu'elles atteignent un certain niveau. Ainsi, les entreprises ne seront collectivement exonérées de clause de sauvegarde que si la somme des remises versées par elles est supérieure à 80% du total du montant de contribution L dû au titre de l'année considéréeⁱⁱ. Lorsque ce montant collectif n'est pas atteint, l'entreprise peut être individuellement exonérée lorsque le montant de remises qu'elle verse est supérieur à 80% du montant de clause de sauvegarde dont elle est individuellement redevable.

Les conditions de déclenchement de la clause de sauvegarde ont été progressivement resserrées. Pour 2015 et 2016, le taux « L » a ainsi été fixé à un niveau négatif (-1 %). Ce taux est à relier à l'annonce ministérielle d'une stabilité de la dépense de médicaments.

Néanmoins, ce mécanisme assis sur le chiffre d'affaires hors taxes net des remises a eu des effets négatifs sur la prévisibilité du montant des remises et des économies.

Afin d'y intégrer un caractère incitatif du dispositif pour les industriels, il a été à nouveau modifié par la LFSS pour 2017 et il est désormais assis sur le chiffre d'affaires brut hors taxes.

Dans cette nouvelle version, la clause de sauvegarde n'est plus une contribution déterminée sur le chiffre d'affaires total réalisé à la ville et à l'hôpital, mais un mécanisme de régulation de la dépense pesant distinctement, d'une part les médicaments délivrés à la ville par les officines (taux Lv), et d'autre part ceux délivrés par les établissements de santé (Lh).

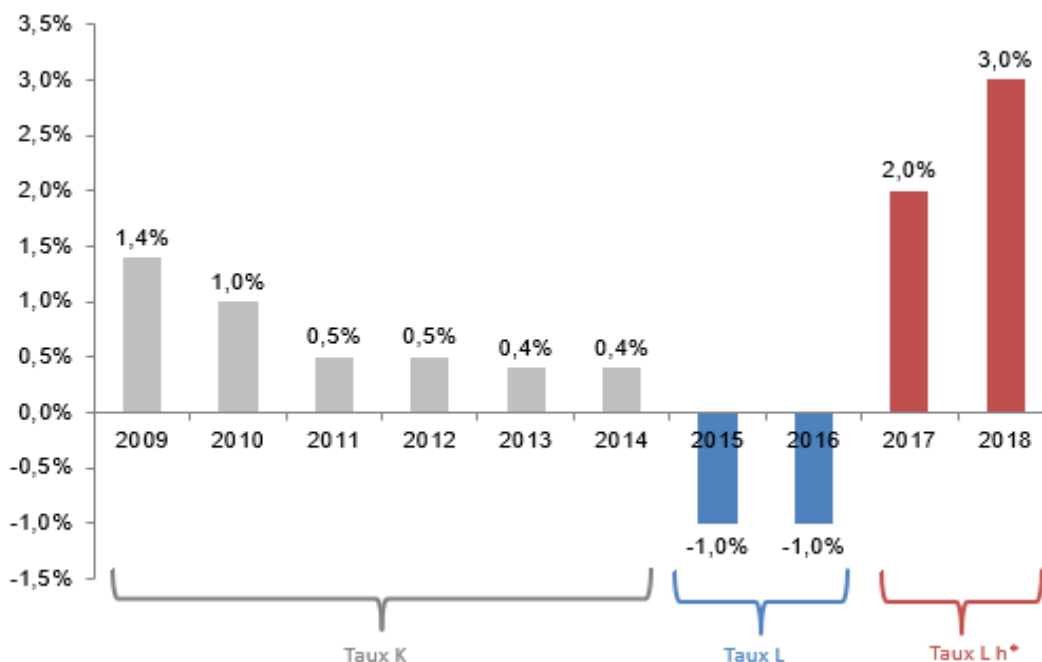
ⁱ Remises versées au titre du différentiel entre l'indemnité maximum déclarée pour les produits sous ATU et dans la période post-ATU et le prix du produit fixé par le CEPS (article L. 162-16-5-1 du CSS) et remises « produits » versées conventionnellement au CEPS (article L. 162-18 du CSS).

ⁱⁱ Article L. 138-10 alinéa 4 du CSS

Ainsi, il est fixé à nouveau à un niveau positif, à +2,0% en 2017 et +3,0% en 2018 à l'hôpital contre 0% en ville ces deux mêmes années.

L'impact de cette réforme est majeur en ce qu'il modifie profondément la répartition du poids de la contribution entre les industriels du médicament. Par le jeu combiné de la scission de la contribution et la fixation de taux de régulation distinct pour le marché de la ville et le marché de l'hôpital, cette réforme a pour conséquence de faire peser la plus grande partie du poids de cette contribution sur les entreprises exploitant principalement des produits à l'hôpital.

Tableau 15 - Historique des taux de croissance autorisé dans le cadre de la clause de sauvegarde



*En 2017 et 2018, les taux L v fixés étaient de 0%

Pour la première fois depuis 2008, le CEPS a activé la clause de sauvegarde au titre de 2015, de 2016 sur le L puis de 2017 sur le L h, ce qui a conduit les entreprises pharmaceutiques à verser respectivement 87,2 M€, 248,3 M€ et 60,6 M€ de remises exonératoires.

Le déclenchement de ces mécanismes illustre le caractère davantage contraignant que par le passé de la maîtrise par « enveloppe » des dépenses de médicaments.

3. LES EFFETS ET LES CONSEQUENCES DE CES MESURES

Ensuite, dans ce troisième chapitre, nous allons dresser un état des lieux de l'évolution des dépenses jusqu'à récemment et tentera d'objectiver et d'analyser les possibles conséquences de la régulation mise en place sur l'accès de l'innovation aux patients.

03.1 Des dépenses de la liste en sus mieux maîtrisées

La partie suivante vient décrire l'évolution des dépenses brutes des médicaments de la liste en sus de 2010 à 2017, en y précisant les facteurs d'évolution.

Les années 2010 ont vu émerger une régulation du chiffre d'affaires net de remises dont les composantes seront également détaillées.

03.1.1 Une croissance ralentie portée notamment par l'arrivée de nouvelles innovations

03.1.1.1 *L'évolution du chiffre d'affaire brut*

A partir de 2011, la croissance des dépenses des médicaments de la liste en sus se ralentit. Entre 2010 et 2017, le chiffre d'affaires de la liste en sus a bondi de 34% pour atteindre 3,4 milliards d'euros. L'évolution a été généralement de l'ordre de 5% par an.

Ainsi, la liste en sus reste dynamique, mais d'une façon moins importante qu'observé précédemment où des taux de croissance supérieurs à 10% étaient constatés.

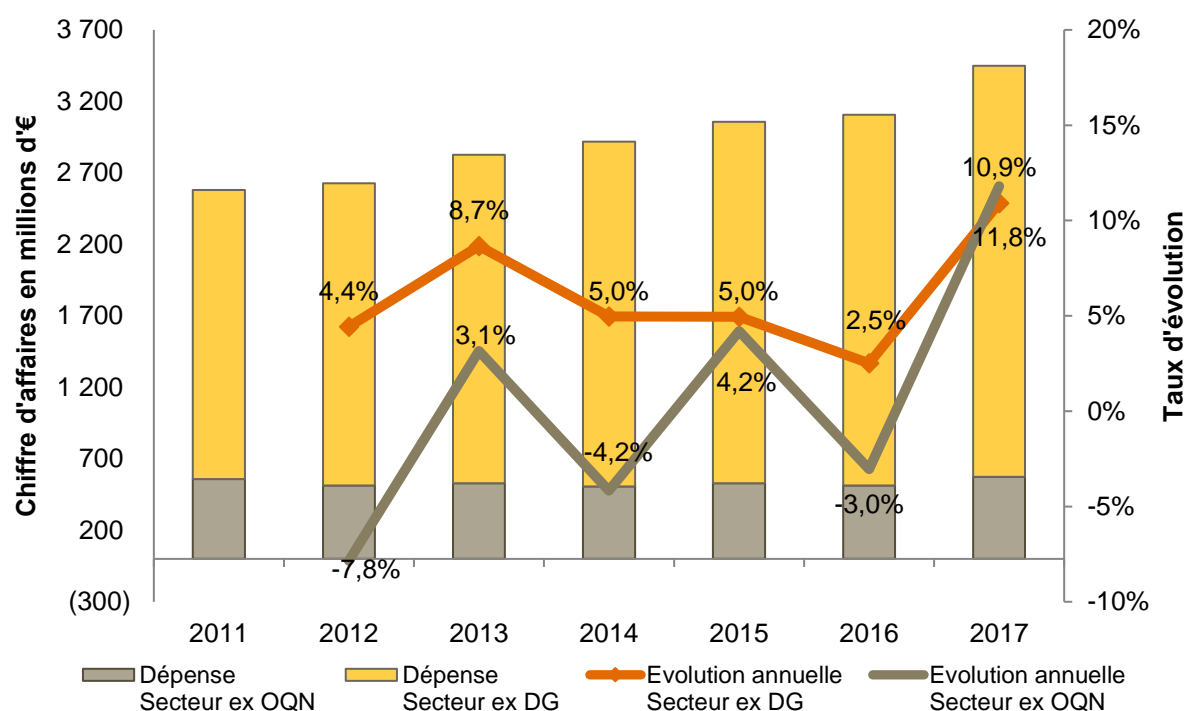
L'analyse plus fine par secteurs d'hospitalisation confirme que le secteur ex-DG évolue beaucoup plus rapidement que le secteur ex-OQN : des taux de croissance négatifs ont été constatés en 2012, 2014 et 2016.

Néanmoins, l'année 2017 est caractérisée par des taux de croissance autour de 11% dans ces deux secteurs.

Cette dynamique de dépenses est beaucoup plus importante que celle des spécialités pharmaceutiques vendues en ville qui sont relativement stables et constitue le facteur principal d'explication de l'évolution du chiffre d'affaires de l'industrie pharmaceutique dans les établissements de santé comparé aux médicaments de rétrocession ou ceux financés en intra GHS uniquement.

Si le poids des médicaments de la liste en sus sur les achats de médicaments hospitaliers reste stable autour de 45%, le poids de la liste en sus sur les achats totaux hospitaliers est variable. En 2015, elle ne représente qu'une faible part des achats des centres hospitaliers spécialisés (7%) mais constitue 23% des achats de l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP), 11 % de ceux des CHU et 15 % des CH.⁵⁶

Figure 14 - Evolution des dépenses de médicaments de la liste en sus de 2011 à 2017⁵⁷



Le marché de la liste en sus conserve sa caractéristique d'être un marché très concentré, néanmoins on observe une diminution de la part de marché détenue par les 10 premiers et les 20 premiers produits : celles-ci sont passées respectivement de 65% à 57% et de 82% à 78% entre 2011 et 2017.

En revanche, la répartition par classe thérapeutique reste similaire. En 2017, la DREES indique que ces dépenses se concentrent principalement sur six classes thérapeutiques, les deux premières concentrant 80 % des dépenses : antinéoplasiques (anticancéreux : 60 %, en forte hausse en 2017), immunosuppresseurs (maladies auto-immunes : 20 %), sérums immunisants et immunoglobulines (8 %), produits liés au tractus digestif et au métabolisme (5 %), antihémorragiques (4 %), antimycotiques (3 %).⁵⁸

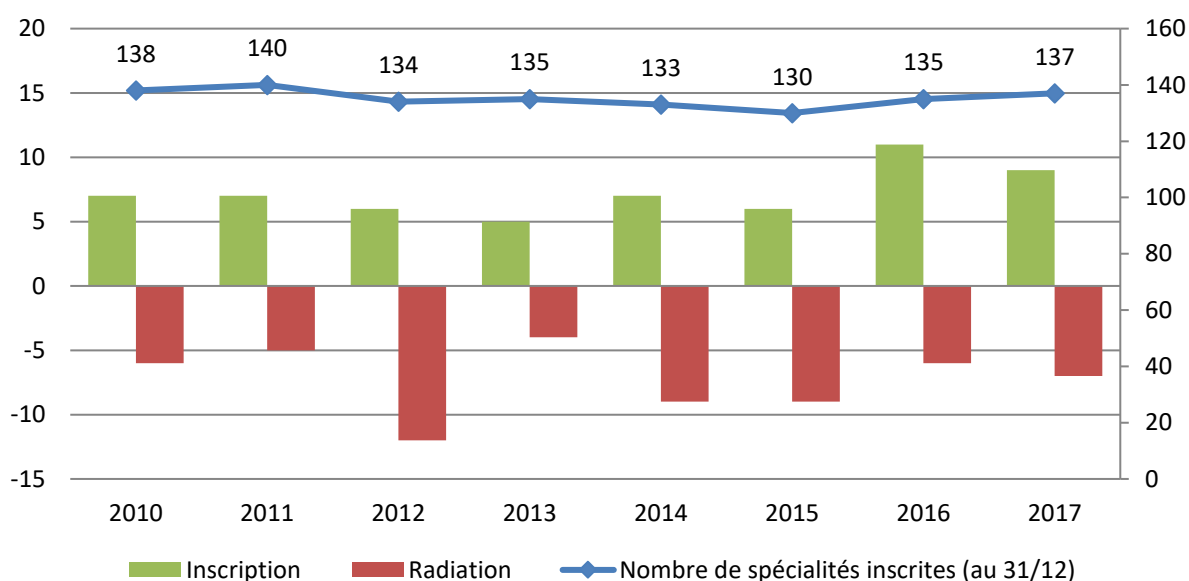
03.1.1.2 Les facteurs d'évolution de ces dépenses

En premier lieu, l'évolution de la dépense globale est à mettre en parallèle avec le nombre de spécialités inscrites sur la liste en sus : à fin décembre 2017, 137 spécialités bénéficient du dispositif de la liste en sus. Ce chiffre est resté stable depuis 2009. Le rythme annuel d'inscription de 7 à 8 produits a été compensé par les vagues de radiation successives entre 2010 et 2017.

Depuis 2010, les classes ATC qui ont fait l'objet d'un nombre d'inscription le plus élevé sont les anticancéreux (16), les immunosuppresseurs (12) et les antihémorragiques (9).

En parallèle, les pouvoirs publics ont entrepris un travail de toilettage régulier des spécialités de la liste en sus au regard des recommandations en vigueur.

Figure 15 - Evolution de la liste en sus de 2010 à 2017ⁱ



De 2010 à 2013, les radiations qui sont intervenues ont été essentiellement motivées par des baisses de prix importantes consécutives à la « générfication » de certains anticancéreux. Ces radiations, dont les plus notables ont concerné des médicaments tels que TAXOL[®], ELOXATINE[®] radiés en 2010, GEMZAR[®] et CAMPTO[®] radiés en 2011, TAXOTERE[®], radié en 2012, et enfin HYCAMTIN[®] radié en 2013 ont eu des conséquences importantes sur la dépense totale de la liste en sus, en raison de l'importance des volumes consommés. Les montants associés à ces produits l'année précédant leur radiation représentaient 63 millions, 83 millions, 120 millions et 13 millions respectivement.⁵⁹

La radiation des spécialités à base d'agents stimulants de l'érythropoïèse (ASE) en 2014 a eu également un impact positif sur les dépenses de la liste en sus puisque celles-ci représentaient près de 100 millions d'euros l'année précédant leur radiation.

Aussi, la mise en place des radiations partielles a eu un impact favorable sur l'évolution des dépenses, notamment concernant AVASTIN[®], un des premiers produits de la liste en termes de dépenses pour lequel sa radiation partielle en 2016 dans la prise en charge du cancer du sein métastatique HER2-/ER+ en première ligne a permis de baisser de façon importante (16%) ses dépenses en 2017.

A fin 2017, la liste est composée majoritairement d'anticancéreux (classe ATC2 L01), de facteurs de la coagulation (classe ATC B02), d'immunosuppresseurs en traitement de maladies inflammatoires (classe ATC L04) et d'immunoglobulines humaines (classe ATC J06) utilisées dans le traitement de maladies rares ou de déficit immunitaire.

Le ralentissement de la croissance des dépenses de la liste en sus est à mettre en regard de l'arrivée de nouveaux produits sur la liste. Si le rythme des inscriptions est soutenu, en

ⁱ Selon l'historique de la liste en sus disponible sur le site de l'ATIH (<https://www.atih.sante.fr/unites-communes-de-dispensation-prises-en-charge-en-sus>)

revanche, il apparait que celles-ci sont moins bien valorisées par la Commission de la Transparence en lien avec le durcissement de l'évaluation. De 2010 à 2017, concernant les primo inscription de spécialités, on observe une disparition des ASMR I, une quasi disparition des ASMR II (2 contre 10 de 2006 à 2009), deux fois moins d'ASMR III (11 contre 9 de 2006 à 2009).

Figure 16 - Nombre de spécialités inscrites sur la liste en sus par classe thérapeutique de niveau 2 (au 31 décembre 2017)ⁱ

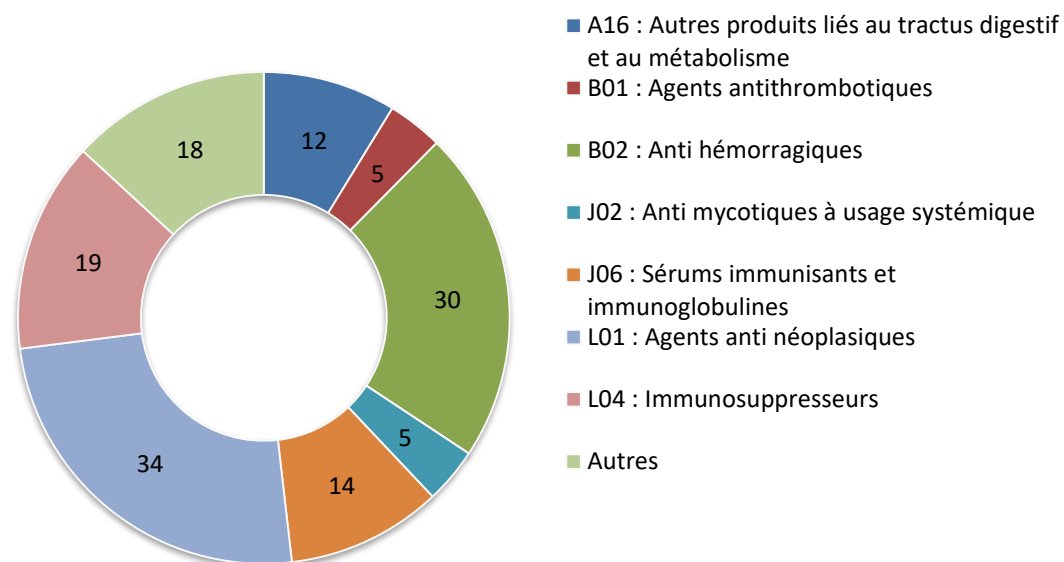
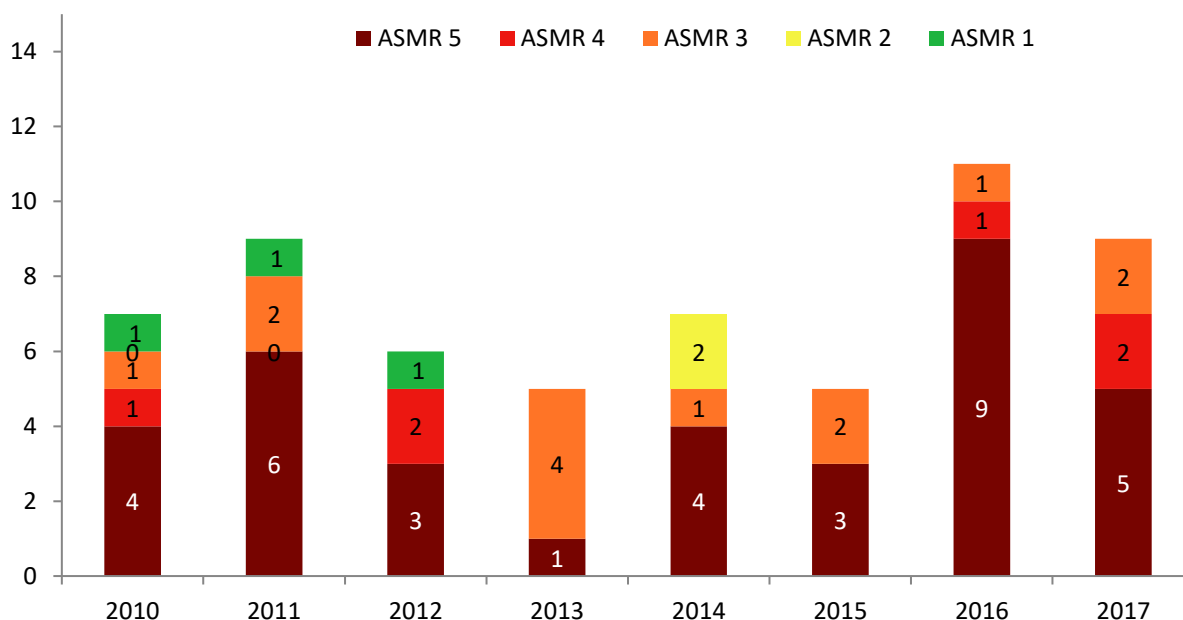


Figure 17 - Répartition des niveaux d'ASMR octroyés par la Commission de la Transparence pour les spécialités inscrites sur la liste en sus en primo indication



*les ASMR V comprennent l'inscription de deux biosimilaires en 2014, deux en 2016 et trois en 2017

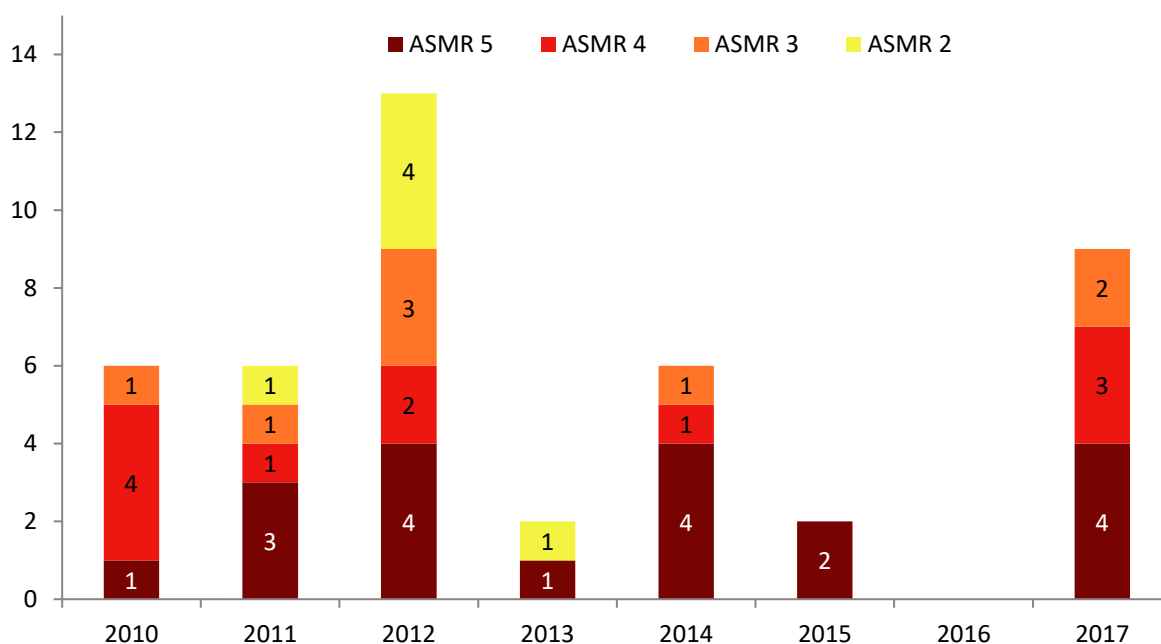
ⁱ Selon l'historique de la liste en sus disponible sur le site de l'ATIH (<https://www.atih.sante.fr/unites-communes-de-dispensation-prises-en-charge-en-sus>)

L'évolution de la critériologie d'entrée sur la liste en sus conduit également à une limitation de l'inscription de produits d'ASMR IV ou V puisqu'un comparateur cliniquement pertinent dans l'indication doit être inscrit au préalable sur la liste pour permettre leur inscription.

De façon similaire, un ralentissement de la dynamique d'inscription des extensions d'indications sur la liste en sus est observé, dû notamment à l'automatisation instaurée en 2014 pour leur inscription de leur évaluation au regard des critères en vigueur.

De 2010 à 2017, le nombre d'ASMR II octroyé a été divisé par 4 et le nombre d'ASMR IV réduit de moitié par rapport à la période de 2006 à 2009 (6 ASMR II et 8 ASMR III).

Figure 18 - Répartition des niveaux d'ASMR octroyés par la Commission de la Transparence pour des extensions d'indications sur la liste en sus



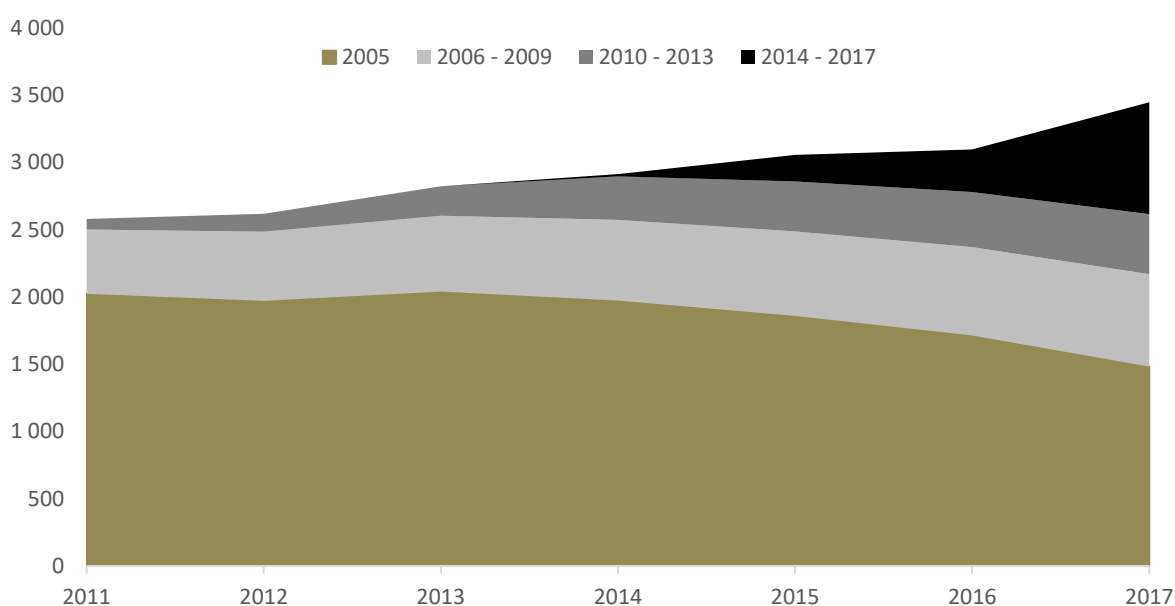
Cette croissance ralentie s'explique également par la diminution de la taille des populations cibles. De nombreux produits se destinent à traiter des populations cibles très limitées inférieures à 100 patients comme par exemple ADCETRIS® (brentuximab) dans le lymphome anaplasique à grandes cellules systémique (LAGCs) récidivant ou réfractaire (40 à 70 patients par an), BLINCYTO® (blinatumomab) dans la leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à précurseurs B avec chromosome Philadelphie négatif en rechute ou réfractaire (100 à 150 cas par an) ou encore DELTYBA® (delamanide) et SIRTURO® (bédaquiline) destiné à traiter des formes multirésistantes de tuberculose 45 patients par an.

L'analyse de l'évolution des dépenses de la liste selon l'ancienneté d'inscription confirme que la part des produits originels s'érode sous l'effet de la régulation des prix de la liste en sus : alors qu'ils représentaient 78% des dépenses, leur part est de 43% en 2017. L'application des radiations partielles en 2016 par indication pour un même produit a permis de contenir la dépense : en effet, le niveau de dépenses d'AVASTIN® a diminué de 75 millions d'euros entre 2014 et 2017 (soit une diminution de 20%).

Elle montre également une contribution importante des produits récents inscrits depuis 2014 qui représentent 24% des dépenses en 2017 porté notamment par une forte augmentation par l'arrivée d'OPDIVO® (anticancéreux) et dans une moindre mesure par celle de KEYTRUDA® (anticancéreux), ELOCTA® (antihémorragique) et ENTYVIO® (immunosuppresseur).

Avec une dépense atteignant les 120 millions d'euros, PERJETA® (antinéoplasique) devient le septième poste de dépense le plus important et ne cesse de monter en charge depuis son arrivée sur la liste en décembre 2013.

Figure 19 - Répartition des dépenses de médicaments de la liste en sus selon leur ancienneté⁵⁷



En conclusion, en raison d'une diminution du nombre de nouveaux produits d'ASMR I, II ou III, de l'impact de la régulation du périmètre suite aux recommandations méthodologiques d'inscription sur la liste et enfin du maintien d'un rythme de baisse des tarifs de responsabilité, la croissance des dépenses de la liste en sus se situe autour de 5% par an, bien en dessous des taux de plus de 10% observés lors des premières années d'existence de la liste en sus.

03.1.2 Un chiffre d'affaire net, à priori, bien maîtrisé

Si l'évolution des montants facturés, soit des dépenses brutes, des médicaments de la liste en sus montre un ralentissement de la croissance de ces dépenses, il convient également de s'intéresser à l'évolution des dépenses nettes des reversements effectués par l'industrie pharmaceutique à l'assurance maladie via l'URSSAF.

03.1.2.1 *Des montants de remises croissants payés par l'industrie pharmaceutique*

Les entreprises peuvent être redevables de remises au titre des clauses, spécifiques à certains de leurs produits, prévues à l'article L.162-18 du Code de la Sécurité Sociale (clauses

de CTJ, de posologie ou de volume) ou alors de remises provenant de la clause de sauvegarde.

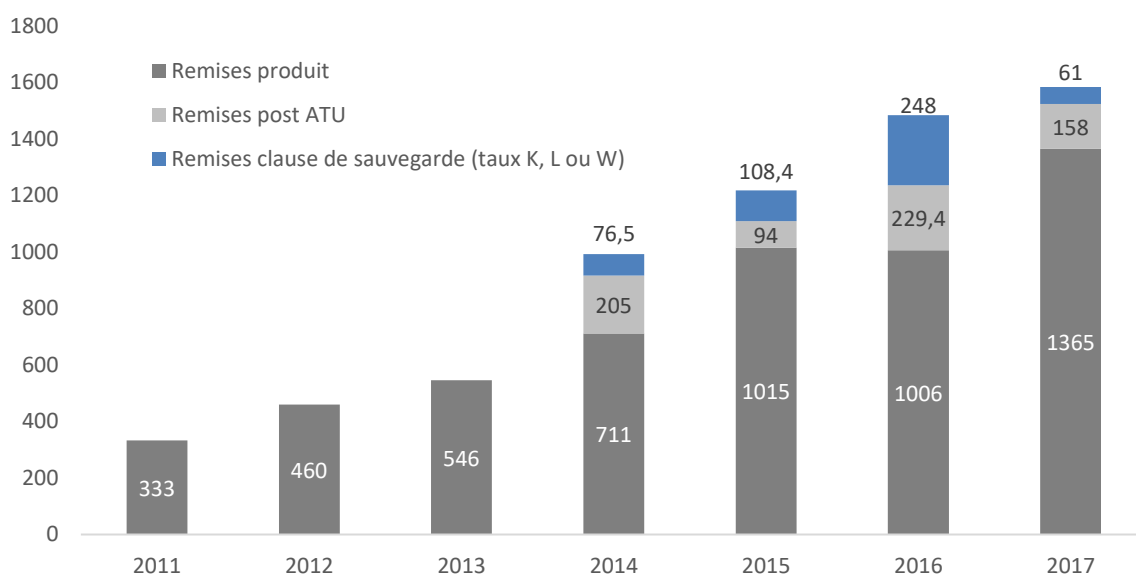
Au total, les versements de l'industrie pharmaceutique provenant de médicaments relevant du marché dit régulé, c'est à dire administré par le CEPS, ont été multipliés par 5 entre 2011 et 2017, de près de 300 millions d'euros en 2011 à plus de 1,5 milliards en 2017.

La majeure partie de ces versements provient des remises produits dont la hausse observée s'explique par des remises sur des nouveaux contrats qui n'existaient pas auparavant.

Ces remises constituent principalement des remises dites « à la première boîte » ou des remises provenant de clause prix volume.

Une véritable décorrélation entre le prix facial publié au JO et le prix net de remises apparaît depuis le début des années 2010. La lettre d'orientation ministérielle de 2016 est même venue autoriser cette pratique du CEPS en qualifiant le prix net de remises comme l'enjeu financier centrale et la cible principale des négociations de prix.

Figure 20 - Montant de remises bruts payés de 2011 à 2017⁵⁵



La régulation macro-économique via la clause de sauvegarde a également produit du rendement en termes de gestion de dépenses. En 2015 et en 2016, le taux d'évolution du chiffre d'affaires pour les médicaments en ville et à l'hôpital, net des remises produits, avait été supérieur au taux L de -1% voté en LFSS, conduisant au versement d'une contribution L pour ces deux années de respectivement 108 et 248 millions d'euros.

En 2017, le taux de croissance du chiffre d'affaires brut dans le champ de la contribution L h a dépassé 2 %, impliquant le versement d'une contribution par les laboratoires à hauteur de 61 millions d'euros.

S'il n'est pas possible de déterminer la part qui provient des médicaments de la liste en sus dans ces remises, nous pouvons raisonnablement penser que cette tendance à l'augmentation des remises observée sur l'ensemble du marché régulé se retrouve également sur les médicaments de la liste en sus.

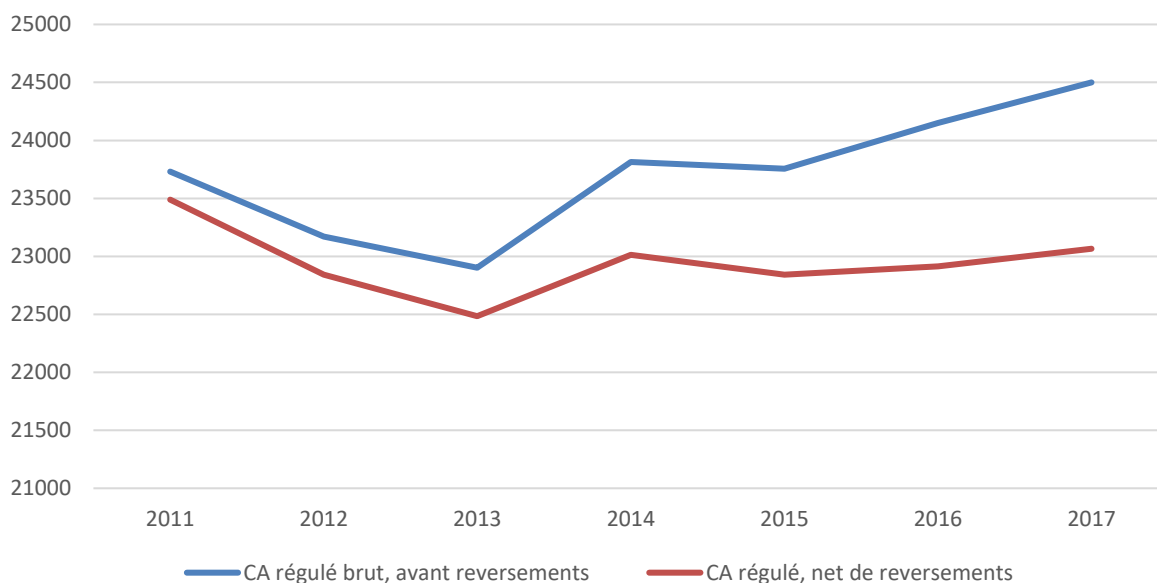
03.1.2.2 Une stabilité dans le CA net des médicaments

Cette régulation financière dite de fin d'année a des conséquences sur le chiffre d'affaires net de reversement des médicaments régulés qui inclut ceux de la liste en sus.

L'analyse de l'évolution du chiffre d'affaires net des médicaments régulés permet de constater que le niveau atteint en 2017 est plus bas que celui de 2011, avec une stabilité observée depuis 2014.

Malgré l'évolution démographique avec une population vieillissante et donc davantage consommatrice de médicaments mais aussi la mise à disposition d'innovations majeures dans le début des années 2010 que ce soit dans l'hépatite C ou avec les immunothérapies dans le cancer, les dépenses consacrées aux médicaments par l'assurance maladie sont restées stables depuis 2011.

Figure 21 - Evolution du chiffre d'affaire des médicaments régulé (ville, liste en sus, rétrocession et ATU/Post ATU) avant et après reversements



à partir des rapports annuels du CEPS

Ainsi, la régulation réalisée par les baisses de prix, les remises produits ou même la clause de sauvegarde a été extrêmement dure sur l'ensemble du marché pharmaceutique régulé. Même si un pilotage objectif des dépenses de la liste en sus n'est pas possible puisque les remises accordées au CEPS pour les produits inscrits sur la liste en sus ne sont pas recredités aux dépenses générales, il est fort probable que cette régulation a eu un impact d'amplitude équivalente sur les dépenses de la liste en sus.

03.1.2.3 *Un changement dans le mode de calcul de la clause de sauvegarde*

Du fait de son financement par la sécurité sociale, le secteur de la santé fait l'objet d'une régulation très importante. Tout au long de l'année, de nouveaux médicaments arrivent sur le marché, les prix des médicaments plus anciens sont renégociés et des actions sont menées pour renforcer la pertinence des prescriptions. Mais toutes ces actions ne peuvent pas suffire à assurer, qu'à la fin de l'année, les remboursements de médicaments restent soutenables pour l'assurance maladie.

C'est pour cela que la clause de sauvegarde existe : elle permet de récupérer une partie de la progression du chiffre d'affaires. Toutefois, ce dispositif a changé de fonctionnement à de multiples reprises dans les années 2010, réduisant la prévisibilité d'un point de vue industriel. Il était extrêmement complexe dans son mode de calcul avec notamment une exemption pour les médicaments orphelins de 30 millions d'euros, un mode de répartition par laboratoire dépendant de leur CA et de leur croissance et une distinction selon le secteur de dépenses (ville ou hôpital).

En juillet 2018, lors du CSIS, le gouvernement a souhaité améliorer et simplifier le cadre du dispositif. La clause de sauvegarde a ainsi connu des évolutions qui ont été reprises lors de la LFSS pour 2019 parmi lesquelles :

- La constitution d'une assiette de chiffre d'affaires de l'ensemble des médicaments remboursables sans exception, net des remises produits versées au CEPS, afin de rendre plus cohérent par rapport à la finalité visée, la protection contre des dépenses de médicaments trop élevées premièrement ;
- Une répartition au prorata du seul chiffre d'affaires, rendant le système plus équitable ;
- Un décloisonnement avec une régulation d'ensemble sans distinction de la ville et l'hôpital au travers de la fixation d'un certain montant « M », de chiffre d'affaires, dépassé pour l'année considérée.

Pour l'année 2019, le montant « M » est fixé à 0,5%. Néanmoins, après avoir constaté que le chiffre d'affaire net sur le médicament avait connu une baisse plus importante qu'anticipée en 2018 suite à une sur exécution dans la réalisation des économies par baisses de prix et pour ne pas pénaliser l'innovation en France, le Gouvernement a décidé de relever ce taux de 0,5% à 1%.

Enfin, pour améliorer encore la prévisibilité et la stabilité de la régulation, les paramètres tels qu'ils sont anticipés de la clause de sauvegarde seront annoncés sur plusieurs années à l'avance.

Cette évolution témoigne d'une volonté des pouvoirs publics que le secteur économique du médicament puisse bénéficier de règles plus prévisibles, plus simples et plus transparentes, tout au long de la vie des produits. Ce changement vient encore renforcer le fait que la

régulation des dépenses de médicaments se fait désormais sur les dépenses nettes de reversements.

03.2 Un retard ou un non accès à l'innovation pour les patients français

La France fait figure de modèle en termes d'accès des patients aux molécules innovantes grâce notamment au dispositif des Autorisations Temporaires d'Utilisation (ATU) qui permet l'accès précoce des patients à ces molécules en phase de développement clinique avant l'AMM dès lors qu'il n'existe pas d'alternatives thérapeutiques disponibles.

Néanmoins, les délais pour l'inscription au remboursement au titre de l'AMM s'avèrent être excessivement longs en France et particulièrement pour les médicaments destinés à être financés en sus des GHS. Cela est notamment dû à la multiplicité des démarches à effectuer pour un laboratoire jusqu'à la prise en charge effective de son médicament.

L'évolution progressive de la critériologie d'inscription sur la liste en sus est venue également restreindre l'accès à la liste, augmentant le nombre de produits non-inscrits sur la liste en sus. Ces situations créent une hétérogénéité d'accès, voir un non accès aux innovations pour les patients français, ce qui est contradictoire avec les objectifs initiaux de la liste en sus.

Ces situations suscitent également le mécontentement des associations des patients mais aussi de la Commission de la Transparence.

03.2.1 Des délais excessifs d'accès au marché

Ce constat est d'autant plus vrai pour les médicaments destinés à être financés sur la liste en sus. En effet, ceux-ci nécessitent une étape supplémentaire par rapport aux autres médicaments, en vue de l'inscription sur la liste en sus.

03.2.1.1 Une procédure d'instruction pour l'inscription définie progressivement

Pour un accès rapide au marché, les procédures d'accès doivent être transparentes et permettre une certaine lisibilité aux acteurs externes. Il est aussi nécessaire de limiter les lourdeurs ou incohérences administratives empêchant le respect des enjeux sanitaires en ne permettant pas un accès optimal des patients aux traitements innovants.

A ce titre, les laboratoires pharmaceutiques ont souhaité voir émerger une procédure d'inscription des médicaments sur la liste en sus et apporter des améliorations au process.

Tout d'abord, des modalités de dépôt de la demande ont été mises en place. En effet, suite à l'arrêt dit « ECALTA® » rendu le 24 septembre 2010⁶⁰, le Conseil d'Etat a estimé que la consultation du Conseil de l'Hospitalisation (CH) était une condition nécessaire préalable à toute prise de décision et que celle-ci devait être prise dans un délai raisonnable, estimé à 2 mois par les juristes.

Cet arrêt instaure le droit pour tout laboratoire de solliciter une demande d'inscription sur la liste pour un de ces produits. Par la suite, un guichet unique, assuré par le secrétariat du CH, a été créé afin de pouvoir recevoir ces demandes dès l'avis définitif de la CT.

La DGOS s'est engagée à ce que le délai de réponse de l'administration n'excède pas 2 mois à compter de la date de la demande.

Cette amélioration de cette lisibilité s'est encore poursuivie avec la tenue d'un CSIS en juillet 2013 et se retrouve dans la mesure 16. Cela a débouché concrètement sur le développement d'un espace d'information dédiée à la gestion de la liste en sus sur le site du ministère permettant de connaître les ordres du jour et le calendrier des réunions du Conseil de l'Hospitalisation ainsi que sur la possibilité d'audition auprès du groupe technique d'instruction pour le laboratoire avant la tenue du CH.

Jusqu'en 2015, la procédure pour l'inscription sur la liste en sus comprenait deux étapes successives. Les produits étaient tout d'abord inscrits sur la liste en sus par un arrêté des ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale, pris après recommandation du CH et publié au JO, puis des tarifs de responsabilité étaient fixés par le CEPS et publiés au JO sous la forme d'un avis de prix.

Dans l'intervalle, les produits étaient intégralement pris en charge par l'assurance maladie de manière rétroactive au prix publié, ce qui mettait les établissements de santé dans une position inconfortable pour négocier les prix pendant cette période ne sachant pas quelles seraient les conclusions des négociations tarifaires et rallongeait ainsi les délais d'accès au traitement pour les patients, d'autant que le produit pouvant être commercialisé, les laboratoires n'avaient pas d'incitation à conclure la négociation tarifaire rapidement.

L'article 67 du LFSS 2015 a mis fin à cette situation en rendant concomitantes la publication de l'arrêté d'inscription sur la liste en sus et celle de la publication de l'avis fixant le tarif de responsabilité du produit et en prévoyant que la demande d'inscription auprès du ministre et le dépôt de prix auprès du CEPS seront effectués au même moment, et non plus successivement, par les entreprises.

Il propose également de privilégier les échanges conventionnels entre le CEPS et les laboratoires. Ces échanges conventionnels seront encadrés par la fixation de délais stricts pour les négociations aboutissant à la fixation du prix, soit dans un délai maximal de 180 jours après la réception de la demande d'inscription sur la liste en sus, lorsqu'elle émane des entreprises. A défaut d'accord conventionnel dans ce délai, il est prévu que le CEPS procède lui-même à la fixation dans un nouveau délai de 15 jours.

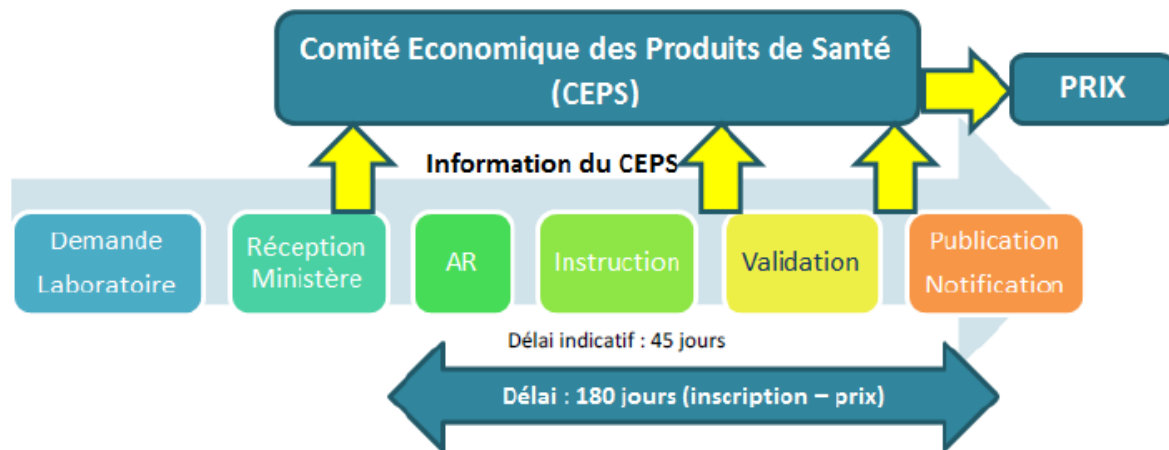
Ces 180 jours découlent du temps décrit dans la directive européenne dite de Transparence (directive 89/105/EEC) pour la prise de décision concernant le prix ou l'inclusion sur une liste de remboursement.

En 2015, dans un contexte de simplification des instances administratives de nature consultative, le CH a été supprimé à partir du 1^{er} juillet 2016 par décret.⁶¹

Cette suppression a été l'occasion pour les pouvoirs publics d'élaborer une procédure pour l'instruction des demandes d'inscription sur la liste en sus. Cette instruction se fait en 45

jours au regard des critères d'inscription du décret de mars 2016 par les représentants des 3 directions concernées au sein du ministère (DGOS, DSS, DGS), la CNAM et l'ATIH qui se réunissent environ tous les 15 jours.

Figure 22 - Procédure d'instruction d'inscription sur la liste en sus ⁶²



Durant la phase d'instruction de la demande, aucune information n'est communiquée au laboratoire. Le laboratoire est informé de la décision, soit par la publication au JO de l'arrêté d'inscription sur la liste en sus, soit par la notification d'un courrier de refus d'inscription motivé.

Les décisions portant refus d'inscription sur la liste en sus sont notifiées à l'entreprise avec la mention des motifs du refus ainsi que les voies et délais de recours qui leur sont applicables.

La lisibilité et la transparence des décisions se sont donc nettement améliorées depuis l'instauration de la liste en sus.

03.2.1.2 Les délais d'accès au marché observés

Pour les besoins de cette thèse, une étude des délais d'accès au marché des spécialités de la liste en sus a été conduite. Elle s'est appuyée sur la collecte des données et des dates des étapes de l'accès au marché (AMM, avis CT, agrément collectivités, inscription liste en sus, prix) concernant tous les médicaments inscrits sur la liste en sus entre le 1^{er} janvier 2015 et le 31 décembre 2018.

Cette étude a mis en évidence de fortes disparités dans les délais d'accès au marché.

En premier lieu, les délais entre l'AMM et l'avis CT ont été très variables sur cette période allant de 26 à 1 125 jours avec une moyenne de 517 jours en 2015, de 256 jours en 2016, de 196 jours en 2017 et de 217 en 2018 et près de 54% (24/44) des spécialités ayant un délai de plus de 180 jours. Néanmoins, il est difficile d'interpréter les raisons de ces délais puisque nous ne savons pas à quel moment a eu lieu le dépôt de la demande d'inscription de la part du laboratoire.

En deuxième lieu, les délais entre l'avis CT et la publication de tarif de responsabilité sont également très hétérogènes allant de 7 à 708 jours avec une moyenne de 215 jours en 2015, de 251 jours en 2016, 303 jours en 2017 et de 273 jours en 2018.

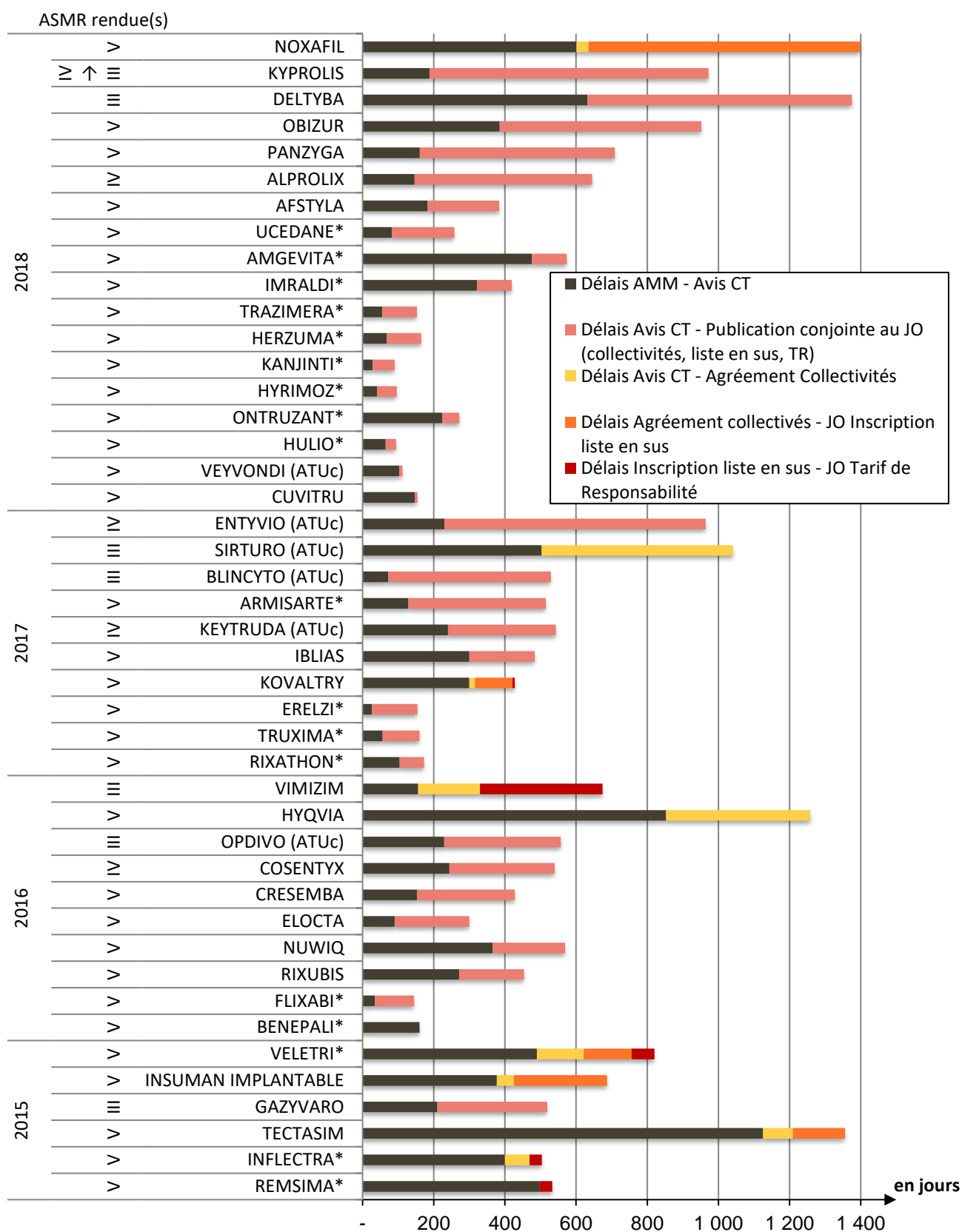
Près de 57% (25/44) des spécialités avaient un délai supérieur à 180 jours, dépassant ainsi le délai maximal établi lors de la LFSS 2015. Parmi les 19 spécialités ayant bénéficié d'un délai inférieur à 180 jours, 15 étaient des spécialités biosimilaires (ou hybrides), dont l'introduction sur le marché est facilitée puisque susceptibles d'entraîner des économies.

Il y a donc de grandes disparités dans les délais d'accès et nous avons recherché si d'autres facteurs étaient susceptibles d'expliquer les variations de délais constatés.

L'influence de l'octroi préalable d'une autorisation temporaire d'utilisation de cohorte (ATUc) a été analysée. Si l'octroi d'une ATUc a conduit à un délai plus court pour l'évaluation par la CT (230 vs 344 jours pour les spécialités sans ATUcⁱ), le délai entre l'avis de CT et la publication du prix a été similaire (395 vs 370 jours). Ainsi, l'octroi d'une ATU de cohorte au préalable n'explique pas l'hétérogénéité constatée dans les délais.

ⁱ Hors biosimilaires (ou hybrides)

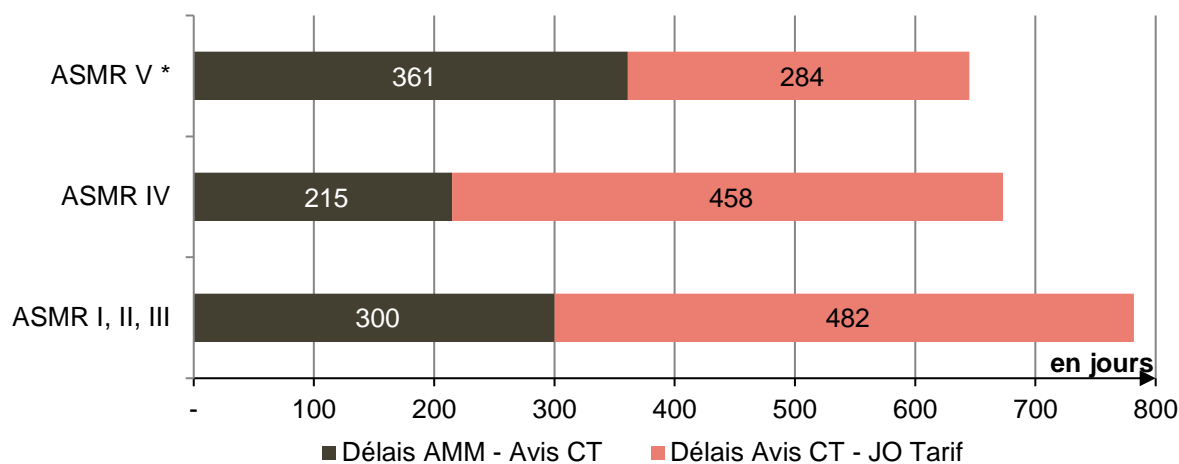
Tableau 16 - Délais d'accès des spécialités inscrites sur la liste en sus entre le 1^{er} janvier 2015 et le 31 décembre 2018



T2A : liste en sus ; TR : Tarif de Responsabilité ; ATUc : Autorisation Temporaire d'Utilisation de cohorte
 * : Médicaments biosimilaires ou hybrides

L'ASMR correspond à une évaluation de l'efficacité et de la tolérance du médicament par rapport aux spécialités jugée comparables et est un déterminant des conditions de prix. Il serait donc susceptible d'influencer sur le délai d'accès au marché.

Tableau 17 - Délais d'accès au marché pour les spécialités de liste en sus entre 2015 et 2016 en fonction du niveau d'ASMR rendue par la Commission de la Transparence



*hors médicaments biosimilaires ou hybrides

Aucune logique dans la longueur des délais ne ressort de l'étude des niveaux d'ASMR, si ce n'est qu'il semble que les médicaments d'ASMR V, c'est-à-dire susceptibles d'apporter des économies, présentent des délais moins importants en moyenne, comparés aux médicaments d'ASMR IV ou d'ASMR I, II ou III (284 jours vs 458 et 482 jours, respectivement).

L'accès à la liste en sus, lorsque les conditions pour son inscription sont remplies (si des comparateurs sont déjà inscrits), semble être plus rapide pour les médicaments d'ASMR V.

Ce constat est notamment renforcé par l'observation de deux médicaments d'ASMR V (CUVITRU® et VEYVONDI®) ayant des délais entre leur avis CT et la publication de leur prix extrêmement courts (7 et 9 jours respectivement). En effet, il semblerait que ces spécialités aient bénéficié de l'expérimentation d'une procédure de « fast track », insérée à l'article 24 de l'accord cadre de 2016 qui offre une nouvelle possibilité d'accès rapide pour les produits dont les entreprises revendiquent une ASMR V auprès de la Commission de la Transparence, et qui peuvent ainsi demander au CEPS une procédure de fixation simplifiée de son prix, au moment du dépôt de leur dossier en CT. Si cette demande est acceptée, le CEPS s'engage à ce que l'avenant conventionnel soit signé dans les deux semaines suivant la parution de l'avis de CT et à ce que le prix soit publié au Journal Officiel dans les délais les plus brefs.

Cette incohérence des délais d'accès à la liste en sus entraîne des distorsions de concurrence entre les médicaments déjà inscrits et ceux en attente d'inscription, affectant la lisibilité des stratégies thérapeutiques pouvant être envisagées par les prescripteurs.

03.2.1.3 Des retards constatés par rapport aux autres pays européens

L'Europe connaît de fortes disparités en matière d'accès aux médicaments. Quel que soit la classe de médicaments, il existe d'importantes disparités entre Etats européens dans les

délais entre l'autorisation de mise sur le marché (AMM) d'un médicament et sa disponibilité pour les patients.

Selon cette étude menée par IQVIA⁶³ sur 121 produits homologués par l'Agence européenne du médicament (EMA) entre le 1er janvier 2015 et le 31 décembre 2017, ce délai est de 498 joursⁱ en France, qui arrive en 21^{ème} position sur 29 pays européens (Union européenne à 28 et Turquie), alors qu'en Allemagne ce délai est de 119 jours, au Royaume Uni de 209 jours, en Espagne de 395 jours et en Italie de 402 jours.

Ce constat s'aggrave même pour les médicaments d'oncologie avec respectivement 536 jours en France contre 82 jours en Allemagne, 124 au Royaume Uni, 368 en Italie, 395 en Espagne.

Une comparaison des délais d'accès au marché des spécialités de la liste en sus en France et dans les pays majeurs européens (Allemagne, Espagne, Italie et Royaume-Uni) a été réalisée. Les délais analysés correspondent au temps écoulé entre l'AMM et la date du premier remboursement concernant les spécialités ayant obtenu une inscription sur la liste en sus en France entre le 1^{er} janvier 2015 et le 31 décembre 2018.

Les délais sont nettement plus importants en France avec une moyenne de 694 jours contre 68 jours en Allemagne, 343 au Royaume Uni, 544 en Italie, 492 en Espagne. Aussi, la France a eu le délai d'accès au marché le plus long pour 12 spécialités sur 25.

ⁱ Délai légèrement surévalué car ne prenant pas en compte les médicaments bénéficiant d'ATU

Tableau 18 - Comparaison des délais d'accès au marché en jours entre les pays européens pour les spécialités ayant obtenu une inscription sur la liste en sus en France entre le 1^{er} janvier 2015 et le 31 décembre 2018ⁱ

Spécialité	ATUc (O/N)	France	Allemagne	Espagne	Italie	Royaume Uni
TECTASIM [®]		1356	-	-	-	-
GAZYVARO [®]		519	33	475	926	314
NUWIQ [®]		569	-	356	374	⁻¹
VIMIZIM [®]		674	86	-	856	⁻¹
RIXUBIS [®]		454	-	689	1061	⁻¹
COSENTYX [®]		540	169	299	516	188
ELOCTA [®]		300	-	322	267	-
HYQVIA [®]		1261	69	1433	979	⁻¹
CRESEMBA [®]		428	43	389	229	⁻¹
OPDIVO [®]		557	52	206	266	244
SIRTURO [®]		1041	92	-	268	⁻¹
ENTYVIO [®]	O	964	76	417	722	379
KEYTRUDA [®]		543	41	178	280	82
KOVALTRY [®]		428	-	263	370	-
BLINCYTO [®]	O	529	22	-	483	583
IBLIAS [®]		484	-	372	-	-
AFSTYLA [®]		384	-	348	314	-
DELTYBA [®]		1375	57	1477	1221	⁻¹
ALPROLIX [®]		645	-	-	312	-
PANZYGA [®]		709	-	-	-	⁻¹
OBIZUR [®]		952	-	-	548	⁻¹
KYPROLIS [®]		972	26	354	347	608
NOXAFIL [®]		1399	118	298	-	⁻¹
CUVITRU [®]		154	-	-	-	⁻¹
VEYVONDI [®]	O	112	-	-	-	-
Moyenne		694	68	492	544	343

ATUc : Autorisation Temporaire d'Utilisation de cohorte octroyée en France

¹Spécialités n'ayant pas été évaluée par le NICE

Les raisons de ces délais sont souvent multifactorielles et trouvent leurs origines dans les systèmes et processus d'accès aux médicaments de chaque Etat membre. Par exemple, le système en Allemagne autorise un remboursement avant que l'autorité en charge de l'évaluation en vue du remboursement n'ait rendu un avis sur la spécialité. Les retards d'accès sont également utilisés comme mesure de maîtrise des coûts.

Il faut également souligner que ces délais ne doivent pas être interprétés comme une mesure des délais définis dans la directive européenne dite de Transparence (directive

ⁱ Analyse réalisée sur la base des dates de remboursement obtenues dans les pays européens sur le site IHS Markit

89/105/EEC), qui doivent refléter le nombre de jours nécessaires pour une autorité nationale pour prendre une décision concernant le prix ou l'inclusion sur une liste de remboursement.

Les analyses effectuées ci-dessus ne capturent pas le temps nécessaire aux laboratoires pour préparer leur soumission et effectuer leur demande de remboursement, ni les temps correspondant aux « clock-stops » pour transmettre des données supplémentaires en cours d'instruction.

A ce titre, une autre étude⁶⁴ s'est intéressée spécifiquement aux délais entre l'AMM et l'évaluation par les quatre structures nationales de Health Technology Assessment (HTA) de la France, l'Allemagne, l'Angleterre et l'Ecosse. Elle a porté sur toutes les nouvelles AMM dans les tumeurs solides sur une période de 10 ans : 2007-2016. Cela a concerné 47 médicaments approuvés dans 77 indications par l'Agence européenne du médicament durant cette période.

La France est un peu plus rapide que l'Allemagne (188 jours contre 209 jours) et beaucoup plus rapide que le Royaume-Uni (405 jours) pour donner un avis sur l'accès au remboursement des nouveaux anticancéreux.

Ces différences seraient liées à des différences réglementaires selon les pays, ainsi que possiblement aux moyens mis dans les instances d'évaluation qui diffèrent selon les pays.

Il a été également noté que l'avis était donné plus rapidement quand le médicament apportait un "bénéfice très élevé" selon les critères de l'ESMO (selon l'échelle ESMO-MCB) en France : 154 jours au lieu de 198 jours pour les médicaments de bénéfice moins élevé.

03.2.1.4 *Un engagement à respecter un délai d'accès au marché de 180 jours maximum*

En l'application de la Directive européenne 89/105/CEE du Conseil du 21 décembre 1988, un délai réglementaire global de 180 jours à partir du dépôt de la demande par l'entreprise a été transcrit dans le droit françaisⁱ, comprenant l'enchaînement de l'évaluation thérapeutique par la Commission de la Transparence à la décision de prix.

Néanmoins, les délais observés entre l'obtention de l'AMM et la fixation de prix pour les spécialités de la liste en sus outre passent largement le délai réglementaire de 180 jours.

Cet allongement entraîne des distorsions de concurrence entre les médicaments inscrits et ceux en attente d'inscription affectant la lisibilité des stratégies thérapeutiques pouvant être envisagées par les prescripteurs et pénalisant *in fine* les patients, notamment ceux en échec thérapeutique.

Dans le cadre du 8^{ème} CSIS qui s'est tenu en juillet 2018 à Matignon autour du premier ministre, Edouard Philippe, de plusieurs membres du gouvernement et de nombreux dirigeants des industries de santé, le gouvernement s'est engagé à réduire les délais d'instruction et de négociation pour qu'ils soient inférieurs à 180 jours à l'horizon 2022.

ⁱ Article R. 163-9 du Code de la Sécurité Sociale

Si les délais d'accès réel des patients sont plus longs en France, l'analyse des délais a montré que cela était davantage dû au temps nécessaire pour les négociations de prix plutôt qu'aux délais nécessaires pour l'évaluation du produit en vue de son remboursement.

Ainsi, pour réduire les délais, le gouvernement souhaite mieux encadrer la négociation entre le CEPS et les fabricants pour la rendre plus transparente et par conséquent plus efficace. Au-delà d'un renforcement des moyens du CEPS avec six équivalents temps plein supplémentaires et la mise en service en 2020 d'une procédure dématérialisée plus rapide, plus sûre et mieux formalisée, ceci passe notamment par la mise en œuvre des actions suivantes⁶⁵ :

- Mise à jour systématique des notes d'intérêt économique adressées par les laboratoires au CEPS dans les 2 semaines suivant l'avis définitif de la Commission de la Transparence ;
- Respect d'un délai maximum d'un mois entre la réception du dossier de prix et la 1^{ère} contre-proposition du CEPS afin d'accélérer l'entrée en négociation ;
- Introduction d'une obligation de motivation des propositions du CEPS et de l'industriel sur les fondements réglementaires et conventionnels en vigueur ainsi que les éléments méthodologiques pris en compte pour la construction des propositions de prix ;
- Transformation de l'expérimentation de fast-track des ASMR V (article 24 de l'accord cadre) en une disposition pérenne ;
- Définition d'une procédure conventionnelle de clôture de dossier en l'absence d'accord.

La lettre d'orientation ministérielle de février 2019 est venue ensuite afficher un objectif de réduction des délais d'accès des médicaments au marché, fixé à 180 jours maximum dans le cadre des engagements du CSIS, en précisant que cela ne devait pas conduire à des surcoûts non justifiés pour l'assurance maladie.

Il est également demandé au CEPS de limiter les reports itératifs de délibération en veillant au nombre de demandes par membre votant et par produit.

Les engagements du CSIS se sont matérialisés par la suite au travers la signature par le LEEM et le CEPS d'un avenant cadre en établissant une nouvelle procédure de négociation des prix.

L'avenant vise à accélérer le rythme des négociations en fixant un calendrier précis pour les négociations. L'entreprise disposera ainsi d'un délai maximum de 15 jours, après l'avis de la Commission de la Transparence, pour déposer son dossier de prix au CEPS, qui devra émettre de son côté une première contre-proposition de tarif dans les quatre semaines suivantes et/ou à compter de l'information de la fin de l'instruction de la demande d'inscription sur la liste en sus ou de l'inscription sur la liste de rétrocession.

Nouveauté : le CEPS et l'entreprise devront motiver leurs propositions de conditions de prix "*sur les fondements légaux, réglementaires et conventionnels en vigueur*". Les motivations et les éléments méthodologiques des diverses propositions de prix d'une des deux parties sont en outre portées à la connaissance de l'autre partie dans le respect de la confidentialité des négociations menées ou des accords conclus avec d'autres entreprises.

L'avenant formalise les conditions d'une suspension de négociation. En cas d'absence de nouvelle proposition et de maintien d'un écart entre les positions du CEPS et de l'industriel, le secrétariat général du comité adressera par courriel une proposition de suspension de négociation. En l'absence de nouvelle proposition de l'entreprise sous 30 jours après réception de la proposition de suspension, ou immédiatement après l'accord de l'entreprise, la négociation est déclarée suspendue. Chacune des parties peut, à tout moment, rouvrir la négociation par l'envoi d'une nouvelle proposition.

Un objectif annuel de réduction de ce délai sera proposé au comité de pilotage de la politique conventionnelle (CPPC), une instance paritaire créée par l'accord-cadre 2016-2018.

Le LEEM et le CEPS prévoient par ailleurs de s'accorder sur la mise en place d'un "*système commun d'évaluation et de suivi des délais d'accès au marché*", dès que le système d'information du comité le permettra. Ce système intégrera notamment des périodes de suspension des délais (clock stop).

Le « clock-stop » va, certes, permettre d'afficher des délais moyens plus bas, mais il est peu probable que ce mécanisme renforce la pression sur l'une ou l'autre partie à trouver un terrain d'entente et rien d'autre n'est prévu en termes d'incitation sur ce point. Si l'avenant pose un certain nombre de règles propres à accélérer le passage au CEPS, reste la question en cas de difficultés à s'accorder sur un prix.

Enfin, les pouvoirs publics s'engagent à réduire le délai de publication du prix au JO par la mise en œuvre de circuits informatisés.

Ces évolutions traduisent une volonté de gagner en réactivité dans un contexte dynamique d'innovation et donc une large prise de conscience des enjeux de l'accès précoce.

03.2.2 Des inégalités ou des hétérogénéités d'accès aux innovations sur le marché français

En plus d'un délai excessif pour l'accès des patients aux innovations, il apparaît que, de façon plus en plus fréquente, des innovations ne sont pas disponibles pour les patients français.

L'étude menée par IQVIA a aussi mis en exergue des inégalités dans le taux de disponibilité des médicaments homologués : La France se positionne en 11^{ème} position sur 29 pays avec 88% des médicaments ayant reçu une AMM européenne entre 2015 et 2017 disponibles alors qu'au Royaume-Uni ce taux est de 88%, de 86% en Allemagne, de 78% en Italie et de 62% en Espagne.

En oncologie, le taux de disponibilité est plus important de 73% en France, devant l'Espagne avec 61% alors qu'il est de 97% en Allemagne et au Royaume Uni et de 81% en Italie.

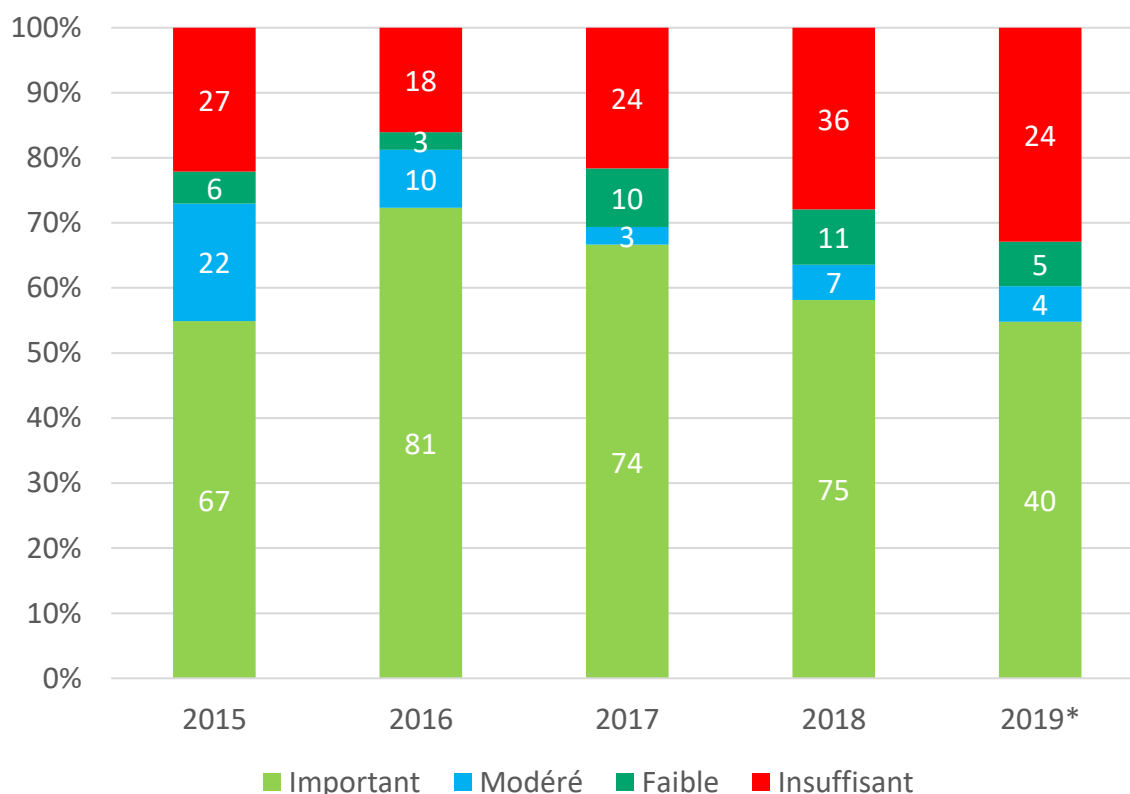
Le même constat est partagé par une autre étude se focalisant sur les produits destinés à traiter des tumeurs solides⁶⁴ : 90% des médicaments qualifiés de « *bénéfice très élevé* » sont remboursés en France contre 92% en Angleterre, 95% en Ecosse et 100% en Allemagne.

Dans la suite de ce travail de thèse, nous allons aborder de façon objective la question de l'accès aux innovations destinées à être utilisées en milieu hospitalier sur le territoire français.

03.2.2.1 Des innovations réservées à l'usage hospitalier qui ne sont pas inscrites sur la liste en sus

Une des raisons possibles d'une non disponibilité de certains produits sur le marché français est l'octroi d'un SMR insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale en France. Il apparaît que le nombre de SMR insuffisant octroyés correspondant dans 50% des cas à des restrictions de population et dans 50% des cas à un refus du remboursement pour l'ensemble de l'indication est croissant depuis 2016 et concerne plus de 20% des avis rendus.

Tableau 19 - Répartition des SMR attribués par la Commission de la Transparence entre 2015 et 2019



*2019 : avis publié au 31 mai 2015

Les facteurs pouvant conduire à un SMR insuffisant sont multiples et avec par exemple :

- une perte de chance avérée pour le patient ou ne pouvant être écartée au regard des comparateurs cliniquement pertinents, définie par une efficacité jugée trop faible et/ou sans pertinence clinique et/ou mal établie par rapport à celle du comparateur, et/ou une toxicité non acceptable,
- une absence de place dans la stratégie thérapeutique ou une place jugée comme « non établie » par la CT;
- un médicament visant un symptôme peu grave d'une maladie bénigne et non évolutive, dont la démonstration d'efficacité est de faible niveau de preuve et/ou dont la tolérance est médiocre.

Une autre raison de non disponibilité peut être une non inscription sur la liste en sus, notamment en raison d'une inadéquation avec les conditions d'inscription sur cette liste.

Une liste, non exhaustive, présentée dans l'annexe 1, de 23 indications qui disposent d'un agrément collectivités mais ne sont pas financés sur la liste en sus a été constituée dans le cadre de cette thèse.

Si les cas de refus d'inscription sur la liste étaient relativement rares avant 2014 et concernaient des cas de ASMR IV sans comparateur inscrit (NULOJIX®, BENLYSTA®), ces situations se sont retrouvées plus fréquemment depuis et cela a suivi le durcissement dans les conditions d'entrée sur la liste en sus avec :

- En 2014 l'obligation d'évaluation de l'inscription par indication : 3 cas en 2014
- En 2015 (4 cas) avec la nouvelle recommandation du conseil de l'hospitalisation qui est venue constituer le SMR modéré et une ASMR IV sans comparateur inscrit sur la liste comme des éléments en défaveur de l'inscription : 4 cas en 2015
- Depuis le décret de mars 2016 : 13 cas

Un domaine thérapeutique est particulièrement visé par ces refus d'inscription : l'oncologie avec 15 indications non inscrites.

Parmi les motifs identifiés de non inscription sur la liste en sus, 8 cas (35%) concernent un SMR faible ou modéré.

Le niveau d'ASMR IV pour 10 cas et d'ASMR V pour 5 cas sans comparateur cliniquement pertinent inscrit sur la liste en sus est l'autre motif de non inscription sur la liste en sus. Il est à noter que dans 8 cas, aucun comparateur médicamenteux n'était identifié ou ne disposait d'une AMM.

Selon le décret de mars 2016, pour les ASMR IV, la présence d'un intérêt de santé publique en l'absence de comparateur peut permettre une inscription sur la liste. Or, il n'a pas été identifié dans l'ensemble des cas.

Ainsi, des produits qui apportent une innovation incrémentale (évaluée ASMR IV par la HAS) mais significative pour les patients dans une pathologie qui n'a pas bénéficié d'innovation thérapeutique majeure depuis de nombreuses années ne peuvent prétendre à la liste en sus.

Il n'y a plus d'accès à la liste si le bénéfice n'est pas nettement valorisé dans l'ASMR ou le SMR par la Commission de la Transparence.

Dès lors qu'un nouveau traitement est destiné à traiter une maladie pour laquelle il n'existe pas de comparateur avec une AMM ou inscrit sur la liste, ce traitement ne pourra être inscrit que si la Commission de la Transparence qualifie le progrès apporté comme modéré (ASMR III) ou important (ASMR II).

Cela a pour conséquence une privation des progrès incrémentaux reconnus en cancérologie. Des médicaments apportant jusqu'à 3 mois de survie globale dans le carcinome urothélial⁶⁶ ou de 2 mois de survie globale dans le cancer du pancréas⁶⁷ ne sont pas inscrits.

On constate également que la population susceptible d'être traitée pour ces indications dont l'inscription sur la liste n'a pas été possible est relativement limitée. En effet, pour 10 indications la population cible identifiée par la Commission de la Transparence est de moins de 500 patients. On peut donc questionner la pertinence dans le cadre de la régulation des dépenses de la liste en sus de refuser l'inscription de ces indications sur la liste.

Ainsi, malgré l'octroi d'une AMM et d'un avis favorable au remboursement de la Commission de la Transparence, le refus d'inscription sur la liste en sus est de plus en plus fréquent.

03.2.2.2 *Une non inscription sur la liste en sus se traduisant par un accès limité voire un non accès aux patients*

Bien que ces indications ou médicaments ne soient pas inscrits sur la liste en sus, ils bénéficient pour la quasi-totalité d'un agrément à l'usage des collectivités et divers services publics. Ainsi, ils peuvent être achetés, fournis, pris en charges et utilisés par les établissements de santé.

Ces médicaments sont donc susceptibles d'être financés par les établissements par les tarifs des groupes homogènes de séjours (GHS).

Nous avons de ce fait voulu estimer la diffusion de ces médicaments auprès des patients, à travers un calcul de la population rejointe, c'est-à-dire effectivement traitée, à partir des volumes de ventes constatés pour des spécialités exclusivement agréées à l'usage des collectivités. ⁱ

ⁱ Les médicaments bénéficiant par exemple de deux indications, dont l'une est inscrite sur la liste en sus et l'autre pas n'ont pas pu être analysés puisqu'il n'est pas possible de savoir quelles indications font l'objet d'une prescription du médicament

Tableau 20 - Population rejointe des traitements non-inscrits sur la liste en sus et accessibilité aux patients

Spécialité	Indications	Population cible	Estimation du nombre annuel de patients traités*	Part de la population cible traitée
JETREA® Ocriplasmine	Traction vitréo-maculaire (TVM).	Non précisé	Produit non commercialisé	0%
BENLYSTA® Belimumab	Lupus systémique actif malgré un traitement standard.	Entre 2 700 et 4 900 patients	300 patient-années	Moins de 10%
NULOJIX® Belatacept	Prévention du rejet du greffon chez les adultes recevant une transplantation rénale	Non estimable	Environ 1000 patients	Non applicable
CYRAMZA® Ramucirumab	2 ^{ème} ligne du cancer colorectal métastatique (CCRm) en association avec la chimiothérapie FOLFIRI.	Environ 4 770 patients incidents par an	Moins de 100 patients	2%
CYRAMZA® Ramucirumab	2 ^{ème} ligne du cancer gastrique	1 600 patients incidents par an		
LEMTRADA® Alemtuzumab	Sclérose en plaques de forme sévère rémittente malgré un traitement de 1 ^{ère} ou de 2 ^{ème} ligne	1 000 patients	13	1%
SYLVANT® Siltuximab	Maladie de Castleman (MC) multicentrique,	Prévalence : 60 à 80 patients	4	5 à 6 %
HOLOCLAR® Cellules épithéliales cornéennes humaines autologues	Déficiences en cellules souches limbiques modérée à sévère, unilatérale ou bilatérale, causée par des brûlures oculaires chimiques ou physiques	80 procédures / an	Produit non commercialisé	0%
ERWINASE® L-asparaginase issue d'Erwinia	Leucémie aiguë lymphoblastique en association à d'autres agents chimiothérapeutiques en cas d'hypersensibilité à l'asparaginase native ou pégylée dérivée d'E. coli est apparue.	Environ 320 patients incidents par an	Produit non commercialisé	0%

Spécialité	Indications	Population cible	Estimation du nombre annuel de patients traités*	Part de la population cible traitée
XOFIGO® Dichlorure de radium	Traitement du cancer de la prostate résistant à la castration, avec métastases osseuses symptomatiques et sans métastases viscérales connues	3700 patients incidents par an	Produit non commercialisé	0%
ONIVYDE® Nanoliposomal irinotecan	Adénocarcinome du pancréas métastatique après un traitement ayant comporté de la gemcitabine, en association avec le 5-fluorouracile (5-FU) et la leucovorine (LV)	2400 patients incidents par an	3	1%
PIXUVRI® Pixantrone dimaleate	Lymphome non hodgkinien agressif à cellules B réfractaires à plusieurs reprises ou en rechute	1 000 à 1 500 patients incidents par an	4	<1%
DEFITELIO® Defibrotide	Maladie veino-occlusive (MVO) hépatique sévère, également appelée syndrome obstructif sinusoidal (SOS) dans le cadre de la transplantation de cellules souches hématopoïétiques (TCSH)	Entre 165 et 283 patients par an	Produit non commercialisé	0%
ONCASPAR® Pegaspargase	Leucémie lymphoblastique aiguë (LLA) chez les enfants et chez les patients adultes, en association à d'autres antinéoplasiques	1 070 patients incidents par an	380 patients	35%
BESPONSA® Inotuzumab ozogamicin	Leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à précurseurs B, d'expression positive du CD22 en rechute ou réfractaire, avec chromosome Philadelphie négatif	Entre 90 et 135 patients incidents par an	17 patients	Approximativement 15%

*Sur la base des volumes de ventes en 2018 observés dans la base GERS Hôpital de Août 2019

On remarque à travers cette analyse que 5 spécialités ne sont pas commercialisées sur le territoire français et que pour 6 spécialités la population rejointe est très petite et représente moins de 10% de la population cible définie par la Commission de la Transparence dans l'indication concernée.

La non inscription d'une indication sur la liste en sus se traduit donc par un accès extrêmement limité pour les patients. Une des raisons principales provient du fait que les tarifs des GHS ne sont pas suffisamment valorisés pour permettre un financement de l'innovation thérapeutique. A titre d'exemple, la rémunération prévue pour une séance d'administration de chimiothérapie pour affection tumorale en établissement public était de 403,53 € par séance. Ainsi, si on se réfère à la borne minimale de 30% dans les critères d'inscription sur la liste, 120 € par séance réservé aux coûts médicamenteux est très réduit.

Dans quelques cas exceptionnels, le laboratoire estime que ce prix, compatible avec un financement intra GHS, ne permet pas un retour sur investissement sur les coûts de recherche et développement ou de production ou alors de préserver ses intérêts commerciaux et notamment de perte de revenus si le prix de ventes bas l'expose à un risque d'exportations parallèles de la part d'un acheteur vers un Etat dans lequel sont pratiqués des prix plus élevés.

Ainsi, en France, des médicaments qui disposent d'une AMM, qui ont passé avec succès l'étape de l'évaluation clinique par la Commission de la Transparence et qui sont recommandés au remboursement, ne sont pas utilisés par les établissements et ne sont pas accessibles pour traiter les patients.

Cette situation de privation d'innovation sur le marché français est en grande partie la conséquence de la critériologie d'accès à la liste en sus mise en place depuis 2010 et renforcée avec le décret de mars 2016.

03.2.2.3 *Des hétérogénéités d'accès ou de prise en charge*

Cette problématique de l'accès suite à l'évolution des critères lors du décret de mars 2016 est de nature à créer des situations inégalitaires à différents points de vue.

La première est une inégalité territoriale selon l'établissement. En effet, concernant les médicaments ne pouvant être inscrits sur la liste en sus mais qui néanmoins sont accessibles aux hôpitaux, seuls les hôpitaux, a priori les grands centres, qui auront la capacité de dégager des moyens de financer ces médicaments, sur leur propre budget, pourront y avoir accès, alors que d'autres n'en ont pas les moyens sans le financement par la liste en sus.

Dans certains cas, les praticiens se trouvent à s'engager auprès de leur direction une utilisation parcimonieuse de ces traitements réservés à des cas très avancés (20 patients par an).

Cela laisse poindre le risque d'un développement d'une médecine à plusieurs vitesses sur le territoire qui va à l'encontre de l'objectif de la mise en place de la liste en sus qui était de

permettre une prise en charge homogène des médicaments onéreux quel que soit le statut ou les capacités de l'établissement.

Deuxièmement, ce dispositif induit une inégalité vis-à-vis des spécialités prises en charge en ville dont l'accès et le remboursement sont assurés quel que soit le niveau d'ASMR dès lors que le SMR n'est pas insuffisant.

A titre d'illustration, pour une indication où il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent inscrit sur la liste en sus, une spécialité disponible en voie orale et donc susceptible d'être délivrée en ville pourra être prise en charge sur la base d'un SMR modéré et d'une ASMR V alors qu'une spécialité classée en réserve hospitalière devra obtenir au moins un SMR important et une ASMR IV si tant est qu'un comparateur cliniquement pertinent soit déjà inscrit sur la liste ou qu'elle se voit accorder un intérêt de santé publique par la Commission de la Transparence pour être pris en charge sur la liste en sus. Heureusement, ces situations restent dans les faits très exceptionnelles.

Ainsi, les contraintes auxquelles font face les produits hospitaliers induisent une inégalité d'accès aux molécules pour les patients hospitalisés par rapport aux patients en ville.

L'absence de prise en compte, dans de telles dispositions, de la situation des traitements administrés par voie orale, dont le poids économique connaît aussi une croissance rapide, et qui peut d'ailleurs être majoré par des restrictions sur l'emploi de médicaments injectables et des reports sur les agents oraux, ne doit pas se pérenniser. Il ne paraît pas logique de laisser les traitements oraux en dehors d'une réflexion générale portant sur la régulation des coûts.

A titre d'illustration, la spécialité XOFIGO® ne peut être inscrite sur la liste en sus en raison de son ASMR IV sans comparateur inscrit sur la liste en sus et en conséquence n'est pas disponible sur le marché français, alors que deux autres spécialités, ZYTIGA® (abiratéron) et XTANDI® (enzalutamide), dans une indication similaire sont prises en charge et disponibles en ville.

D'un point de vue industriel, cette situation peut amener à questionner le dispositif en termes d'attractivité et de lisibilité vis-à-vis de l'international. En effet, comment expliquer qu'une voie d'administration puisse être à l'origine d'un non accès à une innovation ? Par exemple, la spécialité BENLYSTA® (belimumab) a été développée initialement en injection par voie intraveineuse, réservée à l'usage hospitalier. Compte tenu d'une ASMR IV octroyée en février 2012, dans un contexte d'absence de comparateur cliniquement pertinent, cette spécialité n'a pas pu être inscrite sur la liste en sus et était de ce fait très peu utilisée en pratique. Le laboratoire a dû mettre au point une nouvelle forme galénique de son produit destinée à la voie sous-cutanée (S.C) pour permettre une prise en charge et en ambulatoire, qui a été possible qu'à partir d'août 2018⁶⁸. Ceci introduit une perte de chance indéniable pour les patients qui ont dû attendre 6 années que le produit puisse être disponible.

Enfin, le dispositif de la liste en sus établit une hétérogénéité de prise en charge au sein d'une même maladie en fonction de la ligne de traitement. Le lymphome de Hodgkin en est l'illustration. En effet, ADCETRIS® (brentixumab) n'est pas inscrit sur la liste en sus en tant que traitement de consolidation de la greffe autologue de cellules souches (ASCT), en revanche il est inscrit sur la liste en tant que traitement de la rechute après ASCT ou après au moins deux traitements antérieurs.

De même, il y a une privation de l'accès aux alternatives thérapeutiques pour les patients en n^{ième} ligne de traitement comme OPDIVO® et KEYTRUDA® (ASMR V) en cas de récurrence après un traitement par ADCETRIS®.

Ainsi, une sélection des profils de patients pouvant bénéficier de l'innovation est opérée à travers la critériologie de la liste en sus.

De la même façon, en raison de niveau d'ASMR différents, la spécialité SPINRAZA®⁶⁹ destinée à traiter l'amyotrophie spinale 5q est inscrite sur la liste en sus⁷⁰ uniquement pour les types I et II correspondant aux formes les plus sévères de la maladie avec une apparition avant 18 mois (ASMR III), alors que le type III qualifié de moins sévère, ne fait pas l'objet d'un financement en sus des GHS et qu'au vu du prix 70 000 € par injection tous les 4 mois, il ne sera donc pas accessible aux patients.

Ainsi, le dispositif de la liste en sus dans sa version actuelle est générateur de multiples inégalités qu'elles soient territoriales, dépendantes du mode de prise en charge (ambulatoire ou en hospitalisation), du mode d'administration ou au sein d'une même maladie en fonction de caractéristiques patients.

Cette montée des hétérogénéités d'accès va à l'encontre des engagements portés par les plans cancer qui promettaient de « *garantir l'égalité d'accès aux techniques les plus performantes sur le territoire* » et de « *réduire les inégalités sociales, territoriales et économiques* » liées au cancer.⁷¹

03.2.3 Des acteurs publics mécontents

Ces situations de non accès aux innovations suscitent le mécontentement des associations des patients mais aussi de la Commission de la Transparence.

03.2.3.1 Associations de patients

En particulier depuis 2010, le rôle des patients est en pleine mutation : ceux-ci souhaitent être davantage écoutés et revendiquent d'être mieux représentés. Ils s'organisent en associations de patients qui sont désormais des acteurs incontournables des débats sur la régulation des médicaments.

Plusieurs d'entre elles se sont mobilisées sur des enjeux spécifiques à la liste en sus et sur la question de l'accès aux médicaments à travers différentes actions.

Cela se concrétise généralement par une lettre ouverte à la ministre pour alerter sur les conséquences d'un non accès à l'innovation.

En décembre 2013, RENALOO⁷² a réalisé pour la première fois une lettre de ce type pour dénoncer la perte de chances suite à la non-inscription sur la liste en sus de NULOJIX® (bélatcept), spécialité indiquée dans la prévention du rejet du greffon suite à une transplantation rénale. RENALOO ne comprend pas pourquoi, dans un contexte de lutte contre la pénurie d'organes, et notamment des délais de 3 à 4 ans pour avoir un greffon, « *d'obscurs motifs budgétaires* » et une vision à court terme empêchent les receveurs d'accéder aux traitements les plus efficaces.

Elle met en avant l'intérêt "collectif" en termes médico-économiques. NULOJIX® permettrait de gagner deux années avec un greffon fonctionnel et permettrait des économies de l'ordre de 70 000 euros par patient sur un horizon de 15 ans car la dialyse est beaucoup plus chère avec une année coûtant 80 000 €.

RENALOO regrette d'autant plus le non accès à NULOJIX® que la prise en charge de la maladie n'a pas connu d'évolution notable sur les 30 dernières années et que de nombreux pays d'Europe prennent en charge le produit.

Cette mobilisation est malheureusement restée sans solution, comme ce fût le cas pour celle de Cerhom, composée de malades atteints de cancers masculins et l'Association de patients porteurs d'un cancer localisé de la prostate (APCLP) qui réclamaient, soutenus par plusieurs sociétés savantes, en décembre 2017, l'inscription sur la liste en sus de XOFIGO®, afin de le rendre accessible aux patients français.⁷³

Une autre initiative s'est montrée plus concluante, en juillet 2017, l'association Imagyn a mis en ligne, pour appeler au financement sur la liste en sus de l'AVASTIN® (bévacizumab) dans le traitement du cancer de l'ovaire récidivant, une pétition qui a reçu près de 9 350 signatures à ce jour.⁷⁴

Imagyn revendiquait que l'ajout du bévacizumab, "seul progrès notable depuis 20 ans", a donné un nouvel espoir pour les formes en récurrence ou métastatiques en permettant une réduction de 29% du risque de décès et un gain de 4,7 mois de médiane de survie tout en gardant une bonne qualité de vie.

L'association avait aussi saisi le défenseur des droits en même temps. Cette pétition s'inscrivait dans un contexte où l'émotion était forte dans l'opinion publique puisqu'une femme atteinte d'un cancer du sein avait lancé en avril 2017 une cagnotte en ligne en vue de récolter des fonds pour continuer à recevoir AVASTIN.⁷⁵

En parallèle, suite au dépôt par Roche d'une requête en annulation auprès du Conseil d'Etat, l'Etat qui avait initialement refusé la demande d'inscription sur la liste en sus d'AVASTIN® dans cette indication, a vu sa décision annulée en juin 2017.⁷⁶ La haute juridiction administrative a reproché au gouvernement de ne pas avoir motivé sa décision. En effet, il ressort des pièces du dossier que les critères sur lesquels le gouvernement s'est fondé n'ont

fait l'objet ni d'une publication, ni d'une communication, contrairement au principe d'obligation de motivation figurant dans la directive européenne de décembre 1988.

En plus de cela, le ministère de la santé avait rejeté le recours gracieux de Roche, en avril 2016, alors même que le décret de mars 2016 avait introduit dans le Code de la Sécurité Sociale des précisions sur les critères d'inscription sur la liste en sus.

Le Conseil d'Etat avait demandé un réexamen de la demande d'inscription dans un délai de six semaines. Un arrêté d'inscription sur la liste en sus a été publié au JO en janvier 2018 pour cette indication, rendant possible le financement d'AVASTIN® dans cette indication.⁷⁷

Une autre mobilisation d'association a également porté ses fruits. Il s'agit de celle menée par l'Association François Aupetit (AFA), accompagnée des syndicats de gastroentérologues et les sociétés savantes en gastro-entérologie, pour que les patients atteints d'une maladie de Crohn traités par ENTYVIO® (védolizumab) pendant la période post ATU puissent poursuivre leur traitement malgré la décision de non inscription sur la liste en sus dans cette indication.

Simultanément, elle avait émis une position sur son site Internet pour « *ne pas déprogrammer les perfusions des malades de Crohn en cours de traitement pour lesquels l'ENTYVIO® fonctionne* », une lettre ouverte à Mme Marisol Touraine sur le remboursement d'ENTYVIO® demandant une audience pour « *qu'une enveloppe budgétaire dédiée soit allouée pour que les patients atteints de maladie de Crohn traités actuellement sous ENTYVIO® puissent continuer à prendre leur traitement* »⁷⁸ et un communiqué de presse pour interpeler les médias sur leurs actions.

Cette mobilisation a obtenu gain de cause avec la mise en place d'un financement exceptionnel.ⁱ

Les associations de patients sont de plus en plus enclines à défendre ouvertement les droits de leurs membres. En 2015, l'association des déficitaires en alpha-1 antitrypsine (ADAAT Alpha 1-France) s'est associée au laboratoire LFB médicament pour former une requête auprès du Conseil d'Etat sur le cas ALFALASTIN® (alpha-1 antitrypsine) suite à sa radiation de la liste en 2012.

Enfin, les associations ont gagné en expertise dans la conduite d'enquêtes pour étayer leurs revendications. Par exemple, suite à la radiation de la liste en sus des EPO et leur intégration dans les forfaits dialyse depuis mars 2014, l'association de patients RENALOO qui redoutait une baisse des prescriptions d'EPO, a mené un bilan de surveillance de la prise en charge des patients insuffisants rénaux dialysés RENALOO.⁷⁹ Il est apparu qu'il n'y avait pas de dégradation de la prise en charge avec notamment un pourcentage constant de patients dont les taux d'hémoglobine sont dans les cibles thérapeutiques, autour de 35% et un taux stable de recours à la transfusion. Seule une hausse "*modérée*" du recours aux EPO à action courte, nécessitant une administration plus fréquente, est observée "*au détriment des EPO plus récentes à action prolongée*". Mais en hémodialyse, la plus grande fréquence des

ⁱ Décrit plus largement au 03.2.3

injections n'a pas de conséquence pour les patients puisqu'elles se font dans les lignes de dialyse.

Ainsi, les radiations ou les conséquences sur l'accès aux innovations de la réforme de la liste en sus ont suscité de nombreuses inquiétudes chez les patients qui, regroupés en associations, revendiquent leurs droits auprès des plus hautes instances, que ce soit la ministre de la santé elle-même ou le Conseil d'Etat.

Ces associations plaident pour une évolution du dispositif de financement des innovations coûteuses, afin qu'il soit adapté et permette à tous les patients répondant aux conditions de prescription de ces traitements d'y avoir accès.

03.2.3.2 *Commission de la Transparence*

L'évolution de la critériologie d'inscription sur la liste en sus à partir de mars 2016 et la prédictibilité quasi complète qu'elle induit, par le caractère cumulatif des critères, place la Commission de la Transparence comme responsable de l'inscription ou non d'un produit sur la liste en sus.

Alors qu'initialement les modalités d'inscription à la liste en sus n'étaient pas connectées au niveau d'ASMR et qu'auparavant la décision d'inscription était donnée par le Conseil de l'Hospitalisation, celui-ci a disparu et il apparaît que les niveaux de SMR et d'ASMR sont utilisés comme raisons permettant d'expliquer la non inscription sur la liste.

Selon le président de la CT, Christian Thuilliez, cette situation est insupportable et place en difficulté sur le plan moral les membres de la Commission, pouvant amener à une perte de son indépendance dans le cadre de son évaluation médicale. Le travail de la CT est d'évaluer les médicaments sur des critères purement scientifiques en s'appuyant sur les données cliniques, et ne doit pas être influencé par le mode de financement, les conséquences réglementaires ou des considérations économiques. Ceci est rappelé aux membres au cours de la réunion sur certaines évaluations à enjeux pour l'inscription à venir sur la liste (ENTYVIO^{®80} ou BLINCYTO^{®81}).

Ce constat est pleinement partagé par le Sénat, dans son récent rapport sur l'accès précoce à l'innovation⁸² qui souligne que « le critère d'inscription fondé sur l'ASMR apparaît comme non pertinent et dévoyé de son objectif initial ». En effet, ce dernier ayant pour fonction d'apprécier le degré d'innovation mais pas de conditionner l'accès au remboursement ou à la prise en charge, ce qui est plutôt le rôle du SMR. Ce constat est également reconnu par la présidente de la HAS, Dominique Le Guludec.

Les membres de la CT s'estiment piégés quand ils évaluent les produits en vue de leur remboursement. De temps en temps, si le médicament obtient une ASMR III qui devient une ASMR IV, ce qui est le fruit d'une évaluation classique, cela leur pose problème car cela peut conduire à une sortie de la liste en sus. Ils se demandent ouvertement s'il ne faudrait pas

marquer dans leurs avis « ouvert au remboursement » de façon que ce soit clair et d'éviter les assertions mensongères qui disent que la CT a privé les malades d'un médicament.⁸³

C'est ainsi que, pour une évaluation initiale de QARZIBA® (dinatuximab bêta)⁸⁴, ils ont pointé l'importance du produit compte tenu du besoin médical identifié en disant qu'il n'était pas envisageable de traiter un patient atteint d'un neuroblastome de haut risque ou d'un neuroblastome en rechute ou réfractaire sans dinatuximab bêta.

La Commission avait déjà initié ce type de prises de position lors des réévaluations des médicaments de la liste en sus en 2016 tels que ALIMTA® (pemetrexed)⁸⁵ ou d'AVASTIN® (bévacizumab)⁸⁶ dans le cancer bronchique non à petites cellules ou VELCADE® (bortezomib)⁸⁷ dans le myélome multiple.

Afin de donner des repères et de la visibilité sur les principaux critères d'évaluation des médicaments en vue de leur remboursement, la CT est venue préciser sa doctrine d'évaluation en septembre 2018 et pose un cadre général destiné à s'appliquer aux évaluations.⁸⁸

Cette doctrine décrit les principaux fondements du raisonnement scientifique et méthodologique suivi par la CT lors de l'analyse des données et de leur prise en compte dans ses évaluations, au regard du contexte médical, et explicite notamment les déterminants de l'ASMR et des éléments relatifs à sa prédictibilité

L'ASMR mesure la valeur médicale ajoutée du médicament par rapport à l'existant. Une attention particulière est portée sur les critères suivants :

- 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. ;
- la quantité d'effet en termes d'efficacité clinique, qualité de vie et tolérance au regard de la robustesse de la démonstration ;
- la pertinence clinique de cet effet par rapport aux comparateurs cliniquement pertinents ;

L'évaluation de l'ASMR est réalisée au regard du besoin médical dans l'indication évaluée. Un besoin non ou mal couvert peut être pris en compte favorablement, sans être le seul argument permettant de conclure à une ASMR supérieure à V.

Si la CT ne souhaite pas prédéfinir de seuils de pertinence clinique ni les corrélés systématiquement à des niveaux d'ASMR, considérant que cette appréciation dépend du contexte de l'évaluation, elle vient préciser ce qui peut distinguer une ASMR II ou III d'une ASMR IV.

Une ASMR II ou III est accordée par la CT pour des médicaments qui ont démontré une supériorité associée à une efficacité clinique en termes de mortalité ou de morbidité dans un contexte de besoin médical insuffisamment couvert. L'ASMR modérée ou importante vient qualifier la valeur clinique ajoutée, selon son intensité, la qualité de la démonstration et la sévérité de la maladie ou du symptôme. Ainsi, la valorisation du progrès est d'autant plus élevée que la quantité d'effet, la qualité de la démonstration et la gravité de la maladie sont importantes.

Une ASMR IV valorise un progrès de faible ampleur par rapport à l'existant. Elle traduit une démonstration et/ou une quantité d'effet (efficacité, qualité de vie, tolérance) non optimales au vu du contexte médical. Il peut s'agir d'un médicament ayant démontré une efficacité pertinente avec une légère et acceptable diminution de la qualité de vie ou de la tolérance.

La précision de ces déterminants d'ASMR, partie prenante de l'instruction de l'inscription sur la liste en sus, améliore la lisibilité de l'évaluation du point de vue industriel.

Un autre paramètre, qui a pris de l'importance dans l'inscription depuis le décret de mars 2016, est décrit dans cette doctrine. Il s'agit de l'intérêt de santé publique (ISP), qui associé à une ASMR IV et en l'absence de comparateurs cliniquement pertinents peut conduire à une inscription sur la liste en sus.

Historiquement, un ISP était accordé pour le médicament s'adressant à une population cible importante, répondant à un besoin de santé publique identifié et présentant des avantages en termes de morbidité, de mortalité ou d'organisation des soins. L'impact populationnel était prépondérant dans la décision, ce qui conduisait *de facto* à une absence d'intérêt de santé publique pour les médicaments orphelins.

La doctrine est venue définir davantage cette notion et préciser les critères permettant de l'apprécier. La CT considère qu'un médicament est susceptible d'avoir un ISP lorsqu'il rend un service à la collectivité, soit parce qu'il contribue à améliorer notablement l'état de santé de la (ou d'une) population, soit parce qu'il répond à un besoin de santé publique, soit parce qu'il permet de réduire la consommation de ressources.

Elle ouvre la voie à une reconnaissance d'un ISP lorsque l'indication concerne une maladie grave avec une prévalence faible de la population cible ou lorsque le besoin n'est pas couvert.

L'intérêt de santé publique est devenu un enjeu pour l'inscription sur la liste. A ce titre, l'appréciation de l'ISP par la CT s'en est trouvée contestée par le Conseil d'Etat à propos d'ADCETRIS® (brentuximab) en traitement d'entretien après une greffe autologue de cellules souches dans le lymphome hodgkinien CD30, indication pour laquelle une ASMR IV avait été accordée, en l'absence de comparateur cliniquement pertinent⁸⁹.

Tableau 21 - Exemples d'éléments d'appréciation de l'intérêt de santé publique selon le contexte⁸⁸

Critères d'ISP	Besoin partiellement couvert (existence de comparateur cliniquement pertinent)		Besoin non couvert (absence de comparateur cliniquement pertinent)
	Prévalence élevée (> 1 / 2 000 ; > 30 000)	Prévalence faible (< 1 / 2 000 ; < 30 000)	Indépendamment de la prévalence
Gravité importante	<p>Cas 1 : impact supplémentaire sur la morbi-mortalité et absence de dégradation du parcours de santé et/ou de vie</p> <p>Cas 2 : amélioration importante dans le parcours de santé et/ou de vie sans dégradation de la morbi-mortalité</p>	Impact supplémentaire sur la morbi-mortalité et amélioration importante dans le parcours de santé et/ou de vie	<p>Cas1 : impact supplémentaire sur la morbi-mortalité et absence de dégradation du parcours de santé et/ou de vie</p> <p>Cas 2 : amélioration importante dans le parcours de santé et/ou de vie sans dégradation de la morbi-mortalité</p>
Gravité moindre	Impact supplémentaire sur la morbi-mortalité et amélioration importante dans le parcours de santé et/ou de vie		Impact supplémentaire sur la morbi-mortalité et amélioration importante dans le parcours de santé et/ou de vie

Pour dénier l'intérêt de santé publique de l'extension d'indication, l'évaluation de la CT avait relevé la faible incidence des patients concernés (environ 110 nouveaux patients par an), une absence de réponse au besoin médical identifié du fait d'une absence d'impact sur la morbi-mortalité, et l'impact potentiellement négatif d'ADCETRIS® dans le cadre d'un traitement d'entretien sur la qualité de vie des patients.

Dans sa décision⁹⁰, le Conseil d'Etat souligne que les données disponibles à la date de l'avis de la CT montraient toutefois "*un allongement de la survie sans progression de la maladie supérieur à 18 mois pour la médiane des patients par rapport au placebo*", sans que des données de survie globale soient disponibles à ce stade. Compte tenu de ces éléments, la CT "*ne pouvait, sans erreur manifeste, retenir que la spécialité n'avait pas d'impact sur la morbidité des patients concernés et avait un impact négatif sur la qualité de vie*". Le Conseil d'Etat note aussi que "*si la prévalence d'une maladie peut être prise en considération dans l'appréciation de l'intérêt de santé publique*", "*le faible nombre de patients concernés ne peut, à lui seul, justifier qu'un tel intérêt lui soit dénié*". "*Dans ces conditions, les ministres ne pouvaient déduire des éléments mentionnés par la CT dans son avis qu'ADCETRIS® ne présentait pas d'intérêt de santé publique dans l'extension d'indication considérée*".

En plus d'annuler le refus d'inscription sur la liste en sus, le Conseil d'Etat enjoint les ministres de réexaminer la demande d'inscription "*dans un délai de deux mois*".

03.3 Quelles perspectives d'évolution du dispositif à moyen terme ?

Cette dernière partie a pour objectif de présenter les perspectives entrevues à moyen terme avec notamment l'arrivée des biosimilaires susceptibles d'apporter des économies sur le poste de dépenses de la liste en sus.

Enfin, nous décrivons les possibilités d'évolution de la liste en sus à moyen et long terme avec le recours de plus en plus fréquent à des financements dérogatoires et la mise en place d'une expérimentation de financement des médicaments à l'hôpital.

03.3.1 Des économies potentielles à venir avec l'arrivée des biosimilaires

Les médicaments biologiques ou biomédicaments, dont la caractéristique est d'être issus de la génie génétique et produits à partir d'organismes vivants ou de leurs composants cellulaires, sont des puissants moteurs d'innovation thérapeutique et ont révolutionné la prise en charge thérapeutique des patients atteints de cancers ou de maladies auto-immunes avec les anticorps monoclonaux ou des patients atteints de maladies rares avec les protéines recombinantes dans les années 2000.

Les médicaments biologiques sont des structures moléculaires très complexes, de par leur poids moléculaire (jusqu'à mille fois supérieur aux molécules issues de la chimie classique) mais également par leur hétérogénéité lors de la fabrication. Ils sont fabriqués à partir d'une lignée cellulaire unique ; par conséquent il est impossible d'en concevoir des copies identiques.

En France, ces biomédicaments représentent une dépense de 2,4 milliards sur la liste en sus en 2014, occupant une part importante des dépenses totales de la liste (80%) en croissance constante (85% en 2017).

Comme tous les produits pharmaceutiques, les biologiques sont protégés par des brevets dans les conditions prévues par les règles de l'Organisation mondiale du commerce (OMC). Ces brevets expirent généralement 20 ans après leur dépôt, ce qui permet à de nouveaux entrants de produire et de commercialiser légalement des copies de ces médicaments biologiques tombés dans le domaine public, appelées « biosimilaires ».

En 2004, l'Union Européenne a été pionnière en encadrant juridiquement et réglementairement le développement, l'enregistrement et la commercialisation de ces spécialités.

En effet, la directive 2004/27/CE⁹¹ et notamment son article 10.4, est venue définir le médicament biosimilaire de la manière suivante : « *lorsqu'un médicament biologique qui est similaire à un médicament biologique de référence ne remplit pas les conditions figurant*

dans la définition du médicament générique, en raison notamment de différences liées à la matière première ou de différence dans le procédé de fabrication du médicament biologique et du médicament biologique de référence, les résultats des essais précliniques appropriés relatifs à ces conditions doivent être fournis ».

L'approbation du produit ne dépend pas seulement des caractéristiques de qualité, mais doit aussi être validée par des données de sécurité et d'efficacité, de manière à démontrer la « *similitude du profil efficacité/risque* ».

Le biosimilaire doit faire l'objet d'un dossier qui est beaucoup plus complet que celui d'un générique mais qui est moins fourni que celui d'une nouvelle entité chimique ou biologique. Outre les études de phase 1, il peut en effet ne comprendre « que » des essais cliniques comparatifs de phase 2 ou 3 menés en ouvert (c'est-à-dire sans double aveugle) et établissant une simple démonstration de non-infériorité par rapport à sa référence.

Avec la perte de brevet de plusieurs molécules importantes de la liste en sus d'ici à 2020, dont REMICADE® (influximab), MABTHERA® (rituximab), HERCEPTIN® (trastuzumab) et AVASTIN® (bévacizumab) représentant 42% des dépenses de la liste en sus en 2014, les biosimilaires offrent de "nouvelles opportunités" à l'hôpital et vont indéniablement entraîner une reconfiguration importante du marché des médicaments biologiques dans les années qui viennent.

La France a ainsi mis en place un cadre réglementaire permettant la diffusion des biosimilaires et une politique tarifaire afin de mettre une pression sur les prix de ces spécialités et de leur princeps mais aussi sur les spécialités appartenant à la même classe thérapeutique et tirer profit des économies suite à la perte de brevet des molécules princeps.

03.3.1.1 *La mise en place du cadre législatif national*

La transposition en droit français de cette directive a été réalisée par la loi n°2007-248 du 26 février 2007⁹² et dans le CSP à l'article L5121-1⁹³ dans les termes suivants : « *tout médicament biologique de même composition qualitative et quantitative en substance active et de même forme pharmaceutique qu'un médicament biologique de référence mais qui ne remplit pas les conditions prévues pour être regardé comme une spécialité générique en raison de différences liées notamment à la variabilité de la matière première ou aux procédés de fabrication et nécessitant que soient produites des données précliniques et cliniques supplémentaires déterminées par voie réglementaire* ».

Il est donc important de mentionner que, comme en droit européen, les médicaments biosimilaires sont définis en droit français, par défaut, à savoir comme des médicaments ne remplissant pas toutes les conditions pour être considérés comme des médicaments génériques.

Il est laissé à chaque Etat Membre la liberté d'adopter sa propre politique en matière de substitution (autorisation donnée aux pharmaciens de délivrer un biosimilaire à la place d'un médicament de référence ou de tout autre biosimilaire) ou d'interchangeabilité (pratique médicale consistant, à l'initiative du prescripteur, à changer un médicament par un autre présentant les mêmes effets cliniques en termes de sécurité et d'efficacité dans un contexte clinique donné).

En France, tout d'abord, l'ANSM a publié en 2013 un état des lieux⁹⁴ concernant le marché des biosimilaires et les recommandations en matière de prise en charge thérapeutique et d'interchangeabilité. En effet, elle fait connaître sa position en mentionnant que « *si le choix entre un produit de référence et son biosimilaire reste libre en absence de traitement antérieur identifié* », elle ne recommande pas « *après une première administration de modifier la prescription initiale en substituant une spécialité par une autre* ».

La LFSS de 2014⁹⁵, dans son article 47, avait introduit la notion de substitution pour le médicament biologique, à l'initiative du pharmacien d'officine, limité dans des conditions bien définies à savoir en initiation de traitement, ainsi qu'en continuité de traitement si le biosimilaire avait déjà été initié au préalable. En cas de substitution, le pharmacien inscrit le nom du biosimilaire sur l'ordonnance et informe le prescripteur de cette substitution.

Cet article de loi précise les dispositions à prendre par le pharmacien en termes de suivi notamment « *Lorsque le pharmacien délivre par substitution au médicament biologique prescrit un médicament biologique similaire du même groupe, il inscrit le nom du médicament qu'il a délivré sur l'ordonnance et informe le prescripteur de cette substitution* ».

Cependant, les modalités d'application de cet article, et notamment les conditions de substitution du médicament biologique et d'information du prescripteur, n'ont jamais été précisées par un décret. La LFSS 2020 est même par ailleurs venu annuler cette mesure.

Cet article de loi définit également l'élaboration par l'ANSM d'un répertoire des spécialités biologiques, qui constitue une cartographie précise et actualisée des biosimilaires ayant fait la preuve de leur similarité avec le biomédicament de référence.

En septembre 2017, l'ANSM a publiéⁱ sa première liste de référence des groupes biologiques similaires, et après ses mises à jour successives, celle-ci comporte les spécialités présentées dans le tableau ci-dessous :

ⁱ Suite à la publication du décret n°2016-960 du 12 juillet 2016 relatif à l'inscription des médicaments biologiques similaires sur la liste de référence des groupes biologiques similaires en vertu de l'article R. 5121-9-1 du Code de la Santé Publique.

Tableau 22 – Liste des spécialités inscrites au répertoire de biosimilaires (mise à jour du 6 juin 2019)⁹⁶

Substance active	Médicament de référence (laboratoire)	Médicament biosimilaire (laboratoire)	Mise à disposition
Adalimumab	HUMIRA® (Abbvie)	<ul style="list-style-type: none"> • AMGEVITA® (Amgen) • HALIMATOZ® (Sandoz) • HULIO® (Charles River) • HYRIMOZ® (Sandoz) • HEFIYA® (Sandoz) • IMRALDI® (Biogen) • SOLYMBIC® (Amgen) 	Ville / Hôpital
Bevacizumab	AVASTIN® (Roche)	<ul style="list-style-type: none"> • MVASI® (Amgen) • ZIRABEV® (Pfizer) 	Ville / Hôpital
Enoxaparine	LOVENOX® (Sanofi)	<ul style="list-style-type: none"> • ENOXAPARINE BECAT® (Rovi) • ENOXAPARINE CRUSIA® (Rovi) • ENOXAPARINE SANOFI® (Sanofi) • INHIXA® (Medipha) • THORINANE® (Pharmathen) 	Ville / Hôpital
Epoétine	EPREX® (Janssen)	<ul style="list-style-type: none"> • ABSEAMED® (Therabel Lucien) • BINOCRIT® (Sandoz) • EPOETINE ALFA HEXAL® (Sandoz) • RETACRIT® (Pfizer) • SILAPO® (Stada) 	Ville / Hôpital
Etanercept	ENBREL® (Pfizer)	<ul style="list-style-type: none"> • BENEPALI® (Biogen) • ERELZI® (Sandoz) • LIFMIOR® (Pfizer) 	Ville / Hôpital
Filgrastim	NEUPOGEN® (Amgen)	<ul style="list-style-type: none"> • ACCOFIL® (Accord Healthcare) • FILGRASTIM HEXAL® (Sandoz) • GRASTOFIL® (Apotex) • NIVESTIM® (Hospira) • RATIOGRASTIM® (Teva) • TEVAGRASTIM® (Teva) • ZARZIO® (Sandoz) 	Ville / Hôpital
Follitropine alfa	GONAL-f® (Merck-Serono)	<ul style="list-style-type: none"> • BEMFOLA® (Gedeon richter) • OVALEAP® (Teva) 	Ville / Hôpital
Infliximab	REMICADE® (MSD)	<ul style="list-style-type: none"> • FLIXABI® (Biogen) • INFLECTRA® (Hospira) • REMSIMA® (Biogaran) • ZESSLY® (Sandoz) 	Hôpital
Insuline Glargine	LANTUS® 100 unités/ml (Sanofi Aventis)	<ul style="list-style-type: none"> • ABASAGLAR® (Eli Lilly) • LUSDUNA® (Organon) • SEMGLEE® (Mylan) 	Ville / Hôpital
Insuline Lispro	HUMALOG® (Eli Lilly)	<ul style="list-style-type: none"> • INSULIN LISPRO SANOFI® (Sanofi Aventis) 	Ville / Hôpital
Pegfilgrastim	NEULASTA® (Amgen)	<ul style="list-style-type: none"> • FULPHILA® (Mylan) • PELGRAZ® (Accord Healthcare) 	Ville / Hôpital

		<ul style="list-style-type: none"> • PELMEG® (PharmaKorell) • UDENYCA® (AndersonBrecon) • ZIEXTENZO® (Sandoz) 	
Rituximab	MABTHERA® (Roche)	<ul style="list-style-type: none"> • BLITZIMA® (Celltrion) • RITEMVIA® (Celltrion) • RITUZENA® (Celltrion) • RIXATHON® (Sandoz) • RIXIMYO® (Sandoz) • TRUXIMA® (Celltrion) 	Hôpital
Somatropine	GENOTONORM® (Pfizer)	<ul style="list-style-type: none"> • OMNITROPE® (Teva) 	Ville / Hôpital
Teriparatide	FORSTEO® (Eli Lilly)	<ul style="list-style-type: none"> • MOVYMIA® (Gedeon Richter) • TERROSA® (Gedeon Richter) 	Ville / Hôpital
Trastuzumab	HERCEPTIN® (Roche)	<ul style="list-style-type: none"> • HERZUMA® (Biogaran) • KANJINTI® (Amgen) • OGIVRI® (Mylan) • ONTRUZANT® (Biogen) • TRAZIMERA® (Pfizer) 	Hôpital

a: Les spécialités MABTHERA® 1400mg et 1600mg, solution pour injection sous-cutanée n'ont pas de médicament biosimilaire associé

b: La spécialité HERCEPTIN® 600mg, solution injectable en flacon, pour injection sous-cutanée, n'a pas de médicament biologique similaire associé

Entre temps, devant l'état d'avancement de la science et notamment d'un meilleur recul sur les politiques européennes en faveur de l'interchangeabilité (NOR-SWITCH, politiques des pays nordiques en faveur de l'utilisation des biosimilaires sans restriction), l'ANSM a publié une mise à jour de sa recommandation en mai 2016 et a fait évoluer sa position. Désormais « *si tout échange non contrôlé entre médicaments biologiques (médicaments biosimilaires ou médicaments de référence) doit être évité, une interchangeabilité peut toutefois être envisagée à condition de respecter les conditions suivantes*⁹⁷ :

- *Un patient traité par un médicament biologique doit être informé d'une possible interchangeabilité entre deux médicaments biologiques (médicaments de référence et/ou médicaments biosimilaires) et donner son accord ;*
- *Il doit recevoir une surveillance clinique appropriée lors du traitement ;*
- *Une traçabilité sur les produits concernés doit être assurée. »*

Dans la foulée, la LFSS 2017 par son article 96 est venue compléter les dispositions déjà émises lors de la LFSS 2014, et confirmer cette volonté politique de généraliser la substitution des biosimilaires : « *dans le cas où il initie un traitement biologique, le prescripteur informe le patient de la spécificité des médicaments biologiques et, le cas échéant, de la possibilité de substitution. Le prescripteur met en œuvre la surveillance clinique nécessaire* ». ⁹⁸

En pratique, la suppression de l'obligation de continuité de traitement permet aux hôpitaux de référencer un nombre plus limité de produits, et de ne plus passer d'appels d'offres par

lots, garantissant la continuité de traitement pour tous les patients. Cette disposition permet une utilisation plus large des biosimilaires à l'hôpital.

03.3.1.2 *Le développement progressif d'une doctrine de tarification des biosimilaires*

Comme pour le médicament générique, les politiques en faveur du médicament biosimilaire ont pour but de pérenniser le système de santé par les mécanismes de baisse de prix de thérapies souvent coûteuses pour la société et doivent également conduire à dégager des marges d'efficience pour la prise en charge des nouveaux médicaments les plus innovants.

En France, le CEPS et le LEEM ont pour la première fois convenu de l'enjeu économique lié au développement des biosimilaires pour contribuer au financement du progrès thérapeutique en décembre 2012.⁹⁹

Ces spécialités doivent être inscrites sur la liste dans le cadre d'une procédure allégée, permettant leur accès rapide au marché hospitalier.

Par ailleurs, récemment, alors que les biosimilaires devaient être évalués par la Commission de la Transparence en vue de leur admission au remboursement, un décret d'août 2019¹⁰⁰ est venu introduire une automaticité de remboursement d'un biosimilaire lorsqu'il s'applique au médicament de référence. En conséquence, l'avis de la CT sur ces spécialités "n'est pas requis" à condition que le médicament de référence soit déjà remboursé.

Très vite, le principe d'égalité de traitement a été appliqué de façon stricte en ce qui concerne les biosimilaires, que ce soit en termes d'inscription sur la liste en sus ou en termes de tarification.

Les prix faisant l'objet de négociation directe entre l'acheteur hospitalier et le laboratoire, cette égalité des tarifs de responsabilité pour les médicaments comparables permet aux fabricants de biosimilaires de répondre aux appels d'offre de façon égalitaire par rapport aux fabricants des produits « de référence ».

Compte tenu de la règle de récupération par l'hôpital de 50% de l'écart entre le prix obtenu après appel d'offres et le tarif fixé par le CEPS (mécanisme de l'EMI : écart médicament indemnisable), l'arrivée de biosimilaires introduit un mécanisme de concurrence et une pression à la baisse sur les prix des médicaments de référence.

Cet effet « remise » résultant des rabais consentis par les entreprises par rapport au tarif de responsabilité fixé par le CEPS et est une des deux sources d'économies potentielles de l'arrivée des biosimilaires.

La deuxième source d'économies est l'effet « tarif » résultant de la baisse de prix appliquée au médicament de référence dès la perte du brevet.

En 2015, le CEPS a appliqué une décote de 10% au prix de REMICADE® (infliximab) avant

l'arrivée des biosimilaires. Il a ensuite constaté que les écarts entre tarif et prix obtenus se sont largement creusés. Ceci a permis de baisser à nouveau en conséquence le tarif d'infliximab de 12% en 2016.

Lors de l'initiation des discussions autour d'une doctrine de tarification des biosimilaires avec le LEEM en 2016, cet écart entre tarif et prix réel de vente a appuyé la position du CEPS qui défendait qu'il n'y avait pas de raison pour que la chute du brevet ne se traduise pas par une décote immédiate proche de celle appliquée pour tout produit (soit - 20 %).¹⁰¹

L'année 2017¹⁰² a finalement permis d'arriver à un accord entre les partenaires conventionnels qui comprend pour les biosimilaires et leurs spécialités de référence disponibles à l'hôpital :

- des taux de décote initiale pour le médicament biologique de référence et le biosimilaire de 30 %
- un calendrier de décote à l'hôpital au fil de l'eau (à 24 et 48 mois) et des niveaux de décotes se fondant sur l'observation du montant des prix d'achats et des EMI en résultant.
 - Le montant minimal de cette décote est de 10 % et elle peut être portée jusqu'à 30% selon le pourcentage d'écart entre prix d'achat observés et prix fixé par le CEPS ;
 - Ce plafond de 30 % de décote peut être supprimé au cas où le prix d'achat constaté le plus élevé serait inférieur ou égal à 50% du tarif en vigueur. Ce point fait l'objet d'un désaccord entre le CEPS qui veut qu'il s'applique dès 24 mois et le LEEM qui souhaite repousser son application à 48 mois.

Cette nouvelle doctrine a été mise en œuvre, par le CEPS pour l'arrivée des biosimilaires de MABTHERA® (rituximab) et de HERCEPTIN® (trastuzumab), avec l'application d'une décote de 30% le 2 janvier 2018 pour MABTHERA® et ses deux premiers biosimilaires et d'une décote de 30% applicable en deux temps au 2 janvier 2018 et au 1^{er} septembre 2019 pour HERCEPTIN® et ses 4 biosimilaires.

03.3.1.3 *Un dispositif incitatif qui favorise son développement à l'hôpital*

L'accroissement rapide du taux de prescription des médicaments biosimilaires au sein d'un groupe biologique similaire constitue ainsi un enjeu d'efficience sécurisée important pour notre système de santé.

Dans le circuit hospitalier, la pénétration des biosimilaires est plus importante qu'en ville (45% contre 17% en 2018 selon le GEMME).

Cette plus large utilisation des biosimilaires à l'hôpital peut s'expliquer par 3 facteurs :

- Les politiques d'appels d'offres", qui conduisent à attribuer l'ensemble d'un marché à un fournisseur et poussent les laboratoires à se lancer dans une course contre la montre pour pénétrer le plus rapidement possible les différentes classes de médicaments biosimilarisables et à adopter des stratégies d'éviction (par les prix) pour

éliminer la concurrence en place et ériger des barrières à l'entrée.

- Le mécanisme de l'EMI qui agit comme un catalyseur en cela qu'il incite les hôpitaux à choisir la référence la moins chère, souvent provenant des laboratoires commercialisant des biosimilaires.
- La modification des conditions de prescription depuis le début de l'année 2017, permettant notamment dorénavant de remplacer à tout moment d'un traitement un médicament biologique par un médicament biosimilaire, qui a conduit les hôpitaux à référencer un nombre plus limité de produits.

En parallèle, les pouvoirs publics ont demandé aux ARS de transmettre un plan d'actions d'information et de promotion de l'utilisation des biosimilaires¹⁰³, ARS, qui pourront s'appuyer notamment sur les OMEDITS.

Il est ainsi suggéré de demander à chaque établissement et aux prescripteurs concernés d'élaborer et d'adopter une stratégie commune à l'ensemble des prescripteurs (formations validantes « développement professionnel continue », remise de brochure d'informations aux patients, relais des fiches de bon usage de la HAS et de la CNAMTS), d'accompagner le travail des acheteurs hospitaliers et des autres acteurs de l'établissement pour favoriser la concurrence, de mettre à disposition des établissements des outils permettant de calculer l'économie réalisée par le recours au biosimilaire.

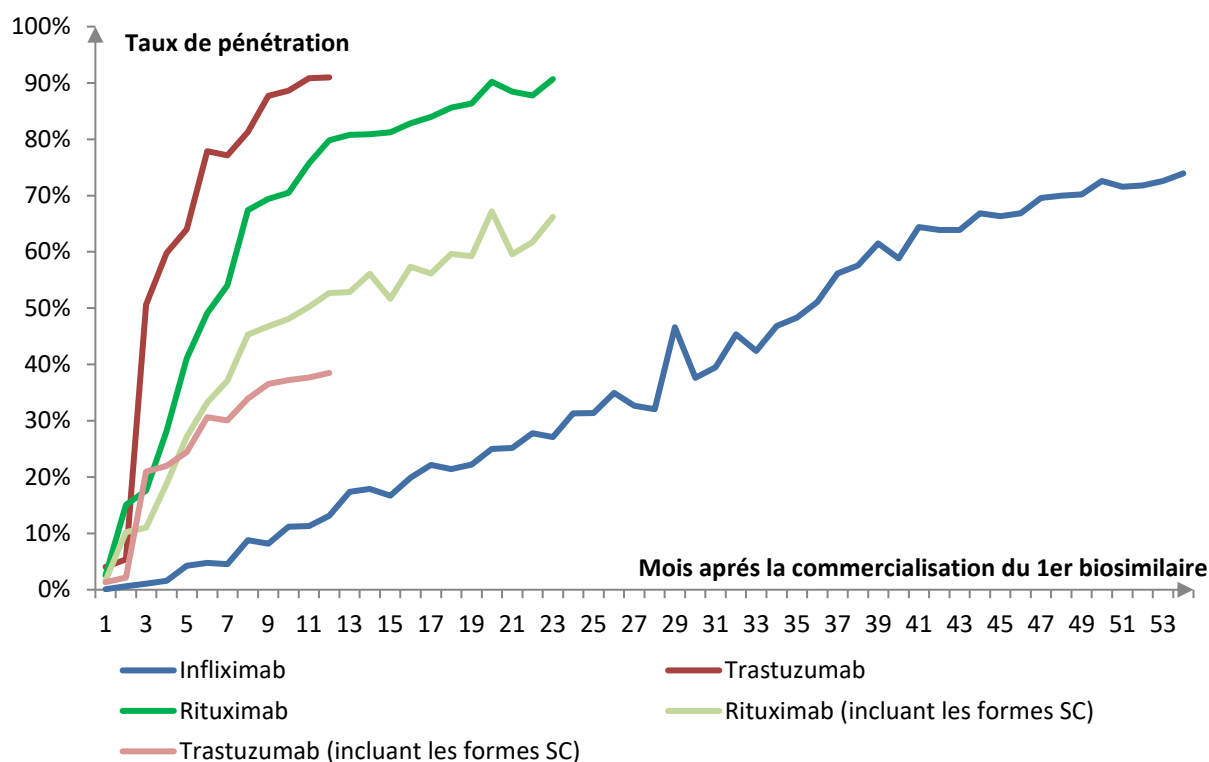
Aussi, dans le cadre du nouveau contrat d'amélioration de la qualité et de l'efficacité des soins (CAQES), les établissements sont tenus de promouvoir la prescription de médicaments biosimilaires (article 10-3 du contrat).¹⁰⁴

Les indicateurs nationaux utilisés sont notamment la part d'achats de biosimilaires ainsi que les taux de prescriptions des biosimilaires parmi l'ensemble des achats ou des prescriptions de médicaments biologiques appartenant à un groupe biologique similaire.

Ainsi, le dispositif mis en place pour le développement des biosimilaires disponibles uniquement à l'hôpital et financé en sus des GHS semble être fonctionnel. En témoigne les taux de pénétration observés pour les 3 biomédicaments de la liste en sus ayant perdu leur brevet depuis 2012 : REMICADE® (infliximab), HERCEPTIN® (trastuzumab), MABTHERA® (rituximab).

Après deux ans, les biosimilaires de l'anti-TNF infliximab ont atteints 30% de parts de marché vis-à-vis de leur médicament de référence (REMICADE®). Cela est dû au fait que la substitution n'était possible que pour les initiations de traitement jusqu'en 2017. Depuis, le taux de pénétration a continué d'augmenter et se situe aujourd'hui à 70%.

Figure 23 - Evolution de la pénétration des biosimilaires dans 3 groupes biologiques similaire (infiximab, trastuzumab, rituximab)



Sources : Gers Hôpital Août 2019

S'agissant des anticancéreux, la pénétration est encore plus dynamique notamment pour des raisons pratiques de traçabilité puisque qu'un pharmacien faisant de la reconstitution centralisée ne va pas avoir deux produits en stock. A formes équivalentes intraveineusesⁱ, les biosimilaires de rituximab ont atteint les 90% en 2 ans alors que ceux de trastuzumab ont mis un an pour atteindre ce seuil.

L'adoption des biosimilaires par l'environnement hospitalier est de plus en plus rapide, comparable à celles des génériques en ville actuellement.

Les tendances constatées sur les prix, avec des niveaux de remises pouvant atteindre les 50% pourraient remettre en cause l'inscription des produits sur la liste en sus, dès lors les prix ne correspondront peut-être plus aux critères de prise en charge sur la liste en sus (> 30% du tarif du GHS). Cela posera alors un problème de financement à l'hôpital, car il faudra financer sur les tarifs hospitaliers.

ⁱ Les laboratoires Roche ont développé une forme en administration sous cutanée qui n'est pas substituable.

03.3.2 L'instauration de financements exceptionnels

Afin de pallier des situations de non accès aux innovations et notamment lorsque les associations de patients concernées expriment leur mécontentement, les pouvoirs publics mettent en place des financements exceptionnels dont la mise en œuvre est discutée avec les laboratoires pharmaceutiques concernés.

Les situations qui en ont bénéficié sont détaillées ci-dessous.

03.3.2.1 *En raison d'un non accès à la liste en sus*

Un premier exemple de financement dérogatoire a concerné le médicament YONDELIS® (trabectedine) dans son indication du traitement du sarcome des tissus mous en 2009 et 2010 sur la base d'une enveloppe spécifique.

En 2008, la CT a émis un avis favorable à son inscription dans cette indication sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités. Mais ayant obtenu une ASMR de niveau V sans comparateur inscrit dans un avis du 2 avril 2008, la spécialité ne présentait pas les conditions requises pour une inscription sur la liste en sus et son financement devait alors être assuré par les tarifs des groupes homogènes de séjours (GHS).

Le médicament a été agréé aux collectivités fin 2009 puis inscrit sur la liste en sus en janvier 2011, mais uniquement pour une autre indication, le cancer ovarien, obtenue en novembre 2009. L'agrément était conditionné au respect d'une organisation des soins selon laquelle la prescription et l'administration de YONDELIS®, pendant les trois premiers cycles de traitement, étaient limitées à 25 centres, puis élargies à 13 autres établissements supplémentaires. Après l'administration des trois premiers cycles, sous réserve de l'accord du centre ayant initié le traitement, YONDELIS® pouvait être prescrite et administrée au sein d'un établissement de santé autorisé en oncologie proche du domicile du patient, qui assurait alors, en relais, la poursuite du traitement.

Des financements par enveloppes spécifiques ont permis d'assurer une prise en charge jusqu'en 2011 mais ils sont arrivés à terme, le financement de la molécule dans les sarcomes devait alors se faire sur les budgets hospitaliers, ce qui a rapidement posé un problème en raison de son coût (environ 4.000 euros par cure).

Suite à une alerte d'Info sarcomes à l'automne 2013 sur cette situation, la DGOS a réinstauré un financement exceptionnel aux établissements de santé pour la prise en charge de YONDELIS® dans le traitement des sarcomes des tissus mous¹⁰⁵ sur la base du tarif de responsabilité à l'aide d'une enveloppe dédiée par dotation MIGAC [missions d'intérêt général et d'aide à la contractualisation] via le volet d'aide à la contractualisation à compter du 1er janvier 2013 et pour les années 2014 et 2015.

La prise en charge des patients atteints de cette tumeur rare se faisait via le réseau labellisé national de référence pour les sarcomes des tissus mous et des viscères, appelé NETSARC, selon les recommandations de l'InCA), après discussion du dossier en réunion de

concertation pluridisciplinaire (RCP) de recours. Ce financement exceptionnel était possible dans les situations thérapeutiques en dehors des indications prises en charge par VOTRIENT® (pazopanib) pour une durée de 2 ans.

Les consommations dans l'indication concernée devaient faire l'objet d'une déclaration de la part des établissements de santé dans le fichier FICHCOMP-ATU.

La délégation des crédits se faisait, dans le cadre des circulaires tarifaires, de manière rétrospective sur la base des consommations déclarées au prorata des patients pris en charge dans la limite de l'enveloppe de 1 million d'euros en 2014 et 2015. Ce soutien a été reconduit pour 2016 dans la limite de 1 million d'euros.¹⁰⁶

Cette mesure exceptionnelle a été prise dans l'attente de nouvelles données de recherche clinique démontrant l'intérêt thérapeutique de YONDELIS®, mais en juillet 2018, compte tenu de l'avis de la Commission de la Transparence en date du 16 mai 2018 qui a conclu à un service médical rendu faible et relevé que la place que YONDELIS® n'était pas connue dans le traitement des sarcomes des tissus mous évolués, après échec de traitements à base d'anthracyclines et d'ifosfamide, ou chez les patients ne pouvant pas recevoir ces médicaments, il a été décidé de ne plus reconduire le financement exceptionnel de YONDELIS®.

Un autre cas plus récent de financement dérogatoire exceptionnel et temporaire a été mis en place par la DGOS et la DSS en 2018, pour la spécialité QARZIBA® (dinutuximab bêta, Eusa Pharma) pour des raisons de santé publique.

QARZIBA® a obtenu une AMM européenne en mai 2017 dans 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.

Le neuroblastome est la tumeur maligne solide extra-crânienne la plus fréquente du jeune enfant. Il s'agit d'une tumeur des cellules originaires des tissus donnant naissance au système nerveux sympathique. Elle représente environ 10% des tumeurs solides de l'enfant de moins de 15 ans (130 à 150 nouveaux cas par an en France).

Dans un avis daté de novembre 2017, la CT a reconnu à QARZIBA® une ASMR IV dans la prise en charge de la phase d'entretien du neuroblastome de haut risque et une ASMR V dans le neuroblastome récidivant ou réfractaire.

En application du décret de mars 2016 et comme aucun comparateur cliniquement pertinent n'était identifié, le médicament n'a pas pu être inscrit sur la liste en sus. Or, dans son avis, la CT a noté qu'il n'y a pas d'alternative disponible et a estimé qu'il n'était "pas envisageable" de traiter un patient atteint d'un neuroblastome de haut risque ou d'un neuroblastome en rechute ou réfractaire sans dinutuximab bêta.

Dans ce contexte, pour des raisons de santé publique, un financement a été mis en place à titre exceptionnel jusqu'au 31 décembre 2019, dans la prise en charge de la phase d'entretien du neuroblastome à haut risque seulement dans la première indication de l'AMM, et pas dans le neuroblastome récidivant ou réfractaire.¹⁰⁷

Cette prise en charge se substitue aux ATU nominatives en cours et est réservée à une trentaine de centres d'oncologie pédiatrique (principalement des CHU et des centres de lutte contre le cancer -CLCC).

La prise en charge exceptionnelle est effectuée sur la base d'une délégation de crédits maximale de 4 millions d'euros par an, soit un maximum de 1,3 million d'euros pour le dernier quadrimestre 2018 et 4 millions d'euros pour 2019, qui était répartie entre les établissements au prorata de leur consommation réelle et du nombre de patients traités estimé par la CT à 60 à 80 nouveaux patients par an.

Enfin, fin 2019, les pouvoirs publics ont fait savoir qu'ils avaient décidé, vraisemblablement sous la pression de l'association de patients, d'une prise en charge dérogatoire à "l'euro l'euro" de l'immunothérapie anticancéreuse KEYTRUDA® (pembrolizumab) dans deux indications pour lesquelles elle n'était pas inscrite sur la liste en sus (carcinome urothélial localement avancé ou métastatique et lymphome de Hodgkin après échec d'un traitement par brentuximab)¹⁰⁸.

Dans ces indications, KEYTRUDA® a obtenu une ASMR IV et une ASMR V, sans comparateurs inscrits sur la liste. Dans ces deux indications, les établissements devaient donc financer KEYTRUDA® sur leur budget s'ils souhaitaient proposer le médicament.

Les ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale ont souhaité, de façon dérogatoire, proposer une prise en charge de KEYTRUDA® 'à l'euro l'euro' sur la base du tarif de responsabilité dans cette indication, sans limite de budget et sans toutefois inscrire ce produit sur la liste en sus et sans pour autant justifier davantage cette dérogation.

De telles prises en charge dérogatoires sont très rares et viennent permettre un accès aux patients quand les conditions d'inscription sur la liste en sus ne sont pas remplies.

03.3.2.2 *Suite à une radiation de la liste en sus d'une d'indication*

A la suite de la réévaluation des spécialités de la liste en sus conduite en 2016, AVASTIN® (bévacizumab) a été radié à compter du 1^{er} août 2016 dans trois indications :

- en association au paclitaxel en traitement de première ligne du cancer du sein métastatique ;
- en association à la capécitabine en traitement de première ligne du cancer du sein métastatique, chez les patientes pour lesquelles un traitement avec d'autres options de chimiothérapie incluant des taxanes ou des anthracyclines n'est pas considéré

comme approprié (hors patients ayant reçu un traitement à base de taxanes et d'anthracyclines en situation adjuvante au cours des 12 derniers mois) ;

- en association à l'interféron alpha2a en traitement de première ligne du cancer du rein avancé et/ou métastatique.

Face aux inquiétudes des fédérations hospitalières, les pouvoirs publics se sont engagés à mettre en place un dispositif permettant d'accompagner la radiation partielle de ce médicament coûteux et régulièrement prescrit.¹⁰⁹ Deux mesures financières ont ainsi été mises en place.

Il s'agit d'une part de financer la continuité de traitement dans le cancer du rein et du sein en association au paclitaxel, en cas d'initiation d'AVASTIN® avant la date du 1^{er} septembre 2016. L'indication dans le cancer du sein en association avec la capécitabine n'est pas éligible car son SMR a été jugé insuffisant (alors que le SMR est faible avec le paclitaxel et important dans le cancer du rein).

Ce financement s'est fait après analyse de l'antériorité du traitement sur la base du traitement a posteriori des données du PMSI, en chaînant les séjours des patients. Les traitements programmés et non débutés au 1^{er} août pour lesquels les patients ont déjà été informés n'étaient pas concernés par la radiation partielle. Un patient était considéré en continuité de traitement si, d'après les données du PMSI, il avait reçu l'administration d'au moins une unité commune de dispensation (UCD) entre le 1^{er} juillet et le 31 août.

Le financement s'est fait, dans la limite des tarifs de responsabilité selon le droit commun, dans le cadre des arrêtés mensuels de versement le mois suivant la déclaration dans FICHCOMP pour les ex-DG et dans le cadre du circuit standard de facturation pour les ex-OQN.

D'autre part, l'objectif était de permettre la prise en charge dans le cancer du sein métastatique HER2 négatif et RH négatif (triple négatif), en raison d'un besoin thérapeutique insuffisamment couvert en première ligne du cancer du sein métastatique pour lequel AVASTIN® aurait un intérêt médical en association au paclitaxel. Le financement était octroyé à titre dérogatoire sur l'enveloppe des missions d'enseignement, de recherche, de référence et d'innovation (MERRI) en complément des GHS. Cette disposition est définitive, dans l'attente de la réalisation d'un essai clinique dans cette pathologie.

Les consommations doivent être déclarées selon le modèle utilisé pour le suivi des médicaments bénéficiant ou ayant bénéficié d'une autorisation temporaire d'utilisation (FICHCOMPATU), avec des codes spécifiques.

03.3.2.3 *Suite à la non inscription sur la liste en sus d'un médicament ayant bénéficié d'une ATU de cohorte*

ENTYVIO® (védolizumab) a été mis à disposition en France dans le cadre d'une ATU de cohorte délivrée le 16 mai 2014 dans la rectocolite hémorragique et la maladie de Crohn, puis une période post-ATU a pris le relais après son homologation européenne en mai 2014 dans la rectocolite hémorragique (RCH) et la maladie de Crohn actives modérées à sévères, chez les adultes présentant une réponse insuffisante ou une perte de réponse ou une intolérance à un traitement conventionnel ou par anti-TNF alpha.

Ce produit n'a été inscrit sur la liste en sus qu'en 11 janvier 2017 uniquement dans la RCH mais pas dans la maladie de Crohn, impliquant un financement en intra GHS dans cette indication. Ce long délai jusqu'à la publication s'explique par le changement survenu dans le cadre réglementaire de la liste en sus avec l'application du décret de mars 2016, alors même que le laboratoire avait avancé dans la négociation de prix dans les deux indications suite à l'avis favorable à l'inscription du Conseil de l'Hospitalisation dans ces deux indications¹¹⁰. En effet, au regard des conditions d'inscription de 2016, ENTYVIO® ne pouvait plus être inscrit sur la liste en sus dans la maladie de Crohn du fait de son SMR modéré dans cette indication. Ce cas questionne sur la lisibilité et la prévisibilité du système d'un point de vue industriel puisque les règles d'inscription ont été modifiées en cours d'instruction entraînant un retard dans la mise à disposition du produit aux patients.

Cette situation a suscité des protestations des patients et gastro-entérologues qui craignaient que ce financement entraîne une suspension de ce traitement qui fonctionne et a stabilisé les patients dans cette pathologie sans alternative thérapeutique hormis la chirurgie intestinale.

Un financement temporaire dont la mise en œuvre a été discutée en collaboration avec le laboratoire commercialisant ENTYVIO®, Takeda, a été mis en place, début mai pour prendre en charge les continuités de traitement, lorsqu'ENTYVIO® a été initié avant le 11 janvier 2017 pour une maladie de Crohn active modérée à sévère en échec des corticoïdes, des immunosuppresseurs et des anti-TNF.

Ce financement était effectué sur la base d'une délégation de crédits maximale de 3 millions d'euros, répartie entre les établissements au prorata de leur consommation réelle pour l'indication concernée, et intervenait en complément du financement assuré par le tarif des prestations pour cette spécialité dans l'indication considérée.¹¹¹

Initialement prévue jusqu'au 30 juin, la période de cette prise en charge dérogatoire a été rallongée jusqu'au 30 septembre 2017¹¹², puis jusqu'à épuisement de l'enveloppe.¹¹³

Cette extension de prise en charge se faisait « *sous réserve que l'état clinique des patients l'autorise, afin de permettre une transition vers les alternatives thérapeutiques désormais disponibles pour les patients actuellement traités par ENTYVIO® et dont le traitement a été initié avant le 11 janvier* ».

Ce financement transitoire était également associé à un engagement du laboratoire à soumettre une demande de réévaluation à la CT. ENTYVIO® a obtenu un SMR important dans la MC en décembre 2017¹¹⁴, qui a pu conduire à son inscription sur la liste en sus dans cette indication le 2 août 2018¹¹⁵.

03.3.3 La mise en place d'une expérimentation

Dans un contexte budgétaire contraint, une évolution de l'organisation de notre système de santé apparaît indispensable pour dégager des marges de manœuvre budgétaire.

Il est nécessaire de capitaliser sur les innovations les plus probantes et de permettre aux acteurs de tester de nouveaux modes de financements complémentaires ou alternatifs, mais également de mettre en place de nouveaux outils organisationnels.

Le législateur a rendu possible de mener des expérimentations qui pourraient conduire à une évolution profonde du modèle existant de la liste en sus.

Le cadre général des expérimentations ainsi que l'expérimentation spécifique de nouveau modèle de financement des médicaments à l'hôpital sont présentés ci-après.

03.3.3.1 *Un cadre général décrit dans la LFSS 2018*

L'article 51 de la LFSS 2018 donne un cadre légal général permettant le déploiement d'expérimentations innovantes sur le territoire et apporte les ajustements techniques nécessaires au maintien des expérimentations existantes.

A ce titre, la mesure proposée vise à expérimenter des organisations innovantes dans le secteur sanitaire et médico-social. Elle vise également à permettre des expérimentations contribuant au remboursement pertinent des médicaments ou des produits et prestations associées et poursuivant l'un des objectifs suivants :

- définir de nouvelles modalités de prises en charge des médicaments onéreux et des produits innovants au sein des établissements de santé, associées au recueil d'informations adapté, pour donner une plus grande flexibilité aux établissements, tout en les responsabilisant davantage ;
- renforcer la pertinence des prescriptions des professionnels de santé ou des établissements de santé, et inciter directement les professionnels de santé à une juste prescription, notamment pour les médicaments biosimilaires prescrits par un médecin hospitalier ;
- améliorer les conditions d'accès au forfait innovation pour les dispositifs médicaux.

Un Comité stratégique national et des Comités techniques organisent le déploiement des expérimentations. Le Comité stratégique, organe de gouvernance des expérimentations, a vu sa composition fixée par décret. Les représentants des industries de produits de santé y

figurent au même titre que les professionnels de santé, les fédérations hospitalières, les usagers du système de santé.

Les Comités techniques apportent un soutien technique.

L'article 51 représente une opportunité de tester de nouvelles modalités avant d'envisager une réforme générale

03.3.3.2 *Une expérimentation visant à faire évoluer les modalités de prise en charge des molécules onéreuses*

Au Journal officiel du dimanche 1^{er} septembre 2019 a été publié le cahier des charges d'une expérimentation "article 51" qui doit permettre de tester de nouvelles conditions de prise en charge des médicaments onéreux aujourd'hui remboursés à l'hôpital dans le cadre de la liste en sus.

Portée par la direction générale de l'offre de soins (DGOS) et la direction de la sécurité sociale (DSS), elle est prévue à compter du 1^{er} octobre, pour une durée de trois ans et trois mois au maximum.

Cinq structures sont concernées : les CHU de Bordeaux, Toulouse et Besançon, le centre de lutte contre le cancer (CLCC) Oscar-Lambret de Lille et la clinique Saint-Gatien de Tours (groupe NCT+).

Selon le cahier des charges, l'objectif de l'expérimentation est "*à la fois de permettre une meilleure connaissance des conditions d'utilisation [des médicaments onéreux] par les équipes hospitalières et des possibilités d'amélioration, fondées principalement sur la comparaison des pratiques, ainsi que de dégager de plus grandes marges de manœuvre dans le recours à ces traitements*".

L'évolution des conditions de prise en charge est envisagée selon quatre composantes :

- "*l'évolution du périmètre des médicaments éligibles à une prise en charge en sus*",
- "*le renforcement de l'incitation des établissements à la négociation tarifaire*",
- "*la mise en place d'un financement mixte des molécules onéreuses*" et
- "*la définition d'un cadre en vue d'un futur financement basé sur la pertinence*".

Le périmètre des médicaments éligibles à cette expérimentation est élargi par rapport aux médicaments actuellement pris en charge en sus. De fait, l'expérimentation concerne les médicaments déjà inscrits sur la liste en sus pour une ou plusieurs indications ainsi que d'autres molécules disposant d'une AMM mais non inscrites sur la liste.

Les modalités de prise en charge de ces autres molécules sont identiques à celles de la liste en sus, à l'exception de l'ASMR, qui n'est pas pris en compte.

Pour les produits ayant des financements mixtes aujourd'hui, sur décision du laboratoire de faire rentrer l'indication de son médicament dans le dispositif, le CEPS pourra négocier des tarifs de responsabilité et des prix limites de vente différents "*pour les établissements participant à l'expérimentation en cas de modification des conditions de prises en charge des médicaments*". Il pourra également négocier des remises spécifiques.

Par dérogation aux règles en vigueur pour la liste en sus, la prise en charge de l'ensemble des spécialités de l'expérimentation sera effectuée d'une part, via une délégation de crédits et d'autre part, via un financement en sus des tarifs hospitaliers délégué en fonction de l'usage effectif des médicaments.

Le montant de la délégation de crédits est fixé par décision ministérielle pour chaque établissement et année civile. Il se base notamment sur :

- le nombre de patients traités par l'établissement qui nécessitent le recours aux médicaments utilisés dans le cadre de l'expérimentation, à la fois les années précédentes et de manière prospective, en fonction de leur pathologie
- les coûts des traitements pour les patients nécessitant un recours à ces médicaments, en prenant en considération le cas échéant les stratégies thérapeutiques les plus efficaces
- le résultat prévisible des actions qui seront menées en cours d'année sur les prix des médicaments, sur les niveaux de consommation ou sur les stratégies thérapeutiques, le cas échéant pour favoriser le bon usage de ces médicaments
- le coût des nouveaux médicaments susceptibles de modifier les coûts des traitements pour certains patients
- les montants remboursés, prévus ou constatés, par l'assurance maladie obligatoire.

Les crédits sont délégués de manière fractionnée au cours de l'année. Leur montant peut être ajusté en cours d'année pour prendre en compte notamment la prise en charge de nouvelles spécialités pharmaceutiques modifiant les coûts de traitements de certains patients.

S'agissant du financement en sus, celui-ci correspond à la moitié du tarif de responsabilité du médicament. Pour les nouvelles molécules non inscrites sur la liste en sus, le montant de la prise en charge est diminué d'une somme forfaitaire "*représentant la contribution directe de l'établissement à cette prise en charge*", dans la limite de 30% du tarif du groupe homogène de séjours (GHS) pour le patient concerné. Le montant de cette somme forfaitaire est fixé par décision ministérielle et peut être différent pour chaque médicament.

Dans ce modèle financier, le mécanisme de l'écart médicament indemnisable (EMI) est supprimé "*pour laisser à chaque établissement l'entier bénéfice des négociations tarifaires qu'il mène*".

Ainsi, à travers cette expérimentation, les pouvoirs publics semblent vouloir déconnecter les critères de l'ASMR du financement à l'hôpital. Ce dispositif permettrait notamment de

déverrouiller l'accès à la liste en sus pour des médicaments avec aujourd'hui une ASMR IV, afin de mieux s'adapter à la réalité de l'innovation, qui repose non seulement sur des progrès de rupture mais également sur des progrès incrémentaux.

03.3.3.3 *Une incitation à l'amélioration de la pertinence des prescriptions*

Dans le cadre de l'expérimentation, les établissements participants doivent recueillir, lors de la facturation des spécialités pharmaceutiques concernées, "*des éléments complémentaires liés au contexte de la prescription, à l'indication de traitement ou aux effets du traitement*".

Ces éléments sont à transmettre au PMSI et sont anonymisés. Sont concernés les médicaments dont au moins une des indications est prise en charge dans le cadre de l'expérimentation, mais aussi les médicaments inscrits au remboursement et prescrits par un médecin hospitalier ainsi que les anticancéreux agréés aux collectivités.

L'Etat s'engage de son côté à fournir périodiquement aux établissements expérimentateurs des données de santé spécifiques à leur activité d'une part, et des données nationales agrégées, d'autre part (et notamment les données agrégées des autres établissements participants).

Un groupe de travail relatif à l'analyse des données récupérées devra être mis en place dans chaque établissement participant. Il sera chargé d'informer régulièrement la DSS et la DGOS des analyses menées, de l'impact de ces analyses sur les pratiques de prescription et les évolutions sur les données restituées qui sont le cas échéant souhaitées.

Sur la base de tout cela, des actions d'amélioration de la qualité et de la pertinence devront être mises en œuvre par les établissements.

L'expérimentation est déployée en deux temps.

- Au 1^{er} octobre, la collecte "enrichie" des données de prescriptions est lancée (sauf pour les médicaments pris en charge au sein des GHS). Les modalités de prise en charge des médicaments onéreux ne sont pas modifiées durant cette phase.
- A partir du 1^{er} janvier 2020, la collecte des données est complète pour tous les produits et les modalités de prise en charge sont modifiées. Un suivi périodique des résultats obtenus par les établissements est effectué sur la durée de l'expérimentation, et partagé avec les ARS.

En fonction de l'efficacité de leurs consommations de produits de santé, et dans le cadre des travaux de juste prescription qu'ils mèneront au sein de cette expérimentation, les établissements participants pourront le cas échéant bénéficier d'une prise en charge à un niveau supérieur par rapport à celui qui aurait résulté de l'application des conditions actuellement en vigueur.

Ce différentiel de prise en charge constitue une incitation directe pour l'établissement de santé à mener des actions de pertinence, étant entendu qu'un tel différentiel se produit lorsque les établissements concernés ont une consommation moyenne de médicaments onéreux plus faible que celle observée nationalement, pour une pathologie donnée. Il n'est donc pas attendu a priori de surcoût lié à cette partie de l'expérimentation.

Enfin, l'arrivée des biosimilaires sur deux médicaments pondérants de la liste en sus devraient permettre d'atténuer davantage la croissance des dépenses des médicaments de la liste en sus.

Néanmoins, le dispositif actuel conserve d'importantes limites structurelles, du fait de la rigidité de la critériologie d'inscription sur la liste en sus, qui ont pour conséquence une absence d'accès à certaines innovations pour les patients et du fait de l'absence d'agilité dans la fixation des tarifs des GHS.

Il semble que la prise de conscience des pouvoirs publics de ces difficultés passe par l'octroi de financements dérogatoires pour pallier ces incohérences et la mise en place d'expérimentations ayant vocation à offrir un plus large accès à la prise en charge en sus de produits onéreux tout en améliorant la qualité des pratiques et en responsabilisant davantage les acteurs.

CONCLUSION

Mis en place en 2004, lors de la mise en œuvre de la tarification à l'activité (T2A), le dispositif de la liste en sus facilite l'accès aux médicaments onéreux et innovants en basant leur financement sur un remboursement par l'assurance maladie et non sur le budget de l'établissement de santé pour garantir à tous les patients un accès à ces médicaments alors que les tarifs des groupes homogènes de séjours (GHS) ne pouvaient correctement les prendre en compte.

Il offre une solution aux objectifs de santé publique et aux enjeux économiques et budgétaires. Il a incontestablement été un accélérateur d'introduction des thérapies, qui ont bénéficié à de très nombreux patients et a contribué nettement à améliorer l'état de santé de la population. A titre d'illustration en cancérologie on observe une amélioration des taux de survie à 5 ans dans les cancers du poumon (+3%), dans le cancer colorectal (+3%), dans la leucémie lymphoïde chronique (+5%).^{116,117}

L'évolution des coûts de financement de ce dispositif a été extrêmement importante pendant les premières années de mise en route et a conduit à mettre en œuvre des mesures de régulation micro-économiques et macro-économiques depuis 2009 dont l'effet a été notable.

A partir de 2010, la croissance des dépenses des médicaments de la liste en sus se ralentit. L'évolution a été généralement de l'ordre de 5% par an. En 2018, un recul des dépenses de 0,2% a même été observé pour la première fois à 3,443 milliards d'euros¹. Cette légère baisse résulte de l'effet de la concurrence biosimilaire sur le trastuzumab et le rituximab qui a permis de contrôler l'envolée des dépenses pour les immunothérapies anticancéreuses (KEYTRUDA®, OPDIVO®).

Ces dépenses sont à relativiser par rapport à la part qu'elle représente dans les dépenses de l'assurance maladie (4% de l'ONDAM hospitalier en 2017) et aux dépenses totales de médicaments (13% en 2017). Dans la prise en charge des cancers, les dépenses d'anticancéreux sur la liste en sus représentent 11,5% des dépenses de santé totales¹¹⁸. Au regard du poids du cancer en termes sanitaires et populationnels (le cancer, première cause de mortalité en France touche 2,637 millions d'assurés sur 57,6 millions), ces proportions révèlent des coûts d'opportunité acceptables.

Les médicaments de la liste en sus constituent aujourd'hui une dépense de santé mieux maîtrisée. Cette maîtrise provient en grande partie, comme nous l'avons vu, de la baisse régulière du prix des molécules existantes et de leur générique ou biosimilarisation. Le surcoût lié à l'apparition de molécules innovantes a été suffisamment contenu pour être compensé par ces autres baisses de prix.

Cette maîtrise provient également d'une gestion dynamique de la liste, avec des vagues de radiations de la liste pour certaines molécules ou certaines indications lorsque les conditions

¹ Analyse des données ScanSanté de l'Agence technique de l'information sur l'hospitalisation (ATIH)

d'inscription n'étaient plus remplies.

Toutefois, le dispositif touche certaines limites structurelles dans sa configuration actuelle.

En premier lieu, la responsabilisation des acteurs lors du recours à des produits de la liste en sus est jugée limitée^{82,119}. Le suivi individualisé de leurs prescriptions par le RPPS est défaillant et leur implication trop faible. De même les contrôles effectués par les ARS sur la pertinence des prescriptions sont rares et ont systématiquement une dimension collective qui porte la question des pratiques médicales au seul niveau global de l'établissement, et non à celui des médecins prescripteurs pris individuellement.

La généralisation des logiciels d'aide à la prescription et l'obligation de codage à l'indication devraient permettre de diffuser la culture de la juste prescription.

En second lieu, les critères de gestion de la liste en sus fixés depuis 2016 par décret alors qu'ils relevaient jusqu'alors de recommandations, et appliqués de manière quasi-automatique, sont jugés trop rigides ou pas toujours en phase avec les avancées de la science ou les besoins des malades⁸².

En particulier, le système est particulièrement rigide pour les médicaments « frontières » (e.g. ASMR IV). Ces médicaments sont sur le marché puisqu'ils ont passé avec succès toutes les étapes de la HAS et du CEPS, mais ne sont pas nécessairement accessibles aux patients dans les hôpitaux qui n'auraient pas les moyens de les financer, le forfait hospitalier (GHS) ne permettant pas de couvrir les coûts de traitement.

Le risque serait de voir émerger une médecine à deux vitesses. D'un côté, la médecine des patients informés qui ont les moyens de se rendre dans un grand centre hospitalier ou d'engager des dépenses dans les pays qui auraient permis un accès plus rapide qu'en France. De l'autre, les patients pris en charge au sein d'hôpitaux qui ne sont pas en mesure de délivrer les produits les plus efficaces.

Ces situations associées à des retards dans l'accès aux patients peuvent constituer autant de pertes de chance pour les patients français et compromettre une des promesses fondamentales de notre système de santé : l'égal accès aux soins.

Pour pallier ces situations de non accès, les cas de financements dérogatoires, octroyés sous l'impulsion des associations de patients mécontentes se multiplient, allant même au-delà des possibilités offertes par le décret de 2016 et faisant ainsi perdre toute lisibilité au dispositif.

L'arrivée prochaine de nombreux nouveaux traitements toujours plus ciblés et personnalisés, qui se développent notamment autour de la thérapie génique, consistant à introduire ou modifier des gènes dans l'organisme du patient afin de le soigner, ou de la thérapie cellulaire, qui est fondée sur l'introduction de nouvelles cellules dans l'organisme du patient (cellules souches par exemple), provenant d'un autre patient ou d'un organe différent prélevé sur le même patient, va conduire à des défis économiques différents.

Le système actuel de la liste en sus semble à bout de souffle et la situation a été reconnue comme problématique¹²⁰. Il est nécessaire de faire évoluer les modalités de prise en charge de ces produits onéreux.

Les critères d'inscription sur la liste en sus devraient être déconnectés des critères de l'ASMR. Cela permettrait notamment de déverrouiller l'accès à la liste en sus pour des médicaments ayant une ASMR IV, afin de mieux s'adapter à la réalité de l'innovation, qui repose non seulement sur des progrès de rupture mais également sur des progrès incrémentaux⁸². Cette réforme pourrait être engagée en liaison avec la réforme des critères d'évaluation du médicament dite de la VTR (valeur thérapeutique relative), lorsque celle-ci interviendra.

Une autre proposition envisagée serait de mieux anticiper les sorties de liste en sus en programmant une baisse des prix associée ou non à une revalorisation des GHS⁸². Cette anticipation, en liaison avec les industriels, pourrait donc constituer le corollaire indispensable d'une plus large ouverture de la liste en sus, par exemple en programmant une baisse des prix selon un calendrier déterminé et corrélé à la réévaluation régulière et systématique par la HAS, voire en examinant parallèlement la possibilité de revaloriser les GHS pour y intégrer certains produits une fois que le volume de prescription de l'innovation est suffisamment important¹²¹.

Une première traduction concrète d'évolution du dispositif réside dans une expérimentation au titre de l'article 51 de la LFSS 2018. Cette expérimentation allie au sein de quelques établissements volontaires un accès plus large aux médicaments onéreux à une plus forte implication des acteurs en faveur de l'efficacité et de la pertinence pour ces médicaments.

En fonction des résultats et des éventuels difficultés rencontrées, un dispositif général pourrait être établi pour 2022.

ANNEXES

Annexe 1 : Liste non exhaustive de 24 indications qui disposent d'un agrément collectivités mais ne sont pas financés sur la liste en sus et analyse des raisons de non inscription sur la liste en sus

Tableau 23 - Spécialités ayant des indications disposant d'un agrément collectivités mais non inscrites sur la liste en sus

Spécialité	Date Avis CT	Indications	SMR	ASMR obtenue	ASMR demandée	ISP	Statut des comparateurs identifiés par la CT
NULOJIX Belatacept	30/11/11	Prévention du rejet du greffon chez les adultes recevant une transplantation rénale en association aux corticoïdes et à l'acide mycophénolique (MPA)	Important	IV	III	Absence	Pas de comparateur inscrit sur la liste en sus Anticalcineurines non inscrites (NEORAL, SANDIMMUN, ADVAGRAF PROGRAF et MODIGRAF)
BENLYSTA Belimumab	29/02/12	Lupus systémique actif avec présence d'auto-anticorps et activité de la maladie élevée malgré un traitement standard.	Important	IV	III	Absence	Pas de comparateur cliniquement pertinent
PIXUVRI Pixantrone	10/07/13	Lymphome non hodgkinien agressif à cellules B réfractaires à plusieurs reprises ou en rechute	Faible	V	IV	Absence	Pas de comparateur cliniquement pertinent avec AMM
JETREA Ocriplasmine	04/12/13	Traction vitréo-maculaire (TVM)	Important	IV	III	Absence	Pas de comparateur inscrit sur la liste en sus Seul comparateur : chirurgie (vitrectomie)
XOFIGO Dichlorure de radium	02/04/14	Cancer de la prostate résistant à la castration, avec métastases osseuses symptomatiques et sans métastases viscérales connues	Important	IV	III	Non quantifiable	Pas de comparateur inscrit sur la liste en sus METASTRON, QUADRAMET (radiées de la liste en sus en 2015) Spécialités disponibles en ville : ZYTIGA, XTANDI
DEFITELIO Defibrotide	09/07/14	Maladie veino-occlusive (MVO) hépatique sévère, dans le cadre de la transplantation de cellules souches hématopoïétiques (TCSH)	Modéré	IV	III	Absence	Pas de comparateur cliniquement pertinent avec AMM
ABRAXANE Paclitaxel	15/10/14	Adénocarcinome du pancréas métastatique en 1ère ligne et en association avec la gemcitabine	Important	IV	III	Faible	Pas de comparateur inscrit sur la liste en sus GEMZAR, Protocole FOLFIRINOX

Spécialité	Date Avis CT	Indications	SMR	ASMR obtenue	ASMR demandée	ISP	Statut des comparateurs identifiés par la CT
SYLVANT Siltuximab	15/04/15	Maladie de Castleman (MC) multicentrique, non infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et l'herpès-virus, humain 8 (HHV-8).	Modéré	IV	II	Absence	Aucun produit ne dispose d'une AMM Biothérapies utilisées hors AMM : MABTHERA, ROACTEMRA, VELCADE
CYRAMZA Ramucirumab	17/06/15	Cancer gastrique avancé en association avec le paclitaxel dont la maladie a progressé après une chimiothérapie à base de sels de platine et de fluoropyrimidine.	Modéré	V	III	Absence	Chimiothérapies utilisées hors AMM
ERWINASE L-asparaginase issue d'Erwinia	07/10/15	Leucémie aiguë lymphoblastique en association à d'autres agents chimiothérapeutiques en cas d'hypersensibilité à l'asparaginase native ou pégylée dérivée d'E. coli est apparue.	Important	IV	III	Absence	Pas de comparateur médicamenteux
LEMTRADA Alemtuzumab	06/01/16	Sclérose en plaques de forme sévère rémittente malgré un traitement de 1ère ou de 2ème ligne	Modéré	V	III	Absence	Spécialité inscrite sur la liste en sus : TYSABRI Spécialités disponibles en ville : AVONEX, REBIF, BETAFERON, EXTAVIA, COPAXONE, AUBAGIO, TECFIDERA, GILENYA <i>i</i> , EISEP
VELCADE Bortezomib	06/01/16	1ère ligne du lymphome à cellules du manteau	Important	IV	II	Absence	Pas de comparateur inscrit sur la liste en sus ONCOVIN (vincristine)
ONCASPAR Pegaspargase	29/06/16	Leucémie lymphoblastique aiguë (LLA) en association à d'autres agents antinéoplasiques	Important	V	IV	Absence	Pas de comparateur inscrit sur la liste en sus KIDROLASE (disponible en ville)

Spécialité	Date Avis CT	Indications	SMR	ASMR obtenue	ASMR demandée	ISP	Statut des comparateurs identifiés par la CT
HOLOCLAR Cellules épithéliales cornéennes humaines autologues	20/07/16	Déficiences en cellules souches limbiques modérée à sévère, unilatérale ou bilatérale, causée par des brûlures oculaires chimiques ou physiques	Important	IV	III	Non quantifiable	Pas de comparateur cliniquement pertinent
CYRAMZA Ramucirumab	21/09/16	2 ^{ème} ligne du cancer colorectal métastatique (CCRM) en association avec la chimiothérapie FOLFIRI	Modéré	V	V	Absence	Spécialités inscrites sur la liste en sus : AVASTIN, ERBITUX, VECTIBIC, ZALTRAP
ONIVYDE Nanoliposomal irinotecan	19/04/17	Adénocarcinome du pancréas métastatique après un traitement ayant comporté de la gemcitabine, en association avec le 5-fluorouracile (5-FU) et la leucovorine (LV)	Important	V	III	Absence	Pas de comparateur inscrit sur la liste en sus Protocoles de polychimiothérapie à base de fluoropyrimidine
OPDIVO Nivolumab	19/04/17	Lymphome de Hodgkin classique (LHc) en rechute ou réfractaire après une greffe de cellules souches autologue (GCSA) et un traitement par brentuximab	Important	V	II	Absence	Aucun médicament ne dispose d'une AMM Monochimiothérapies hors AMM : gemcitabine, bendamustine, lénalidomide ou évérolimus
ADCETRIS Brentuximab	03/05/17	Lymphome hodgkinien CD30 positif avec un risque accru de récurrence ou de progression après une ASCT.	important	IV	III	Absence	Pas de comparateur cliniquement pertinent avec AMM
KEYTRUDA Pembrolizumab	21/02/18	Carcinome urothélial localement avancé ou métastatique ayant reçu une chimiothérapie antérieure à base de sels de platine	Important	IV	III	Absence	Pas de comparateur inscrit sur la liste en sus JAVLOR (radié en 2016) gemcitabine (hors AMM en 2 ^{ème} ligne) OPDIVO et TECENTRIQ (non inscrit)
KEYTRUDA Pembrolizumab	04/04/18	Lymphome de Hodgkin classique (LHc) en rechute ou réfractaire après échec d'une greffe de cellules souches (GCS)	Important	V	IV	Absence	Pas de comparateur inscrit sur la liste en sus OPDIVO (non inscrit)

Spécialité	Date Avis CT	Indications	SMR	ASMR obtenue	ASMR demandée	ISP	Statut des comparateurs identifiés par la CT
		autologue et d'un traitement par brentuximab (BV), ou inéligibles à une greffe et après échec d'un traitement par BV					Monochimiothérapies hors AMM : gemcitabine, bendamustine, lénalidomide ou évérolimus
LAMZEDE Velmanase alpha	12/12/18	Traitement enzymatique substitutif des manifestations non neurologiques chez les patients atteints d'alpha-mannodidose légère à modérée.	Modéré	IV	III	Absence	Pas de comparateur cliniquement pertinent
BESPONA Inotuzumab ozogamicin	07/02/18	Leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à précurseurs B, d'expression positive du CD22 en rechute ou réfractaire, avec chromosome Philadelphie négatif	Faible	V	II	Absence	BLINCYTO (inscrit) fludarabine et d'anthracycline (ex : FLAG-Ida17]), cytarabine, agents alkylants, vincristine liposomique ¹⁸ (hors AMM) et clofarabine (AMM uniquement chez l'enfant)
ADCETRIS Brentuximab vedotin	03/04/19	Mycosis fongoïde (MF) et lymphome cutané primitif anaplasique à grandes cellules (LCPAGC) CD30+ après au moins un traitement systémique antérieur	Important	IV	III	Absence	Pas de comparateur inscrit sur la liste en sus Dans le MF : TARGRETIN, ROFERON A, POTILEGO Hors AMM : rétinoïdes systémiques, le MTX faible dose, les chimiothérapies (gemcitabine, doxorubicine, polychimiothérapie type CHOP) Dans le LCPAGC : Hors AMM : MTX à faible dose, bexarotène, polychimiothérapies et radiothérapie.

BIBLIOGRAPHIE

- ¹ Woronoff-Lemsi M-C et al. (2003) Le médicament à l'hôpital.
- ² Rapport de la Cour des Comptes sur le Sécurité Sociale de 2002
- ³ AFSSAPS (2006) Analyse des ventes de médicaments aux officines et aux hôpitaux en France 1994-2004, 6^{ème} édition.
- ⁴ Rapport d'enquête de la cour des comptes consacrée à la réforme du financement des établissements de santé, 2006
- ⁵ Mathieu Lainé, Marie-Caroline Legendre. L'évolution des dépenses de pharmacie dans les budgets hospitaliers des établissements sous dotation globale entre 1998 et 2001. DRESS. Sept 2004.
- ⁶ Rapport d'analyse et d'orientation de la politique de financement des établissements de santé. Conseil de l'hospitalisation. Juillet 2005.
- ⁷ Levy C, Bonastre J, le coût de la chimiothérapie, 2003
- ⁸ HCSP (2009) Evaluation du plan cancer 2003-2007.
- ⁹ Legifrance. Loi n°2003-1199 du 18 décembre 2003 de financement de la sécurité sociale pour 2004 [en ligne : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000249276>]
- ¹⁰ Rapport d'information n° 703 (2011-2012) de MM. Jacky LE MENN et Alain MILON, fait au nom de la mission d'évaluation et de contrôle de la sécurité sociale (MECSS) de la commission des affaires sociales sur le financement des établissements de santé
- ¹¹ Legifrance. Loi n°2004-810 du 13 Août 2004 relative à l'assurance maladie [en ligne : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000625158>]
- ¹² Arrêté du 7 mai 2007 pris en application de l'article L.162-21-2 du Code de la Sécurité Sociale et fixant la composition et les modalités de fonctionnement du conseil de l'hospitalisation. [en ligne : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000276751&dateTexte=20171107>]
- ¹³ Arrêté du 9 mai 2005 pris en application du II de l'article L. 162-16-6 du Code de la Sécurité Sociale. JO du 26 mai 2005
- ¹⁴ Legifrance. Code de la Sécurité Sociale – Article D162-10-1 [en ligne : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006073189&idArticle=LEGIARTI000027997606&dateTexte=&categorieLien=cid>]
- ¹⁵ Analyse des ventes de médicaments aux officines et aux hôpitaux en France - 1999-2009. AFSSAPS 11eme édition - Juillet 2011
- ¹⁶ Rapport annuel du CEPS de 2009
- ¹⁷ Fiche d'éclairage « les médicaments de la liste en sus » - Rapport sur la Sécurité Sociale de juin 2013 de la Cour des Comptes
- ¹⁸ Rapport sur la Sécurité Sociale 2011 de la Cour des Comptes
- ¹⁹ Situation de la chimiothérapie des cancers en 2010 - InCA
- ²⁰ Pharmaceutical Pricing Policies in a Global Market – OCDE 2008
- ²¹ Rapport 2010 au parlement sur la tarification à l'activité
- ²² Marie-Émilie CLERC, Brigitte HAURY et Christine RIEU. Les médicaments hors tarification à l'activité dans les établissements de santé. DRESS N° 653 • août 2008
- ²³ Loi n°2008-1330 du 17 décembre 2008 de financement de la Sécurité Sociale pour 2009
- ²⁴ Circulaire N°DSS/FSS/DHOS/E2/SG/2009/180 du 16 juin 2009 relative aux actions locales à conduire (contrôle des contrats de bon usage, application du dispositif de régulation) pour la maîtrise des produits de santé des listes en sus.
- ²⁵ Circulaire N° DSS/1C/DGOS/PF2/2010/389 du 12 novembre 2010 relative à la mise en œuvre des dispositions relatives à la maîtrise des produits de santé des listes en sus/actions locales à conduire en 2010 et 2011 (application du dispositif de régulation)
- ²⁶ Circulaire n DSS/1C/DGOS/PF2/2011/148 du 1^{er} décembre 2011 relative à la mise en œuvre du dispositif de régulation des dépenses des produits de santé des listes en sus :actions locales à conduire en 2011 et 2012
- ²⁷ Circulaire DSS/SD1C/DGOS/PF2 no 2013-36 du 31 janvier 2013 relative à la mise en oeuvre de dispositions relatives à la maîtrise des dépenses au titre des produits de santé des listes en sus/actions locales à conduire en 2013 (application du dispositif de régulation)
- ²⁸ IGAS. Evaluation du dispositif de financement des médicaments en sus des prestations d'hospitalisation dans les établissements de santé. Avril 2012

-
- ²⁹ Décret no 2013-870 du 27 septembre 2013 relatif au contrat de bon usage des médicaments et produits et prestations mentionné à l'article L. 162-22-7 du Code de la Sécurité Sociale
- ³⁰ Loi no 2013-1203 du 23 décembre 2013 de financement de la sécurité sociale pour 2014
- ³¹ Etude d'impact du projet de loi de financement de la sécurité sociale pour 2014 [en ligne : <http://www.assemblee-nationale.fr/14/pdf/projets/pl1412-ei.pdf>]
- ³² Etude d'impact du projet de loi de financement de la sécurité sociale pour 2016 [en ligne : <http://www.assemblee-nationale.fr/14/pdf/projets/pl3106-ei.pdf>]
- ³³ Arrêté du 27 avril 2017 relatif au contrat type d'amélioration de la qualité de l'efficacité des soins mentionnés à l'article L.162-30-2 du CSS – Avril 2017.
- ³⁴ Arrêté du 27 avril 2017 fixant les référentiels de pertinence, de qualité, de sécurité des soins ou de seuils, exprimés en volume ou en dépenses d'assurance maladie mentionnés à l'article L. 162-30-3 du Code de la Sécurité Sociale. Journal officiel du 30 avril 2017
- ³⁵ Arrêté du 12 décembre 2018 fixant les référentiels de pertinence, de qualité, de sécurité des soins ou de seuils, exprimés en volume ou en dépenses d'assurance maladie mentionnés à l'article L. 162-30-3 du Code de la Sécurité Sociale
- ³⁶ Rapport de l'InCA sur la situation des cancers en France en 2017
- ³⁷ Arrêté du 12 février 2015 fixant le montant forfaitaire et la liste des prestations d'hospitalisation mentionnés à l'article L.162-22-7-2 du Code de la Sécurité Sociale. JO du 17 février 2015.
- ³⁸ Arrêté du 4 mars 2015 fixant pour l'année 2015 les éléments tarifaires mentionnés aux I et IV de l'article L. 162-22-10 du Code de la Sécurité Sociale. JO du 11 mars 2015
- ³⁹ Instruction DSS/1C/DGOS/PF2/2015/265 du 31 juillet 2015 relative à la mise en oeuvre en 2015 des dispositions rapprochant la maîtrise des dépenses au titre des produits de santé des listes en sus et le contrat de bon usage.
- ⁴⁰ Pierre Le Quinio, Virginie Chopard. Protocole thérapeutique temporaire d'une situation acceptable au hors AMM (Omedit Lorraine, 2017) [en ligne : <https://www.omedit-grand-est.ars.sante.fr/rtu?parent=6001>]
- ⁴¹ Note d'information no DSS/1C/DGOS/PF2/2018/43 du 16 février 2018 relative à la mise en oeuvre du référentiel administratif portant la codification de l'indication dans laquelle un médicament de la liste en sus est prescrit
- ⁴² Note technique de l'ATIH n° CIM-MF-205-3-2019 du 23 avril 2019 Campagne tarifaire et budgétaire 2019 Nouveautés « financement »
- ⁴³ Arrêté du 27 décembre 2010 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques prises en charge en sus des prestations d'hospitalisation mentionnée à l'article L. 162-22-7 du Code de la Sécurité Sociale. JO du 5 janvier 2011
- ⁴⁴ Décision n°358498 du Conseil d'Etat [en ligne : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichJuriAdmin.do?idTexte=CETATEXT000030750138>]
- ⁴⁵ Décision n° 363164 du Conseil d'Etat [En ligne : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichJuriAdmin.do?idTexte=CETATEXT000030750151>]
- ⁴⁶ Instruction n° DGOS/PF2/DGS/PP2/DSS/1C/2016/389 du 16 décembre 2016 relative à la procédure d'inscription et de radiation d'une spécialité pharmaceutique dans une ou plusieurs indications thérapeutiques de la liste mentionnée à l'article L.162-22-7 du Code de la Sécurité Sociale
- ⁴⁷ IGAS (Inspection Générale des Affaires Sociales). Pertinence d'une intégration du montant des agents stimulant l'érythropoïèse dans les tarifs de dialyse. 66 p. (2010).
- ⁴⁸ AMELI (Assurance Maladie en ligne). Base des médicaments et informations tarifaires. Available at: <http://www.ameli.fr/>.
- ⁴⁹ Cour des comptes, Rapport sur l'application des lois de financement de la sécurité sociale, septembre 2017.
- ⁵⁰ Décret du 2 octobre 2012 pris en application de l'article 47 de la loi de financement de la sécurité sociale de 2012
- ⁵¹ Décision n°2013.0111/DC/SEESP du 18 septembre 2013 du collège de la Haute Autorité de santé relatif à l'impact significatif sur les dépenses de l'assurance maladie déclenchant l'évaluation médico-économique des produits revendiquant une ASMR ou une ASA de niveaux I, II ou III
- ⁵² Accord-cadre entre le LEEM et le CEPS du 25 septembre 2008
- ⁵³ Etude d'impact de la PLFSS 2017 [en ligne : <http://www.assemblee-nationale.fr/14/pdf/projets/pl4072-ei.pdf>]
- ⁵⁴ Décret n° 2017-395 du 24 mars 2017 relatif aux pays européens de comparaison pour la fixation du prix des produits de santé remboursables par l'assurance maladie

-
- ⁵⁵ Rapport d'activité du CEPS 2017
- ⁵⁶ Rapport sur la Sécurité Sociale 2017 de la Cour des Comptes. Les achats hospitaliers
- ⁵⁷ Données publiques de l'ATIH (en ligne : <https://www.scansante.fr/applications/synthese-dmi-mo-sus> , consulté le 21 janvier 2019)
- ⁵⁸ Rapport de la DREES, Les établissements de santé, édition 2019. Fiche 29 : les médicaments et les dispositifs médicaux de la liste en sus
- ⁵⁹ Rapport sur la Sécurité Sociale de la Cour des Comptes de juin 2013. Fiche d'éclairage sur les médicaments de la liste en sus.
- ⁶⁰ Décision n° 328887 du 24/09/2010 (société PFIZER) du Conseil d'Etat. (en ligne : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichJuriAdmin.do?idTexte=CETATEXT000022859531>)
- ⁶¹ Décret no 2015-1469 du 13 novembre 2015 portant suppression de commissions administratives à caractère consultatif
- ⁶² Procédure d'instruction de l'inscription sur la liste en sus (en ligne : https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/dgos_procedure_instruction_dossier_inscription_specialites_pharmaceutiques_liste_sus.pdf)
- ⁶³ EFPIA Patient W.A.I.T.Indicator 2018 survey (en ligne : <https://efpia.eu/media/412747/efpia-patient-wait-indicator-study-2018-results-030419.pdf>)
- ⁶⁴ Etude présentée à l'ESMO 2018 (en ligne : <https://www.esmo.org/Press-Office/Press-Releases/MCBS-HTA-cancer-drugs-approval-Hwang>)
- ⁶⁵ Dossier de Presse. Notre ambition pour les industries de santé. 8ème Conseil stratégique des industries de santé (CSIS) [en ligne : https://www.gouvernement.fr/sites/default/files/document/document/2018/07/dossier_de_presse_-_conseil_strategique_des_industries_de_sante_-_10.07.2018.pdf]
- ⁶⁶ Avis de la commission de la transparence en date du 21 février 2018 concernant la spécialité KEYTRUDA
- ⁶⁷ Avis de la commission de la transparence en date du 15 octobre 2014 concernant la spécialité ABRAXANE
- ⁶⁸ Avis relatif aux prix de spécialités pharmaceutiques publiés en application de l'article L. 162-16-6 du Code de la Sécurité Sociale N°116. Publié au Journal Officiel du 18 avril 2019
- ⁶⁹ Avis de la commission de la transparence en date du 31 janvier 2018 concernant la spécialité SPINRAZA
- ⁷⁰ Arrêté du 15 avril 2019 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques prises en charge en sus des prestations d'hospitalisation mentionnée à l'article L. 162-22-7 du Code de la Sécurité Sociale. Publié au Journal Officiel du 18 avril 2019
- ⁷¹ Plan Cancer 2014-2019. Février 2015
- ⁷² RENALOO - Lettre ouverte à Madame Marisol Touraine (en ligne : <http://www.renalloo.com/images/stories/documents/belatacept/courrier%20Marisol%20Touraine%20belatacept%20finale.pdf>)
- ⁷³ Lettre ouverte à la ministre, Cancer de la prostate avec métastases osseuses : Souffrir puis mourir alors qu'une solution existe. <http://cerhom.fr/items/images/blog/LETTRE-OUVERTE-A-MME-BUZYIN-MINISTRE-DE-LA-SANTE.pdf>, consulté le 18 octobre 2019)
- ⁷⁴ MesOpinions.com, Pétition : Imagyn appelle au retour du remboursement de l'avastin pour les patientes atteintes du cancer du col de l'utérus (en ligne : <https://www.mesopinions.com/petition/victoire/imagyn-appelle-retour-remboursement-avastin-patientes/28048>, consulté le 18 octobre 2019).
- ⁷⁵ La Cagnotte des proches. Aidons Leslie à combattre son cancer (en ligne : <https://lacagnottedesproches.fr/cagnotte/lesliealedroitdycroireencore/>, consulté le 18 octobre 2019)
- ⁷⁶ Décision n° 400608 du Conseil d'Etat du 14 juin 2017 (en ligne : https://www.legifrance.gouv.fr/affichJuriAdmin.do;jsessionid=C0E2DEAB4E9A95B0C0F9CAB2365FE836.tpdila2_2v_3?oldAction=rechExpJuriAdmin&idTexte=CETATEXT000034940736&fastReqId=1232919181&fastPos=54, consulté le 18 octobre 2019)
- ⁷⁷ JORF n°0007 du 10 janvier 2018. Texte n°17. Arrêté du 5 janvier 2018 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques prises en charge en sus des prestations d'hospitalisation mentionnée à l'article L. 162-22-7 du Code de la Sécurité Sociale
- ⁷⁸ AFA. Lettre ouverte à la ministre de la santé sur le remboursement d'ENTYVIO (en ligne : <https://www.afa.asso.fr/article/maladie-de-crohn-rch/traitements/entyvio-un-combat-contre-une-inegalite-d-acces-aux-traitements.html>, consulté le 18 octobre 2019)
- ⁷⁹ RENALOO : communiqué de presse (en ligne : <http://www.renalloo.com/actualites2/les-dernieres-actualites-liste/1310-epo-dans-les-forfaits-de-dialyse-un-premier-bilan-rassurant>, consulté le 18 octobre 2019)

⁸⁰ Sténotypies des discussions au cours de l'évaluation par la commission de la transparence du 6 décembre 2017 concernant la spécialité ENTYVIO [en ligne : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-05/entyvio_06122017_ct16483_transcription.pdf; consulté le 7 décembre 2019]

⁸¹ Sténotypies des discussions au cours de l'évaluation par la commission de la transparence du 25 octobre 2017 concernant la spécialité BLINCYTO [en ligne : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-02/blincyto_25102017_ct16074_transcription.pdf; consulté le 7 décembre 2019]

⁸² Rapport d'information n 569 du 13 juin 2018 fait au nom de la mission d'évaluation et de contrôle de la sécurité sociale de la commission des affaires sociales sur l'accès précoce à l'innovation en matière de produits de santé, Par M. Yves DAUDIGNY, Mmes Catherine DEROCHE et Véronique GUILLOTIN.

⁸³ Sténotypies des discussions au cours de l'évaluation par la commission de la transparence du 22 novembre 2017 concernant la spécialité QARZIBA [en ligne : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-03/dinutuximab_beta_eusa_22112017_ct16367_transcription.pdf; consulté le 7 décembre 2019]

⁸⁴ Avis de la commission de la transparence en date du 22 novembre 2017 concernant la spécialité QARZIBA

⁸⁵ Avis de la commission de la transparence en date du 16 mars 2016 concernant la spécialité ALIMTA

⁸⁶ Avis de la commission de la transparence en date du 25 mai 2016 concernant la spécialité AVASTIN

⁸⁷ Avis de la commission de la transparence en date du 2 mars 2016 concernant la spécialité VELCADE

⁸⁸ Doctrine de la commission de la transparence. Principes d'évaluation de la CT relatifs aux médicaments en vue de leur accès au remboursement. Septembre 2018

⁸⁹ Avis de la commission de la transparence en date du 3 mai 2017 concernant la spécialité ADCETRIS

⁹⁰ Décision n° 419169 du 21 octobre 2019 (société Takeda) du Conseil d'Etat [en ligne : <https://www.conseil-etat.fr/fr/arianeweb/CE/decision/2019-10-21/419169>, consulté le 8 décembre 2019]

⁹¹ Directive 2004/27/CE du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 modifiant la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE)

⁹² Loi n° 2007-248 du 26 février 2007 portant diverses dispositions d'adaptation au droit communautaire dans le domaine du médicament

⁹³ Article L5121-1 du Code de la Santé Publique

⁹⁴ Etat des lieux sur les médicaments biosimilaires – Septembre 2013 - ANSM

⁹⁵ Loi n° 2013-1203 du 23 décembre 2013 de financement de la sécurité sociale pour 2014

⁹⁶ Liste des médicaments biosimilaires [en ligne : [https://www.anism.sante.fr/Activites/Medicaments-biosimilaires/Les-medicaments-biosimilaires/\(offset\)/0](https://www.anism.sante.fr/Activites/Medicaments-biosimilaires/Les-medicaments-biosimilaires/(offset)/0) ; consulté le 17 septembre 2019]

⁹⁷ Etat des lieux sur les médicaments biosimilaires – Mai 2016 - ANSM

⁹⁸ Loi n° 2016-1827 du 23 décembre 2016 de financement de la sécurité sociale pour 2017

⁹⁹ Accord cadre entre le LEEM et le CEPS du 5 décembre 2012

¹⁰⁰ Décret no 2019-818 du 1er août 2019 relatif à l'évaluation des médicaments et des dispositifs médicaux pris en charge au titre de l'article L. 162-17-2-1 du Code de la Sécurité Sociale et des médicaments génériques et biologiques similaires

¹⁰¹ Rapport du CEPS de 2016

¹⁰² Rapport du CEPS de 2017

¹⁰³ Instruction N° DGOS/PF2/DSS/1C/DGS/PP2/CNAMTS/2017/244 du 3 août 2017 relative aux médicaments biologiques, à leurs similaires ou « biosimilaires », et à l'interchangeabilité en cours des traitements.

¹⁰⁴ Instruction N° DSS/A1/CNAMTS/2017/234 du 26 juillet 2017 relative à la mise en oeuvre du contrat d'amélioration de la qualité et de l'efficacité des soins

¹⁰⁵ Instruction DGOS/PF2/PF4 no 2014-48 du 11 février 2014 relative aux modalités de soutien au financement de la spécialité Yondelis® trabectédine dans la prise en charge des patients atteints de sarcomes des tissus mous évolués

¹⁰⁶ Instruction N° DGOS/PF2 /2015/374 du 22 décembre 2015 relative à la reconduction du soutien exceptionnel au financement de la spécialité Yondelis® (trabectédine) dans la prise en charge des patients atteints de sarcomes des tissus mous évolués.

¹⁰⁷ Note d'information N° DGOS/PF2/DSS/1C/2018/216 du 18 septembre 2018 relative à la mise en place d'un financement dérogatoire à titre exceptionnel et temporaire pour la spécialité pharmaceutique QARZIBA® (dinutuximab beta) dans le traitement du neuroblastome de haut risque.

¹⁰⁸ Note d'information N° DGOS/PF2/DSS/1C/2019/239 du 15 novembre 2019 relative à la prise en charge dérogatoire de la spécialité pharmaceutique KEYTRUDA® (pembrolizumab) dans le traitement en monothérapie des patients adultes avec carcinome urothélial localement avancé ou métastatique ayant reçu une chimiothérapie antérieure à base de sels de platine ou un lymphome de Hodgkin classique (LHc) en rechute ou réfractaire après échec d'une greffe de cellules souches (GCS) autologue et d'un traitement par brentuximab vedotin (BV), ou inéligibles à une greffe et après échec d'un traitement par BV.

¹⁰⁹ Instruction N° DGOS/PF2/DSS/2016/267 du 30 août 2016 relative à la radiation d'indications thérapeutiques d'AVASTIN® (bevacizumab) de la liste en sus et aux modalités d'accompagnement financier dans ces indications

¹¹⁰ Recommandation n° 2015-23 en date du 2è mars 2015 relative à la mise à jour de la liste des spécialités pharmaceutiques prises en charge en sus des prestations d'hospitalisation mentionnée à l'article L. 162-22-7 du Code de la Sécurité Sociale

¹¹¹ Instruction N° DGOS/PF2/DSS/1C/DGS/PP2/2017/156 du 5 mai 2017 relative à la mise en place à titre exceptionnel d'un financement dédié pour la spécialité pharmaceutique ENTYVIO® (védolizumab) dans le traitement de la maladie de Crohn active modérée à sévère, en relais du dispositif post ATU, en vue de permettre à titre transitoire la poursuite des traitements du fait de la non inscription sur la liste en sus de la spécialité dans cette indication

¹¹² Note d'information N° DGS/PP2/DSS/1C/DGOS/PF2/2017/220 du 5 juillet 2017 relative à la poursuite du financement dérogatoire de la spécialité ENTYVIO® (védolizumab) prévu par l'instruction N° DGOS/PF2/DSS/1C/DGS/PP2/2017/156 du 5 mai 2017

¹¹³ Note d'information N° DGS/PP2/DSS/1C/DGOS/PF2/2017/289 du 4 octobre 2017 relative à la poursuite du financement dérogatoire de la spécialité ENTYVIO® (védolizumab) dans le traitement de la maladie de Crohn prévu par l'instruction N° DGOS/PF2/DSS/1C/DGS/PP2/2017/156 du 5 mai 2017 et la note d'information N° DGS/PP2/DSS/1C/DGOS/PF2/2017/ 220 du 5 juillet 2017.

¹¹⁴ Avis de la commission de la transparence en date du 6 décembre 2017 concernant la spécialité ENTYVIO

¹¹⁵ JORF n°0176 du 2 août 2018. Texte n°17. Arrêté du 27 juillet 2018 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques prises en charge en sus des prestations d'hospitalisation mentionnée à l'article L. 162-22-7 du Code de la Sécurité Sociale

¹¹⁶ Anne Cowppli-Bony, Zoé Uhry, Laurent Remontet, Anne-Valérie Guizard, Nicolas Voirin, Alain Monnereau, Anne-Marie Bouvier, Marc Colonna, Nadine Bossard, Anne-Sophie Woronoff, Pascale Grosclaude. Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine, 1989-2013. Partie 1 – Tumeurs solides. Février 2016

¹¹⁷ Alain Monnereau, Zoé Uhry, Nadine Bossard, Anne Cowppli-Bony, Nicolas Voirin, Patricia Delafosse, Laurent Remontet, Xavier Troussard, Marc Maynadié. Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine, 1989-2013. Partie 2 – Hémopathies malignes. Février 2016

¹¹⁸ Rapport au ministre chargé de la Sécurité sociale et au Parlement sur l'évolution des charges et produits de l'Assurance maladie au titre de 2020 (loi du 13 août 2004). Juillet 2019

¹¹⁹ Rapport de la Cour des Comptes sur la Sécurité Sociale de 2016

¹²⁰ Rapport de la Task Force « Réforme du Financement du système de santé », sous la responsabilité de Jean Marc Aubert pour le ministère des solidarités et de la santé : « Les réformes des modes de financement et de régulation : vers un modèle de paiement combiné ». 2019

¹²¹ LEEM. L'engagement du LEEM contre le cancer : nos 15 objectifs 2018 [en ligne : https://www.leem.org/sites/default/files/LEEM_Plateforme_Cancers_Exe-V7.pdf, consulté le 04 janvier 2020]

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

Nom : DUTERTE **Prénom :** Thomas

Titre de la thèse : La gestion des dépenses en médicaments de la liste en sus : historique et enjeux

Mots-clés : Tarification à l'activité / Médicament onéreux / Liste en sus / Dépenses / Groupes Homogènes de Séjours / Critères d'inscription / Radiation / Accès / Financement / Hôpital

Résumé :

Pour apporter une solution aux objectifs de santé publique et aux enjeux économiques et budgétaires représentés par l'émergence de médicaments innovants à l'hôpital, une liste, nommée liste en sus, de spécialités pharmaceutiques, financées directement par l'assurance maladie et non sur le budget de l'établissement de santé est mise en place en 2004. Elle garantit à tous les patients un accès équitable à ces médicaments et homogène sur le territoire.

Face à la croissance des coûts que ces médicaments ont représenté dans les premières années, les pouvoirs publics ont développé des mesures de maîtrise économique et appliqué une gestion plus dynamique et rigoureuse de la liste.

Si les dépenses de la liste en sus apparaissent aujourd'hui comme étant mieux maîtrisées, le dispositif touche certaines limites structurelles dans sa configuration actuelle et certaines situations conduisent à un non accès ou un retard dans l'accès des patients des innovations pouvant compromettre une des promesses fondamentales de notre système de santé : l'égal accès aux soins. Aussi, certaines décisions et mesures récentes amènent à se questionner sur le maintien d'un tel dispositif à moyen terme.

Membres du jury :

Président : Mme Anne Catherine PERROY, Professeur de Législation et Déontologie pharmaceutique

Assesseur : Mr Bertrand DECAUDIN, Doyen de la Faculté de pharmacie

Membres extérieurs :

Mme Sophie DUBOIS, Directeur Stratégie et Affaires Publiques, Takeda

Mme Fleur DELFOSSÉ, Praticien Hospitalier Pharmacien, CH Sambre Avesnois (Maubeuge)