

UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTE DE SANTE
DEPARTEMENT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNEE : 2022

THESE 2022 TOU3 2083

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

Par

GONZALEZ Cyrielle

Née le 4 janvier 1994 à Saint-Louis (68)

**INDICATIONS THERAPEUTIQUES AUTORISEES NON REMBOURSABLES :
ETAT DES LIEUX SUR LES MEDICAMENTS NON FINANCES EN SUS DES GHS**

Le 03 octobre 2022

Directeur de thèse : Dr JUILLARD-CONDAT Blandine

JURY

Président : Pr. TABOULET Florence

1er assesseur : Dr JUILLARD-CONDAT Blandine

2ème assesseur : Dr TRIBAUDEAU Laure

3ème assesseur : Dr MARCHAND Marie

Remerciements

A mes **parents**, qui mériteraient que j'écrive une deuxième thèse juste pour les remercier. Merci pour tout l'amour que vous me portez au quotidien. Vous m'avez tant donné, et vous avez tant sacrifié (notamment sur le niveau sonore de la maison) pour que j'en arrive là où j'en suis aujourd'hui. Vous pouvez aussi accepter, comme d'habitude, d'être remerciés par une ou plusieurs invitations au restaurant. Je vous souhaite, maintenant que j'ai enfin fini mes études, de profiter de la vie sans avoir à vous soucier de mon prochain concours ou examen. Je vous aime.

A mon **frère**, qui ne comprend probablement toujours pas ce que je fais dans la vie, mais qui me soutient malgré tout. Même si on ne se le dit jamais, tu comptes beaucoup et je t'aime. Et je sais que tu feras un merveilleux papa, et **Elodie** une merveilleuse maman.

A mes grands-parents, **Josefa** et **Jeannot**, qui m'ont donné tant de merveilleux souvenirs. Vous avez été les rayons de soleil de mon enfance. Merci pour tous les bons repas que vous me faisiez le mercredi midi, les gâteaux du goûter et le petit-salé, qui me permettaient de ne pas manger les raclures du frigo. Merci à mamy de m'avoir fait aimer les petits-paquets, même si tu me gagnes souvent, et pour toutes les ballades. Merci à papy, sans qui je n'aurais jamais pu travailler dans le calme dans cette famille bruyante. Sache que je fais attention à ne jamais boire mon café froid. Tu me manques tous les jours.

A mon oncle et mes tantes de Toulouse, **Thierry**, **Marie-José** et **Maryline**, pour tous ces fous rires, les sorties cinéma-restaurant... Merci pour votre amour et votre bienveillance permanente à mon égard (et à tonton pour ses cours de mathématiques). Vous faites partie des personnes les plus importantes de ma vie.

A **Gérard**, **Christiane** et **Marie-Laure**, pour les parties de pêche et les glaces. Lorsque je suis avec vous, je suis sûre de ne jamais m'ennuyer, car une situation improbable va forcément se produire (qui commencerait comme une blague de mauvais goût : « alors ce sont des anglais, des français et des allemands qui sont en vacances... »)

A ma famille d'alsace, **Claudia**, **Philippe**, **Laura** et **Aurélie**, qui ont fait un long trajet pour venir assister à mes quelques minutes de présentation. J'espère qu'on n'attendra pas une prochaine thèse pour se revoir.

Aux **petits vieux de Kappelen**, pour m'avoir toujours donné envie d'avoir une piscine couverte quand je serai grande. Vous incarnez pour moi la joie de vivre.

A **Brigitte** et **Roxanne**, que je n'ai pas vues depuis longtemps, mais qui me viennent à l'esprit quand je parle de famille.

A **Jean-Philippe**, mon ancien directeur d'école primaire pour me nourrir indirectement avec ses pêches miraculeuses, et à **Marie-Christine** pour sa bonne humeur contagieuse et sa disponibilité permanente.

Et à **Jade**, qui sera bientôt des nôtres.

Parce que mes amis sont aussi ma famille,

A **Claire** qui m'accompagne depuis 13 ans, considérée comme la 2^{ème} fille de la famille Gonzalez, qui aurait meilleur temps de revenir sur Toulouse avant que j'appelle la police. A **Suchon**, premier homme survivant à une natrémie à 200%, mon binôme de TP avec qui je partage la moindre pensée (surtout avec la solution R). A **Marie L** avec qui j'ai très hâte de reprendre un rythme de croisière, à base de J-365. A **Stéphane**, avec qui tout a commencé sur un concours de cri en amphithéâtre, ton soutien m'a sorti de moments difficiles et ça je ne l'oublierai jamais. A **Bénédicte**, la personne la plus proche d'un lézard, quand elle est sur un rocher, que je connaisse, parce qu'on n'était pas venu acheter 1 kg de fromage mais bien pour profiter du jacuzzi. A **Salomé**, avec qui je partage toujours des moments qui finissent par devenir mes histoires préférées, arrête de partir loin s'il te plait. A **Clémence** et son regard de jugement, de m'avoir donné l'opportunité de découvrir la vie en ville, et de m'avoir toujours poussé à croire en moi et à me surpasser. Et à **Marion**, la personne la plus aimante de cette planète, pour qui je braverai tous les jours fériés aux urgences si nécessaire. Je vous aime.

A mes amis internes qui ont rendu chaque jour meilleur,

A mes co-internes : A **Sam**, qui sera à jamais ma dernière co-interne, merci d'être mon amuseur au quotidien. A **Marie D**, pour avoir été l'interne du « boulot-boulot », et la demoiselle en détresse que je devais sauver de OK COMEDIMS. A **Jean-Baptiste**, mais pas pour son gâteau poire amandine. (Mon seul regret est de ne pas avoir vu Liliana te frapper). A **Anissa**, pour avoir été une chef parfaite et m'avoir déboité les épaules. A **Calypso** qui a été mon meilleur soutien émotionnel et qui prouve qu'on peut habiter à 800km et avoir la même adolescence. A **Solène**, avec qui je partage beaucoup de choses, et notamment les déboires d'une sortie à carrefour en plein confinement (promis j'achète une caisse à outils). A **Clothilde**, véritable pilier dans mon internat et dans ma vie. A **Souf**, pour la note tenue à la fin des cloches de Notre-Dame (mais pas la tienne). A **Léa** pour ne m'avoir jamais réprimandé du doigt.

A **Yann** et **Romain**, merci pour toutes ces découvertes culinaires. Vous êtes les plus personnes les plus compréhensives que je connaisse. Vous méritez tout le bonheur du monde.

A l'équipe de Rang-Au-Lard : **Eni**, **Marie T**, **Souf**, **Clothilde**, **Marie D**, avec une mention particulière à **Tanguy** pour avoir organisé le meilleur escape game encore jamais vu dans le service. Eni a repris un stage à Ranguel pour chercher le prochain indice. Merci à **Cédric** pour les vendredis « COMEDIMS'usical » pleins d'assassymphonie.

Aux Carlton de Logi : A mes petits tas d'or, **Pauline**, **Lucile**, **Romain**. En combinaison jaune ou pas, vous êtes des richesses.

Aux cliniqueurs de l'Oncopole, et aux Oncoporcs, dont les internes ont toujours miraculeusement l'intégralité de leur membres (mais pas forcément de leur cheveux) : **Sammy**, **Pinpin**, **Clément**, **Nicolas**, **Guillaume**, **Julie**, **JB**, **Clothilde**, **Calypso**, **Sam** et **Pauline P**.

A **Pauline R** et le tram de 8h53 aux arènes et à **Linlin** pour toutes les discussions sur la nourriture

A la meilleure promo, **Réjane**, **Laure**, **Marianne**, **Lucas**, et tous les autres

A mes chefs de stage et collègues préparateurs,

A **Isabelle R**, **Dorothée**, **Blandine**, **Laure**, **Marie M**, **Anaïs**, **Coralie**, **Pauline**, **Fred**, **Stéphane**, **Carole** et **Liliana** pour m'avoir tant appris.

A mes juges,

A Madame le Professeur Florence TABOULET,

Merci de me faire l'honneur de présider mon jury. Veuillez trouver ici, l'assurance de mes remerciements les plus sincères, et de mon profond respect.

A Madame le Docteur Blandine JUILLARD-CONDAT,

Merci de la confiance que vous avez portée en moi. Je vous remercie également pour les valeurs de rigueur et de bienveillance, que vous portez et que j'essaierai à mon tour d'appliquer dans ma vie et de transmettre. Je suis admirative du pharmacien que vous êtes mais aussi de votre personne. J'espère avoir été à la hauteur de vos attentes.

A Madame le Docteur Laure TRIBAUDEAU,

Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury. Merci pour ta gentillesse et ta pédagogie, j'ai beaucoup appris, et passé de très bons moments à tes côtés lors de mon passage à la comedims.

A Madame le Docteur Marie MARCHAND,

Merci d'avoir accepté de juger mon travail. Merci pour ta bonne humeur et ton calme à toute épreuve, j'ai beaucoup apprécié travailler avec toi à la comedims et dans nos projets communs.

PERSONNEL ENSEIGNANT
du Département des Sciences Pharmaceutiques de la Faculté de santé
au 4 avril 2022

Professeurs Emérites

Mme BARRE A.	Biologie Cellulaire
M. BENOIST H.	Immunologie
M. BERNADOU J.	Chimie Thérapeutique
M. CAMPISTRON G.	Physiologie
Mme NEPVEU F.	Chimie analytique
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M. SALLES B.	Toxicologie

Professeurs des Universités

Hospitalo-Universitaires

Mme AYYOUB M.	Immunologie
M. CESTAC P.	Pharmacie Clinique
M. CHATELUT E.	Pharmacologie
Mme DE MAS MANSAT V.	Hématologie
M. FAVRE G.	Biochimie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie
M. PARINI A.	Physiologie
M. PASQUIER C.	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie
Mme SALLERIN B.	Pharmacie Clinique
M. VALENTIN A.	Parasitologie

Universitaires

Mme BERNARDES-GENISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme BOUTET E.	Toxicologie - Sémiologie
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Vice-Doyen)	Physiologie
M. FABRE N.	Pharmacognosie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
M. GUIARD B.	Pharmacologie
M. LETISSE F.	Chimie pharmaceutique
Mme MULLER-STAUMONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme REYBIER-VUATTOUX K.	Chimie analytique
M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
Mme SIXOU S.	Biochimie
M. SOUCHARD J-P.	Chimie analytique
Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires		Universitaires	
M. DELCOURT N.	Biochimie	Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique	Mme AUTHIER H.	Parasitologie
Mme KELLER L.	Biochimie	M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
M. PUISSET F.	Pharmacie Clinique	Mme BON C. (*)	Biophysique
Mme ROUCH L.	Pharmacie Clinique	M. BOUJILA J. (*)	Chimie analytique
Mme ROUZAUD-LABORDE C	Pharmacie Clinique	M. BROUILLET F.	Pharmacie Galénique
Mme SALABERT A.S.	Biophysique	Mme CABOU C.	Physiologie
Mme SERONIE-VIVIEN S (*)	Biochimie	Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie	Mme CHAPUY-REGAUD S. (*)	Bactériologie - Virologie
		Mme COLACIOS C.	Immunologie
		Mme COSTE A. (*)	Parasitologie
		Mme DERA EVE C. (*)	Chimie Thérapeutique
		Mme ECHINARD-DOUIN V.	Physiologie
		Mme EL GARAH F.	Chimie Pharmaceutique
		Mme EL HAGE S.	Chimie Pharmaceutique
		Mme FALLONE F.	Toxicologie
		Mme FERNANDEZ-VIDAL A.	Toxicologie
		Mme GADEA A.	Pharmacognosie
		Mme HALOVA-LAJOIE B.	Chimie Pharmaceutique
		Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie
		Mme LAJOIE-MAZENC I.	Biochimie
		Mme LEFEVRE L.	Physiologie
		Mme LE LAMER A-C. (*)	Pharmacognosie
		M. LE NAOUR A.	Toxicologie
		M. LEMARIE A.	Biochimie
		M. MARTI G.	Pharmacognosie
		Mme MONFERRAN S	Biochimie
		M. PILLOUX L.	Microbiologie
		M. SAINTE-MARIE Y.	Physiologie
		M. STIGLIANI J-L.	Chimie Pharmaceutique
		M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
		Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
		Mme TOURRETTE-DIALLO A. (*)	Pharmacie Galénique
		Mme VANSTEELANDT M.	Pharmacognosie
		Mme WHITE-KONING M. (*)	Mathématiques

(*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires		Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche (ATER)	
M. AL SAATI A	Biochimie	Mme AMRANE Dyhia	Chimie Thérapeutique
Mme BAKLOUTI S.	Pharmacologie		
Mme CLARAZ P.	Pharmacie clinique		
Mme CHAGNEAU C.	Microbiologie		
Mme LARGEAUD L	Immunologie		
M. LE LOUEDEC F.	Pharmacologie		
Mme STRUMIA M.	Pharmacie clinique		
Mme TRIBAUDEAU L.	Droit Pharmaceutique		

Table des matières

<i>Liste des tableaux</i>	10
<i>Liste des figures</i>	11
<i>Liste des annexes</i>	12
<i>Abréviations et acronymes</i>	13
<i>Introduction</i>	14
I. Cadre juridique et scientifique	18
1. Indication thérapeutique « utilisable »	19
1.1. Aspects juridiques	19
1.1.1. Droits des patients	19
1.1.2. Devoirs des médecins	19
1.1.3. Devoirs des pharmaciens	21
1.2. Recommandations de bonnes pratiques cliniques	22
2. Indication thérapeutique autorisée	25
2.1. Aspects juridiques	25
2.2. Aspects scientifiques	27
3. Indication thérapeutique remboursable	28
3.1. Aspects juridiques	28
3.1.1. Cadre juridique européen	28
3.1.2. Cadre juridique français	29
3.1.3. Taux de remboursement et fixation du prix	32
3.1.4. Publications au Journal Officiel	32
3.1.5. Procédures de recours	33
3.2. Aspects scientifiques	35
3.2.1. Composition de la Commission de la transparence	35
3.2.2. Modalités de l'évaluation par la Commission de la transparence	35
3.2.3. Doctrine de la Commission de la transparence	39
4. Indication thérapeutique financée en sus	44
4.1. La tarification à l'activité	44
4.2. La liste en sus	45
4.2.1. Les critères d'inscription et de radiation	46
4.2.2. La procédure d'inscription	47
4.3. Conditions de prise en charge des indications financées en sus	50
4.3.1. Contractualisation	50
4.3.2. Déclaration des utilisations et des indications	52
4.4. Le cas particulier de l'expérimentation article 51 « molécules onéreuses »	54
II. Etude des remboursements partiels des médicaments pris en charge en sus	57
1. Matériel et méthode	57
1.1. Sources utilisées	57
1.1.1. Le référentiel des indications	57
1.1.2. Autres sources	57
1.2. Méthode	58
2. Résultats	61

2.1.	Médicaments identifiés _____	61
2.2.	Proportion de non inscription et de radiation _____	64
2.3.	Motifs de non inscription ou radiation de la liste en sus (à partir des informations disponibles dans les arrêtés publiés au JO) _____	65
2.3.1.	Répartition des motifs publiés au JO _____	65
2.3.2.	Croisement entre les motifs publiés au JO et les niveaux de SMR / ASMR _____	66
2.4.	Analyse détaillée des produits pour lesquels la condition de SMR n'est pas remplie pour l'inscription sur la liste en sus _____	69
2.4.1.	Synthèse des SMR insuffisants (Tableau 12) _____	69
2.4.2.	Détail des SMR insuffisant _____	72
2.4.3.	Synthèse des SMR faibles ou modérés _____	77
2.4.4.	Détails des SMR faibles ou modérés _____	79
2.5.	Analyse détaillée des produits pour lesquels la condition de ASMR n'est pas remplie pour l'inscription sur la liste en sus _____	88
2.5.1.	Les ASMR V _____	88
2.5.2.	Les ASMR IV _____	90
2.6.	Cas particulier du SPINRAZA _____	93
2.7.	Synthèse et conclusion _____	94
2.7.1.	SMR non conformes _____	94
2.7.2.	Niveau de ASMR _____	95
III.	Discussion _____	96
1.	Validité interne _____	96
1.1.	Limites des sources de données _____	96
1.1.1.	Limites du référentiel LES _____	96
1.1.2.	Limites des autres sources de données _____	97
1.2.	Limites de nos choix méthodologiques _____	98
1.2.1.	Limite de temporalité _____	98
1.2.2.	Limitation des classes indications _____	99
2.	Validité externe _____	99
2.1.	Facteurs déterminants des SMR _____	99
2.2.	Caractéristiques des médicaments inscrits sur la liste en sus _____	101
2.3.	Préconisations concernant la gestion de la liste en sus _____	103
2.3.1.	Assurance maladie, rapports « Charges et Produits _____	103
2.3.2.	Rapports de l'Assemblée nationale et du Sénat _____	105
3.	En pratique _____	106
3.1.	Utilisation pratique du référentiel par les établissements de santé _____	106
3.2.	Conséquence de la non-prise en charge en sus _____	106
	Conclusion _____	108
	Annexes _____	109

Liste des tableaux

Tableau 1 : Grade des recommandations établi par la HAS	23
Tableau 2 : Niveau de preuve établi par l'INCa.....	24
Tableau 3 : Exemple d'éléments d'appréciation de l'intérêt de santé publique selon le contexte (HAS).....	40
Tableau 4 : Exemples de recours - conseil d'etat.....	49
Tableau 5 : Modalités de lecture du référentiel LES.....	53
Tableau 6 : Modalités du remplissage de la base de données	58
Tableau 7 : Récapitulatif du nombre de couple-indications avec et sans génériques/biosimilaires.....	62
Tableau 8 : Niveaux de SMR et ASMR pour les couples spécialité-indication radiés au motif « non réalisé majoritairement au cours d'une hospitalisation ».....	67
Tableau 9 : Niveaux de SMR et ASMR pour les couples spécialité-indication radiés au motif d'une « AMM abrogée / archivée ou un arrêt de commercialisation »	67
Tableau 10 : Niveaux de SMR et ASMR pour les couples spécialité-indication radiés pour les motifs non disponibles.....	67
Tableau 11 : Tableau récapitulatif des SMR et ASMR des couples étudiés.....	68
Tableau 12 : Récapitulatif des cas de SMR insuffisant et leurs critères	71
Tableau 13 : Critères de SMR pour les SMR faible et modéré.....	77
Tableau 14 : Caractéristiques des essais cliniques des SMR importants ASMR IV	91

Liste des figures

Figure 1 : Evolution des dépenses de la liste en sus ³ , DREES 2021.....	16
Figure 2 : Les périmètres possibles d'une indication	18
Figure 3 : Triangle du « Common Technical Document »	28
Figure 4 : Arbre décisionnel du SMR / ASMR en fonction des études fournies (Doctrine de la CT, HAS)	43
Figure 5 : Répartition des indications non prise en charge en sus par classe de niveau 1 (classe indiquée dans le référentiel LES).....	63
Figure 6 : Répartition des couples indications-spécialités d'immunologie par classe niveau 2	63
Figure 7 : Répartition des couples indications-spécialités par classe niveau 2 hors immunologie (classe indiquée dans le référentiel LES)	64
Figure 8 : Motifs de non-inscription ou de radiation publiés au Journal Officiel	65
Figure 9 : Comparaison à un CCP des cas SMR important ASMR V	89
Figure 10 : Proportion des essais de non infériorité des cas SMR important ASMR V.....	89
Figure 11 : Etudes de non-infériorité des cas SMR important ASMR V.....	90

Liste des annexes

Annexe 1 : Récapitulatif des spécialités non prises en charge en sus, avec les classe indication 1 et 2 du référentiel LES	109
Annexe 2 : Caractéristiques des SMR important et ASMR V.....	113
Annexe 3 : Procédures particulières de l'EMA pour les couples indications-spécialités étudiées.....	119

Abréviations et acronymes

AINS	Anti-inflammatoire Non Stéroïdiens
AIP	Autorisation d'Importation Parallèle
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
ASMR	Amélioration du Service Médical Rendu
ATIH	Agence Technique de l'Information sur l'Hospitalisation
ATU	Autorisation Temporaire d'Utilisation
CAQES	Contrat d'Amélioration de la Qualité et de l'Effcience des Soins
CBU	Contrat de Bon Usage
CEPS	Comité Economique des Produits de Santé
CTD	Common Technical Document
CCP	Comparateur Cliniquement Pertinent
DCI	Dénomination Commune Internationale
EMA	European Medicines Agency
INCa	Institut National du Cancer
HAS	Haute Autorité de Santé
ICH	Conseil International d'Harmonisation
IL	Interleukines
JO	Journal Officiel
LES	Liste En Sus
ONDAM	Objectif National de Dépenses d'Assurance Maladie
SMR	Service médical Rendu
UNCAM	Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie
RTU	Recommandations Temporaires d'Utilisation
UE	Union Européenne

Introduction

Les médicaments fabriqués industriellement, dénommés spécialités pharmaceutiques, doivent faire l'objet d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) préalablement à leur commercialisation. L'AMM est sollicitée par un laboratoire pharmaceutique, pour des indications qu'il a lui-même sélectionnées ; elle est octroyée après une évaluation sanitaire, fondée sur les critères de qualité, efficacité, sécurité, et associée à un résumé des caractéristiques du produit, qui définit les conditions de l'autorisation (indication, posologie, modalités d'administration, contre-indications...). Toujours sur demande de l'industriel, le médicament peut ensuite faire l'objet d'une évaluation en vue de sa prise en charge par l'Assurance maladie. Dans ce contexte, c'est l'utilité de la spécialité pharmaceutique qui est mesurée, pour chacune des indications autorisées ; il en résulte selon les cas, une inscription de la spécialité dans une indication donnée sur une liste limitative de médicaments/ indications prises en charge par l'Assurance maladie¹. A l'hôpital, pour certains traitements innovants et onéreux, l'inscription sur la liste positive des médicaments pris en charge par l'Assurance maladie doit être complétée par l'octroi d'un financement spécifique afin de garantir l'accès effectif de tous les patients au traitement.

C'est à l'issue de ces deux évaluations successives, qui garantissent sa qualité, son efficacité, sa sécurité et son utilité, que le médicament est accessible aux patients, à la fois physiquement et financièrement.

Pour chaque indication de chaque spécialité pharmaceutique, plusieurs périmètres se dessinent :

- « l'utilisable », fondé sur l'analyse des données scientifiques par chaque prescripteur ;
- « l'autorisé », fondé sur l'expertise d'une autorité scientifique sur un dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché déposé par un industriel ;
- « le remboursable », fondé sur l'analyse par une autorité scientifique d'un dossier de demande d'inscription au remboursement déposé par un industriel ;
- « le financé », qui ne concerne que certains médicaments innovants et onéreux utilisés à l'hôpital, et résulte de l'application de critères par le ministère et l'Assurance maladie.

Ce bref résumé du parcours médico-administratif d'une spécialité pharmaceutique met en évidence plusieurs problématiques :

1. L'éventuelle discordance entre le périmètre de l'autorisation sanitaire et celui de la prise en charge et le cas échéant du financement, que ce soit à l'échelle des produits

¹ Liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux, liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités, liste des médicaments rétrocédables

(une spécialité pharmaceutique disposant d'une AMM mais qui n'est remboursable dans aucune indication) ou à l'échelle des indications (une spécialité prise en charge uniquement dans certaines indications de l'AMM). Ces discordances s'expliquent par le fait que les critères de l'autorisation sanitaire, et ceux du remboursement, sont différenciés.

2. Plus largement, l'éventuelle discordance entre le périmètre du besoin thérapeutique et celui des indications autorisées et/ou remboursables. Le périmètre des indications autorisées/remboursables est le résultat des choix du laboratoire pharmaceutique : solliciter une AMM pour un produit, définir le périmètre des indications, et demander le remboursement sont des décisions prises à l'initiative de l'industriel. Il est reconnu que pour certaines spécialités pharmaceutiques, aucun laboratoire ne conduira des études spécifiques de sécurité et d'efficacité, alors que leur usage dans ces indications est bien établi par des preuves scientifiques et/ou une longue pratique de prescription. Notons que le code de la santé publique impose au médecin de fonder ses prescriptions sur les données acquises de la science, et prévoit que toute personne a le droit de bénéficier des « thérapeutiques dont l'efficacité est reconnue et qui garantissent la meilleure sécurité sanitaire au regard des connaissances médicales avérées ». En matière de pratiques professionnelles et de droit des patients, le périmètre des indications « utilisables » est donc fondé sur les données acquises de la science.

Ces discordances ont des conséquences concrètes sur les pratiques des professionnels et la prise en charge des patients :

- Comment permettre l'accès d'un patient à un médicament non autorisé dans une indication donnée, mais dont les données scientifiques indiquent un rapport bénéfice risque favorable pour ce patient ? Selon les cas, les dispositifs d'accès précoce, d'accès compassionnel ainsi que la prescription hors AMM peuvent apporter une réponse à cette problématique.
- Comment gérer la non-prise en charge ou, le cas échéant, l'absence de financement d'un traitement d'intérêt scientifique, et autorisé sur le plan sanitaire, dans une indication donnée ? Il est certain que de nombreuses utilisations dans des indications autorisées non remboursables échappent au contrôle de l'Assurance maladie et sont, *in fine*, remboursées. Néanmoins, un durcissement est à l'œuvre depuis plusieurs années afin de limiter ces pratiques :
 - En ville, pour les médicaments d'exception (médicaments particulièrement coûteux et d'indications précises) : la transmission des ordonnances au service médical et l'engagement écrit du médecin à prescrire dans une indication remboursable

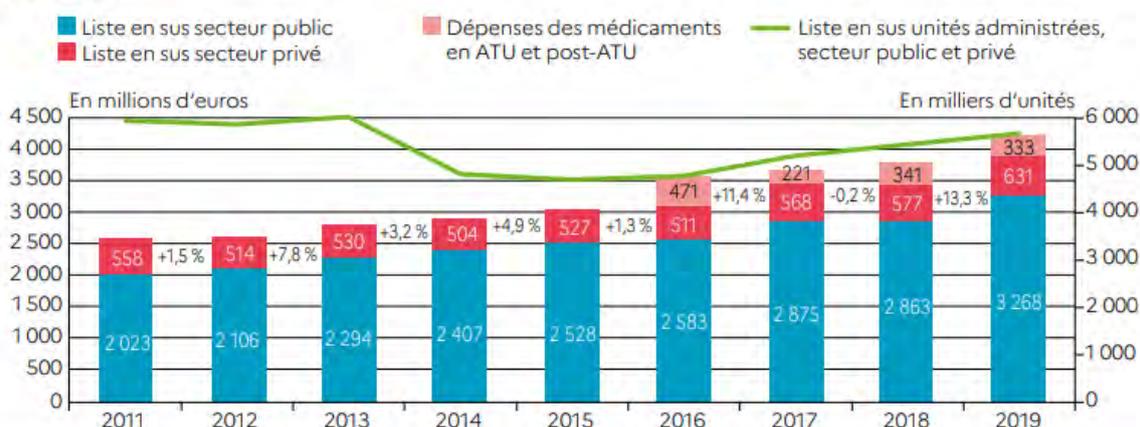
- A l'hôpital, pour les médicaments innovants et onéreux : depuis le 1er mars 2019², leur financement est conditionné à la transmission par les établissements de santé d'un code identifiant l'indication dans laquelle la spécialité est prescrite, sur la base d'un référentiel national des indications qui différencie les indications prises en charge et non prises en charge.

Nous nous intéresserons spécifiquement dans le cadre de cette thèse au cas des médicaments innovants et onéreux financés en sus des prestations d'hospitalisation dans les établissements de santé. Cette catégorie de médicaments présente deux particularités :

- elle représente la part des dépenses de médicaments à l'hôpital dont la croissance est la plus dynamique depuis plusieurs années
- elle cumule toutes les possibilités de discordances entre les périmètres d'indications évoqués ci-dessus : utilisable / autorisé / remboursable / financé

En 2019, la dépense des médicaments et des dispositifs médicaux inscrits sur la liste en sus atteignait 5,9 milliards d'euros³. Cette somme est en augmentation constante, 9.8% de plus qu'en 2018 et près de 30% de plus qu'en 2014. Cette dépense croît plus vite que l'ensemble de la consommation des soins hospitaliers. Les dépenses de médicaments représentent 3.9 milliards sur ces 5,9 milliards d'euros (figure 1). Les dépenses des structures publiques comptent pour 84% de ces dépenses, soit 3,268 milliards d'euros en 2019.

Graphique 1 Dépenses et unités administrées pour les médicaments de la liste en sus entre 2011 et 2019 et dépenses de médicaments en ATU et post-ATU, pour le MCO et l'HAD



ATU : autorisation temporaire d'utilisation ; MCO : médecine, chirurgie, obstétrique et odontologie ; HAD : hospitalisation à domicile.

Note > Dans les dépenses du secteur public (en bleu) sont comptabilisées les dépenses des établissements privés à but non lucratif participant au service public hospitalier.

Lecture > En 2019, le montant des dépenses pour les médicaments inscrits sur la liste en sus (hors dépenses de médicaments en ATU ou post-ATU), secteurs public et privé confondus, s'élève à 3,9 milliards d'euros. Il a augmenté de 13,3 % par rapport à 2018.

Champ > France métropolitaine et DROM (non compris Mayotte pour les dépenses, y compris Mayotte pour les unités administrées), y compris le SSA, champs MCO et HAD confondus.

Source > ATIH, données ScanSanté.

Figure 1 : Evolution des dépenses de la liste en sus³, DREES 2021

² Ministère des solidarités et de la santé, Bulletin officiel No 2019/6 bis Fascicule spécial, juillet 2019, page 37

³ Les établissements de santé – Edition 2021 – Panorama de la DREES. Disponible sur le site

L'augmentation des dépenses peut être imputable à une augmentation des volumes, des prix ou à une modification de la structure de consommation. Les anticancéreux représentent à eux seuls 66% des dépenses, viennent ensuite les traitements des pathologies auto-immunes (15%). Ces deux classes couvrent donc 81% des dépenses des médicaments onéreux.

Nous avons choisi de mesurer plus spécifiquement les discordances entre les périmètres « remboursable » et « financé » à l'échelle des spécialités pharmaceutiques inscrites sur la liste des médicaments financés en sus des prestations d'hospitalisation. Pour cela, nous avons analysé le référentiel national des indications des médicaments « hors GHS », afin d'identifier les indications agréées aux collectivités mais non financées en sus.

Après un rappel (I) sur le cadre juridique et scientifique des indications « utilisables », autorisées, remboursables, et financées en sus, nous présenterons les résultats de notre étude sur les indications non financées en sus des médicaments hors GHS (II). L'objectif était notamment d'identifier sur la base de quel critère l'inscription de l'indication concernée avait été refusée, et de confronter cette évaluation aux données scientifiques disponibles. Les résultats obtenus seront ensuite discutés (III).

I. Cadre juridique et scientifique

Nous présenterons dans cette première partie le cadre juridique et scientifique permettant de caractériser les indications thérapeutiques d'une spécialité pharmaceutique donnée en :

- Indication thérapeutique « utilisable » (I.1), sur la base des données scientifiques ;
- Indication thérapeutique autorisée (I.2), c'est-à-dire disposant d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) pour la spécialité concernée ;
- Indication thérapeutique remboursable (I.3), c'est-à-dire inscrite sur une liste limitative positive prise en charge par l'Assurance maladie (remboursable en ville, rétrocédable, agréée aux collectivités) ;
- Indication thérapeutique financée en sus des prestations d'hospitalisation (I.4), c'est-à-dire faisant l'objet d'un financement « à l'euro l'euro » par l'Assurance maladie lorsqu'elle est utilisée dans un établissement de santé.

Il s'avère que ces 4 périmètres sont susceptibles d'être « en poupées russes » (figure 2) :

- Les indications autorisées font partie des indications « utilisables », dans la mesure où leur rapport bénéfice risque a été jugé positif sur la base de données scientifiques ;
- Les indications remboursables sont toujours des indications autorisées (nous n'envisagerons pas ici les cas dérogatoires des accès précoces et accès compassionnels) ;
- Les indications financées en sus sont toujours des indications remboursables, dans le sens où elles ont fait l'objet d'une inscription sur la liste des médicaments agréés aux collectivités.

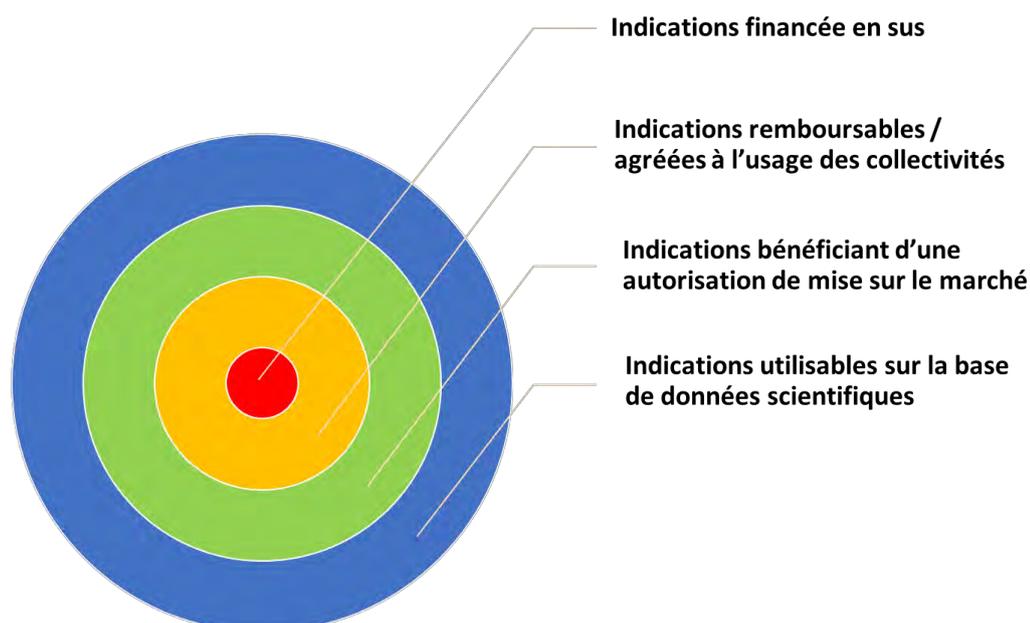


Figure 2 : Les périmètres possibles d'une indication

Dans le schéma ci-dessus :

- la zone orange correspond aux indications remboursables non financées (agrées aux collectivités et non prises en charge en sus)
- la zone verte correspond aux indications autorisées non remboursables (AMM non agréées)
- la zone bleue correspond aux indications utilisables non autorisées (justifiées sur le plan scientifique mais ne disposant pas d'AMM)

1. Indication thérapeutique « utilisable »

Sur le plan juridique (1.1), le code de la santé publique définit d'une part les droits des patients en matière d'accès aux thérapeutiques, et d'autre part les obligations des professionnels en matière de prescription et de dispensation. Sur le plan scientifique, les indications « utilisables » sont définies dans des recommandations de bonnes pratiques, qu'elles soient issues d'autorités nationales ou de sociétés savantes (1.2).

1.1. Aspects juridiques

1.1.1. Droits des patients

L'accès au meilleur soin pour sa santé est, en France, un droit. Le code de la santé publique prévoit ⁴ :

« Toute personne a, compte tenu de son état de santé et de l'urgence des interventions que celui-ci requiert, le droit de recevoir, sur l'ensemble du territoire, les traitements et les soins les plus appropriés et de bénéficier des thérapeutiques dont l'efficacité est reconnue et qui garantissent la meilleure sécurité sanitaire et le meilleur apaisement possible de la souffrance au regard des connaissances médicales avérées. Les actes de prévention, d'investigation ou de traitements et de soins ne doivent pas, en l'état des connaissances médicales, lui faire courir de risques disproportionnés par rapport au bénéfice escompté. »

1.1.2. Devoirs des médecins

Les médecins sont libres de prescription dans les limites fixées par la loi et de ses connaissances acquises. Le code de déontologie médicale prévoit en effet les obligations suivantes :

⁴ Article L1110-5 code de la santé publique

- « Dans les limites fixées par la loi et compte tenu des données acquises de la science, le médecin est libre de ses prescriptions qui seront celles qu'il estime les plus appropriées en la circonstance. Il doit, sans négliger son devoir d'assistance morale, limiter ses prescriptions et ses actes à ce qui est nécessaire à la qualité, à la sécurité et à l'efficacité des soins. Il doit tenir compte des avantages, des inconvénients et des conséquences des différentes investigations et thérapeutiques possibles. »⁵ ;
- « Dès lors qu'il a accepté de répondre à une demande, le médecin s'engage à assurer personnellement au patient des soins consciencieux, dévoués et fondés sur les données acquises de la science, en faisant appel, s'il y a lieu, à l'aide de tiers compétents »⁶.

Notons que le code de la santé publique autorise sous conditions la prescription d'un médicament en dehors des indications bénéficiant d'une AMM⁷ :

« En l'absence d'autorisation ou de cadre de prescription compassionnelle [...] dans l'indication considérée, un médicament ne peut faire l'objet d'une prescription non conforme à son autorisation de mise sur le marché qu'en l'absence d'alternative médicamenteuse appropriée disposant d'une autorisation de mise sur le marché ou d'une autorisation d'accès précoce et sous réserve que le prescripteur juge indispensable, au regard des connaissances médicales avérées, le recours à ce médicament pour améliorer ou stabiliser l'état clinique de son patient. »

La proportion de prescription en hors AMM est importante : en 2018, 80 % des prescriptions étaient hors AMM en pédiatrie hospitalo-universitaire, et 20 % sur l'ensemble des prescriptions sont en hors AMM⁸. Ceci peut s'expliquer, en partie, par l'absence d'AMM dans les indications pédiatriques.

En cas de prescription en dehors du périmètre autorisé et/ou remboursable, les obligations des médecins sont les suivantes :

- information du patient
- mention spécifique sur l'ordonnance, respectivement « prescription hors autorisation de mise sur le marché » ou « non remboursable »
- traçabilité dans le dossier patient des raisons pour le recours à une prescription hors AMM a été nécessaire.

⁵ Article R4127-8 code de la santé publique

⁶ Article R4127-32 code de la santé publique

⁷ Article L5121-12-1-2 code de la santé publique

⁸ Conseil national de l'Ordre des médecins - Conseil national de l'Ordre des pharmaciens - Fiche mémo : la prescription et délivrance de médicaments hors AMM, septembre 2020

1.1.3. Devoirs des pharmaciens

Le code de déontologie des pharmaciens prévoit que :

- « Le pharmacien doit veiller à ne jamais favoriser, ni par ses conseils ni par ses actes, des pratiques contraires à la préservation de la santé publique. Il doit contribuer à la lutte contre le charlatanisme, notamment en s'abstenant de fabriquer, distribuer ou vendre tous objets ou produits ayant ce caractère»⁹.
- « Les pharmaciens ont le devoir d'actualiser leurs connaissances¹⁰ ».

La dispensation d'un médicament entre dans un acte de dispensation, assuré par un pharmacien, qui comprend ¹¹:

- L'analyse pharmaceutique de l'ordonnance médicale si elle existe ;
- La préparation éventuelle des doses à administrer ;
- La mise à disposition des informations et les conseils nécessaires au bon usage du médicament, participant ainsi au soutien apporté au patient.

La dispensation représente un enjeu particulier en termes de santé publique, puisqu'elle vise à améliorer l'adhérence et donc l'efficacité du traitement, tout en diminuant le risque d'iatrogénie. C'est la raison pour laquelle cette dispensation est encadrée par des bonnes pratiques, qui ont été introduites en 2016 par un arrêté¹². Elles contiennent notamment les dispositions suivantes ¹³:

- « Le pharmacien peut, s'il le juge nécessaire, évaluer le choix d'une molécule (en fonction des recommandations pour la pratique clinique, du profil patient, des effets indésirables liés à chaque molécule notamment) et propose, le cas échéant, un traitement mieux adapté au prescripteur qui peut établir une nouvelle ordonnance ou donner son accord au pharmacien pour qu'il délivre un autre médicament. » ;
- « conformément à l'article R. 4235-61 du code de la santé publique, lorsque l'intérêt de la santé du patient lui paraît l'exiger, le pharmacien refuse de dispenser un médicament. ».

Dans le cadre de l'activité de dispensation, le pharmacien doit donc s'appuyer sur des données scientifiques, pour évaluer l'impact du choix d'une molécule sur l'état de santé du patient.

La société française de pharmacie clinique a également rédigé des recommandations de bonnes pratiques¹⁴ dont le but est la sécurisation et l'optimisation des dispensations de

⁹ Article R4235-10 code de la santé publique

¹⁰ Article R4235-11 code de la santé publique

¹¹ Article R4235-48 code de la santé publique

¹² Arrêté du 28 novembre 2016 relatif aux bonnes pratiques de dispensation des médicaments dans les pharmacies d'officine, les pharmacies mutualistes et les pharmacies de secours minières

¹³ Ordre national des pharmaciens, Bonnes pratiques de dispensation des médicaments, juillet 2021. Disponible sur le site

¹⁴ Recommandations de bonnes pratiques – bonnes pratiques de pharmacie clinique, Le Pharmacien Clinicien, Volume 57, Issue 2, 2022, Pages 108-124, ISSN 2772-9532, <https://doi.org/10.1016/j.phacli.2022.04.003>.

produits de santé. Ces bonnes pratiques prévoient notamment que l'expertise pharmaceutique clinique doit s'appuyer sur « des données scientifiques les plus actuelles possibles (evidence-based medicine, données de vie réelle...) ».

Enfin, les pharmaciens peuvent être amenés à dispenser des traitements en hors AMM, dans ces cas-là, le dialogue avec le médecin à l'origine de la prescription est primordial. La prescription et la dispensation d'un médicament dans une indication hors AMM ne sont pas interdites par la loi. Etant donné que ces prescriptions sont plus à risques, les médecins et pharmaciens sont soumis à des obligations renforcées notamment en termes d'informations du patient¹⁵.

1.2. Recommandations de bonnes pratiques cliniques

Les recommandations de bonnes pratiques peuvent être rédigées par :

- Les communautés scientifiques internationales et nationales, organisées en sociétés savantes, qui émettent et actualisent les recommandations de prise en charge par pathologie, sur la base des données du meilleur niveau de preuve scientifique disponibles ;
- En France, la Haute Autorité de santé (HAS) missionnée depuis 2004 pour élaborer et diffuser¹⁶ :
 - des « guides de bon usage des soins ou les recommandations de bonne pratique »
 - un « guide des stratégies diagnostiques et thérapeutiques les plus efficaces »
 - des « listes de médicaments à utiliser préférentiellement ».

Pour établir ces recommandations, la HAS rassemble les données de la littérature et les avis des experts¹⁷, elle identifie les différents niveaux de preuve scientifique de ces informations. Ceux-ci s'apprécient par :

- le niveau de preuve de chaque étude, qui évalue sa capacité à répondre à son objectif et ses critères de jugements (adéquation de son protocole, biais, analyse statistique, taille de l'échantillon et sa puissance) ;
- l'ensemble des données disponibles dans la littérature, en tenant compte des niveaux de preuve des études et de la cohérence de leurs résultats ;
- les accords d'experts, qui en l'absence de données, peuvent statuer sur une recommandation.

¹⁵ Conseil national de l'Ordre des médecins - Conseil national de l'Ordre des pharmaciens - Fiche mémo : « la prescription et délivrance de médicaments hors AMM », septembre 2020

¹⁶ Article L161-37 code de la sécurité sociale

¹⁷ HAS, Niveau de preuve et gradation des recommandations de bonne pratique, avril 2013

Ainsi les recommandations sont gradées de A « preuve scientifique établie » à C « faible niveau de preuve scientifique » (tableau 1).

Tableau 1 : Grade des recommandations établi par la HAS

Grade des recommandations	Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature
A Preuve scientifique établie	Niveau 1 – Essais comparatifs randomisés de forte puissance ; – Méta-analyse d’essais comparatifs randomisés ; – Analyse de décision fondée sur des études bien menées.
B Présomption scientifique	Niveau 2 – Essais comparatifs randomisés de faible puissance ; – Etudes comparatives non randomisées bien menées ; – Etude de cohortes.
C Faible niveau de preuve scientifique	Niveau 3 – Etudes cas-témoins
	Niveau 4 – Etudes comparatives comportant des biais importants ; – Etudes rétrospectives ; – Série de cas ; – Etudes épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale).

Ces grades sont néanmoins à relativiser, car il y aura toujours des situations où apporter un niveau de preuve scientifique suffisant sera impossible d’un point de vue éthique ou technique (maladies génétiques, maladies rares). Nous avons donc actuellement des recommandations fortes bien qu’elles soient de grade C, en l’absence d’essais cliniques, fondées sur des accords d’experts.

Il existe un deuxième système de gradation de recommandations pour la prise en charge des pathologies cancéreuses. Le code de la sécurité sociale¹⁸ prévoit que la HAS prend l’avis de l’institut national du cancer (INCa) pour établir les recommandations concernant les anticancéreux (tableau 2).

Ces recommandations sont établies selon l’ancienne méthodologie des « Standards, Options et Recommandations » SOR qui couplent :

- Une synthèse des données scientifiques à priori pertinente, analysée selon des critères prédéfinis pour permettre la revue des biais méthodologiques et cliniques, permettant de formuler des conclusions avec des niveaux de preuve différents de A à D ;
- Avec l’avis d’un groupe d’experts.

¹⁸ L161-37 code de la sécurité sociale

Ces Recommandations sont alors émises comme un Standard (recommandation à l'unanimité) ou une Option (acceptable, mais non reconnue à l'unanimité, elle peut être discutée, envisagée ou proposée)

Tableau 2 : Niveau de preuve établi par l'INCa

Niveau de preuve	Description
Niveau A	Il existe une (des) méta-analyse(s) de bonne qualité ou plusieurs essais randomisés de bonne qualité dont les résultats sont cohérents. De nouvelles données ne changeront très probablement pas la confiance en l'effet estimé.
Niveau B	Il existe des preuves de qualité correcte (essais randomisés [B1] ou études prospectives ou rétrospectives [B2]) avec des résultats dans l'ensemble cohérents. De nouvelles données peuvent avoir un impact sur la confiance dans l'estimation de l'effet, et peuvent changer l'estimation.
Niveau C	Les études disponibles sont critiquables d'un point de vue méthodologique et/ou les résultats des essais ne sont pas toujours cohérents entre eux. De nouvelles données auront très probablement un impact important sur la confiance dans l'estimation de l'effet et changeront probablement l'estimation.
Niveau D	Il n'existe pas de données ou seulement des séries de cas. Il existe une forte incertitude sur l'effet estimé.

Il existe de nombreux autres systèmes de gradation des recommandations utilisés dans d'autres pays, dont notamment le système GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation).

Cette multitude de recommandations peut être à double tranchant pour les praticiens. Il devient pratiquement impossible de toutes les lire, les comprendre et les assimiler. A ce nombre sans cesse croissant, s'ajoute la difficulté de leur source et de leur gradation par des systèmes et organisations différents, qui imposent aux praticiens de faire des choix dans l'utilisation de ces outils censés les aider.¹⁹

¹⁹ D Allen, D. Too much guidance ? The Lancet, Volume 365, Page 1768, 2005, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)66578-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)66578-6)

2. Indication thérapeutique autorisée

Nous envisagerons dans ce paragraphe les conditions juridiques (2.1) et scientifiques (2.2) qui permettent de définir le périmètre des indications autorisées dans le cadre d'une AMM. Nous n'aborderons pas les indications autorisées dans le cadre des dispositifs dérogatoires d'accès précoce et d'accès compassionnel.

2.1. Aspects juridiques

Les laboratoires qui souhaitent commercialiser une spécialité pharmaceutique, médicament, déposent un dossier d'autorisation de mise sur le marché (AMM) auprès des autorités sanitaires. Cette autorisation peut être délivrée un demandeur établi dans un état membre de l'Union européenne ou partie à l'accord sur l'espace économique européen. Elle est accordée initialement pour une durée de 5 ans et peut être renouvelée sans limitation de durée.²⁰

Cette demande doit être accompagnée d'un dossier, qui comprend²¹ :

- la description du mode et des conditions de fabrication du médicament, avec la formulation complète du médicament et des récipients ;
- la description des techniques de contrôle des matières premières et de la spécialité prête à l'emploi ;
- les comptes rendus des expertises analytiques, pharmacologiques, toxicologiques et cliniques ;
- le projet de conditionnement extérieur et de conditionnement primaire, ainsi que le projet éventuel de notice ;
- la copie des décisions autorisant la fabrication de la spécialité concernée et délivrées
- le cas échéant, l'autorisation de mise sur le marché obtenue pour cette spécialité pharmaceutique soit dans un Etat membre de la communauté européenne ou partie à l'accord sur l'espace économique européen, soit dans un pays tiers, pour autant que cette autorisation y existe.

En 2001, afin de diminuer les disparités des procédures nationales qui entravent la mise à disposition des médicaments sur notre marché, une refonte du système de demande d'AMM en Europe a été réalisée²². Ce socle commun est censé permettre de diminuer les disparités des arsenaux thérapeutiques au sein des Etats membres.

Il existe plusieurs procédures d'octroi d'une AMM²³:

²⁰ Article L5121-8 code de la santé publique

²¹ Article R5121-25 code de la santé publique

²² La Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain

²³ ANSM, Autorisation de mise sur le marché pour les médicaments. Disponible sur le site

- Procédure centralisée : l'AMM est délivrée par la Commission Européenne et est applicable dans tous les Etats membres. Cette procédure est obligatoire pour les médicaments de thérapies innovantes, les médicaments issus des biotechnologies, les médicaments innovants contenant une nouvelle substance active, les médicaments orphelins, et ceux permettant de traiter certaines pathologies : Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH), maladies neurodégénératives, cancer, diabète, maladies auto-immunes et maladies virales.
- Procédure décentralisée : elle permet d'obtenir une AMM simultanément dans plusieurs Etats membres choisis par le demandeur, lorsqu'aucune autorisation n'a été délivrée dans l'union européenne.
- Procédure de reconnaissance mutuelle : un industriel qui a déjà obtenu une AMM dans un état membre de l'UE pour un médicament, via une procédure nationale, peut demander son extension à d'autres états membres. C'est le pays qui a octroyé l'AMM qui pilote la procédure.
- Procédure nationale : le laboratoire choisit de commercialiser son médicament que dans un état membre. L'AMM est délivrée par l'autorité compétente de l'état et n'est valable que dans ce pays.

Les critères de refus de l'AMM sont²⁴ :

- l'évaluation des effets thérapeutiques positifs du médicament ou produit au regard des risques pour la santé du patient ou la santé publique liés à sa qualité, à sa sécurité ou à son efficacité n'est pas considérée comme favorable,
- ou qu'il n'a pas la composition qualitative et quantitative déclarée,
- ou que l'effet thérapeutique annoncé fait défaut ou est insuffisamment démontré par le demandeur.

L'AMM est également refusée lorsque la documentation et les renseignements fournis ne sont pas conformes au dossier qui doit être présenté à l'appui de la demande. Elle peut être également retirée à tout moment, et ce sans délais, à la charge du laboratoire, si le médicament ne répond pas aux exigences de son autorisation en terme de résultats thérapeutiques, d'innocuité, de composition et s'il présente un rapport bénéfice risque défavorable.

Les industriels sont donc les décisionnaires majeurs de l'arsenal thérapeutique dont nous disposons, puisqu'ils disposent du choix des indications de sa spécialité pharmaceutique et des pays de sa commercialisation.

²⁴ Article L5121-9 code de la santé publique

Afin de pallier le risque d'absence de développement et/ou sollicitation d'une AMM dans une indication donnée, plusieurs dispositifs ont été mis en place :

- des incitations à destination des industriels, dans le contexte des maladies rares et des médicaments pédiatriques
- des accès dérogatoires, représentés en France par l'accès compassionnel précisément destiné à permettre l'accès à un médicament ou à une indication en l'absence de volonté de l'industriel (autorisations d'accès compassionnel ou cadres de prescriptions compassionnels, selon que le médicament dispose déjà ou non d'une AMM dans une autre indication).

2.2. Aspects scientifiques

Les AMM sont donc accordées en fonction des données fournies par les laboratoires.

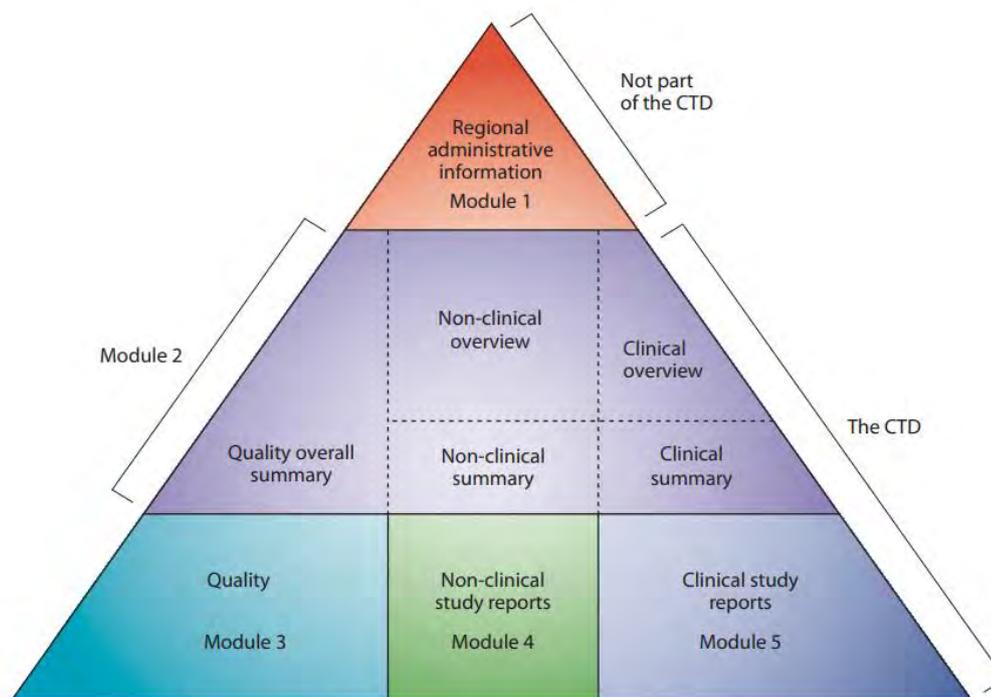
Au début des années 2000 le Conseil d'harmonisation international (ICH)²⁵ a publié un dossier servant à la soumission de demandes d'AMM, applicable en Europe, aux Etats-Unis et au Japon : le CTD Common Technical Document. Cette mise en commun avait pour but de simplifier les démarches pour les laboratoires.

Le CTD (figure 3) s'articule en 5 modules²⁶ :

- Module 1 : Données administratives, modalités de prescriptions... Ce module est spécifique à chaque région et à ce titre ne fait pas partie du CTD
- Module 2 : Résumé, il doit comprendre la classe pharmacologique, le mécanisme d'action et son usage en clinique, ainsi que les résumés des modules 2, 3 et 4.
- Module 3 : Qualité, dont le procédé de fabrication de la substance active et du produit fini
- Module 4 : Données non-cliniques, pré-cliniques avec notamment les données chez l'animal, pour la génotoxicité et la reprotoxicité
- Module 5 : Données cliniques, les résultats des essais cliniques chez l'homme ainsi que les données de pharmacovigilance

²⁵ EMA, ICH M4 Common technical document (CTD) for the registration of pharmaceuticals for human use - organisation of CTD, Mars 2021. Disponible sur le site

²⁶ ICH, M4 : The Common Technical Document. Disponible sur le site



The CTD triangle. The Common Technical Document is organized into five modules. Module 1 is region specific and modules 2, 3, 4 and 5 are intended to be common for all regions.

Figure 3 : Triangle du « Common Technical Document »

Pour les médicaments autorisés par la commission européenne, les discussions scientifiques ayant conduit à l’octroi de l’AMM sont rendues publiques dans un rapport d’évaluation.²⁷

3. Indication thérapeutique remboursable

Nous envisagerons dans ce paragraphe les conditions juridiques et scientifiques d’inscription sur les listes limitatives de spécialités pharmaceutiques suivantes :

- remboursables en ville
- rétrocédables
- agréées à l’usage des collectivités

3.1. Aspects juridiques

3.1.1. Cadre juridique européen

Le traité sur le fonctionnement de l’union européenne laisse libre choix aux pays quant à la prise en charge des spécialités pharmaceutiques par les systèmes de Sécurité sociale.

²⁷ EPAR : European Public Assessment Report

Pour autant, la directive « Transparence » a fixé depuis 1988 des règles de transparence en ce qui concerne la fixation des prix des médicaments ainsi que leurs éventuels remboursements par le système d'assurance maladie nationale.²⁸ L'article 6 décrit les dispositions qui suivent la décision par les autorités nationales d'inscrire un médicament dans la liste des spécialités remboursables, dite liste positive :

- Les Etats membres disposent d'un délai global de 180 jours pour informer le demandeur de la décision d'inscription ou non du médicament disposant d'une AMM, sur la liste des spécialités remboursables et de la fixation de son prix
- Tout refus d'inclusion doit être accompagné de justifications basées sur des critères objectifs et vérifiables, avec notamment des recommandations ou avis d'experts
- Tous les ans, les états membres doivent fournir à la commission la liste des médicaments inclus dans cette liste positive, ainsi que leur prix.

Cette directive établit également les règles de transparence quant à la fixation des prix des spécialités, leur contrôle, leur blocage, ainsi que les systèmes de contrôle des profits (articles 2 à 5).

3.1.2. Cadre juridique français

3.1.2.1. Listes positives de médicaments remboursables

En France, nous disposons de trois listes distinctes de médicaments remboursables. Leur inscription sur l'une de ces listes conditionne leur remboursement mais également leur périmètre d'application. Le laboratoire doit émettre une demande sur l'une ou l'autre pour que sa spécialité soit remboursée.

- Une inscription sur la « liste des spécialités pharmaceutiques remboursées aux assurés sociaux » permettra la prise en charge du médicament dans les indications remboursables, après délivrance en ville par une pharmacie d'officine²⁹
- Une inscription sur « la liste des médicaments rétrocédables » permettra la prise en charge d'un médicament rétrocédé par une pharmacie à usage intérieur³⁰,
- une inscription sur la « liste des spécialités pharmaceutiques agréées à l'usage des collectivités et divers services publics » autorisera l'achat, la fourniture, la prise en charge et l'utilisation par les collectivités publiques des médicaments dans les indications concernées³¹.

Pour être éligible à l'une de ces listes, le médicament doit posséder une AMM, ou à défaut, une autorisation d'importation parallèle (AIP). Un médicament peut ne pas être remboursé

²⁸ 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 d'assurance-maladie

²⁹ Article L162-17 code de la sécurité sociale alinéa 1

³⁰ Article L162-17 code de la sécurité sociale, alinéa 2

³¹ Article L5123-2 code de la santé publique

dans l'ensemble des indications de son AMM. Les indications ouvrant la prise en charge sont précisées lors de l'inscription du médicament sur une de ces listes³². Ces dernières peuvent mentionner des conditions de prescriptions et de dispensations venant encore restreindre les conditions de remboursement, visant à sécuriser leur utilisation : qualification des prescripteurs, environnement technique, organisation des soins et dispositif de suivi des patients traités.^{33 34}

3.1.2.2. Critères d'inscription sur les listes positives

Les médicaments sont inscrits sur l'une des 3 listes positives au vu de l'appréciation du service médical rendu (SMR) qu'ils apportent, indication par indication. Les médicaments dont le service médical rendu est insuffisant ne sont pas inscrits sur l'une des listes³⁵. Les modalités d'évaluation du SMR sont détaillées dans les paragraphes suivants.

D'autres causes de non inscription sont prévues par le code de la sécurité sociale ; elles peuvent s'appliquer à l'intégralité de l'AMM d'un médicament ou seulement à certaines indications³⁶ :

- les éléments de conditionnement, l'étiquetage, la notice ou la publicité auprès des professionnels de santé font mention d'une utilisation non thérapeutique ou sans visée diagnostique
- les médicaments qui n'apportent ni amélioration du service médical rendu ni économie dans le coût du traitement médicamenteux
- le médicament est susceptible d'entraîner une hausse des consommations ou de dépenses injustifiées
- le prix proposé par l'entreprise ne serait pas justifié
- la forme, le dosage ou la présentation ne sont pas justifiés par l'utilisation thérapeutique ou diagnostique.

3.1.2.3. Conditions supplémentaires pour la prise en charge

Le code de la sécurité sociale prévoit que la prise en charge par l'Assurance maladie d'un produit de santé peut être « subordonnée au renseignement sur l'ordonnance par le professionnel de santé d'éléments relatifs aux circonstances et aux indications de la prescription, lorsque ce produit et, le cas échéant, ses prestations associées présentent un

³² L'ordonnance 96-345 du 24 avril 1996 relative à la maîtrise médicalisée des dépenses de soins précise que le remboursement des médicaments en ville se fera dorénavant par indications.

³³ Article L162-17 code de la sécurité sociale

³⁴ Article L5123-2 code de la santé publique

³⁵ Article R163-3 code de la sécurité sociale

³⁶ Article R163-5 code de la sécurité sociale

intérêt particulier pour la santé publique, un impact financier pour les dépenses d'Assurance maladie ou un risque de mésusage »³⁷.

Pour les médicaments dits d'exception, définis comme « particulièrement coûteux, unitairement ou au regard des dépenses globales représentées, et d'indications précises », le prescripteur doit s'engager à prescrire dans une indication remboursable, et la prise en charge s'effectue après information du contrôle médical³⁸. Dans ces circonstances, une fiche établie par la Commission de la transparence de la HAS, est annexée à l'inscription. Cette fiche reprend les indications thérapeutiques, les modalités d'utilisation du médicament avec notamment la posologie et la durée de traitement dans les indications ouvrant les droits au remboursement.

3.1.2.4. Procédure d'évaluation

Les demandes d'inscription sur ces listes, émanant de l'entreprise, sont adressées auprès des ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale. Pour autant, l'analyse du bien-fondé de la demande est délégué à la HAS, autorité scientifique indépendante : la HAS est en effet chargée de « procéder à l'évaluation périodique du service attendu des produits, actes ou prestations de santé et du service qu'ils rendent, et de contribuer par ses avis à l'élaboration des décisions relatives à l'inscription, au remboursement et à la prise en charge par l'Assurance maladie des produits, actes ou prestations de santé »³⁹

Au sein de la HAS, c'est la Commission de la transparence⁴⁰ qui est chargée de donner un avis au ministère, sous la forme d'un avis de transparence qui contient⁴¹:

- les indications thérapeutiques évaluées
- l'identification des comparateurs cliniquement pertinents inscrits ou non-inscrits
- l'amélioration du Service Médical Rendu (ASMR) du médicament par rapport aux comparateurs cliniques dans chacune des indications
- l'évaluation de la posologie et mode d'utilisation
- l'estimation du nombre de patient au regard des indications thérapeutiques
- pour les médicaments inscrits sur la « liste des spécialités pharmaceutiques remboursées aux assurés sociaux », le taux de participation des assurés est estimé en fonction des résultats du SMR.
- l'adéquation du conditionnement avec l'usage du médicament, sa posologie et la durée de traitement.

³⁷ Article L162-19-1 code de la sécurité sociale

³⁸ Article R163-2 code de la sécurité sociale

³⁹ Article L161-37 code de la sécurité sociale

⁴⁰ HAS, Commission de la transparence, novembre 2021. Disponible sur le site

⁴¹ Article R163-18 code de la sécurité sociale

3.1.3. Taux de remboursement et fixation du prix

Pour les médicaments remboursables en ville et les médicaments rétrocédables, l'union nationale des caisses d'Assurance maladie (UNCAM) fixe le taux de remboursement, et le comité économique des produits de santé (CEPS) fixe le prix.

Concernant les médicaments seulement inscrits sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités, il n'y a pas de fixation d'un taux de remboursement et la fixation d'un prix par le CEPS ne concerne que les médicaments inscrits sur la liste « hors GHS ».

La fixation du prix se fait selon les dispositions de l'accord cadre⁴² et en respectant les critères suivants prévus dans le code de la sécurité sociale ⁴³:

- l'amélioration du service médical rendu
- le cas échéant : l'évaluation médico-économique
- le prix des médicaments à même visée thérapeutique
- les volumes de vente prévus ou constatés
- les conditions prévisibles et réelles d'utilisation du médicament.
- Eventuellement : la sécurité de l'approvisionnement du marché français que garantit l'implantation des sites de production.

3.1.4. Publications au Journal Officiel

La publication de l'inscription sur la ou les listes des médicaments remboursables sous la forme d'un arrêté revient aux ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale. Sont publiés au JO les textes suivants :

- Pour les médicaments suivant un circuit « ville » :
 - L'arrêté modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux prévue par l'article L. 162-17 du CSS⁴⁴
 - L'avis relatif aux prix d'une spécialité pharmaceutique
 - L'avis relatif à la décision de l'UNCAM portant fixation du taux de participation de l'assuré applicable à une spécialité pharmaceutique
- Pour les médicaments suivant un circuit « hôpital »
 - L'arrêté modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques agréées à l'usage des collectivités et divers services publics prévue par l'article L.5123-2 du CSP⁴⁵

⁴² Accord-cadre du 05 mars 2021 entre le Comité économique des produits de santé et les Entreprises du médicament

⁴³ Article L162-16-4 code de la sécurité sociale

⁴⁴ Article L162-17 code de la sécurité sociale

⁴⁵ Article L5123-2 code de la santé publique

La plupart de ces textes entrent en vigueur le jour de leur publication, sauf si un délai est mentionné. C'est le cas pour les avis relatifs aux prix qui ont un délai systématique de 4 jours après leur parution au Journal Officiel pour être appliqués.

3.1.5. Procédures de recours

En cas de rendu d'un SMR insuffisant par la Commission de la transparence, le médicament n'est pas agréé. Le laboratoire est en droit de contester cette décision, et pour ce faire plusieurs actions sont possibles : exploiter la phase contradictoire de la HAS ; employer un recours administratif ou déposer une nouvelle demande d'inscription.

3.1.5.1. Procédure contradictoire de la HAS

La phase contradictoire de la HAS est incluse dans la procédure d'évaluation par la Commission de la transparence, encadrée par l'article R163-16⁴⁶.

L'entreprise dispose d'un délai de 10 jours, après réception de l'avis de la Commission de la transparence, pour apporter des observations écrites ou demander à être entendue par la Commission.

Lors de cette audition, les entreprises ne sont pas autorisées à faire état de nouvelles données, même si celles-ci datent d'entre le dépôt et l'audition. Elles doivent donc uniquement s'appuyer sur le dossier qu'elles ont déposé et que la Commission de la transparence a évalué. En revanche, elles peuvent faire appel à un expert externe pour les représenter lors de cette audition. Ce dernier a la charge d'éclairer la Commission, en clarifiant le besoin thérapeutique ou illustrant la pertinence clinique dans sa propre pratique. Le laboratoire peut également faire le lien entre les données et la façon dont des données comparables ont été précédemment évaluées par la Commission pour un autre produit ou dans leur doctrine.

Si l'avis définitif est identique au 1^{er} examen, à savoir un SMR insuffisant, le laboratoire ne dispose plus d'aucun recours auprès de la HAS pour cette évaluation.

3.1.5.2. Recours administratif

L'avis de la Commission de la transparence n'a aucune valeur administrative. Il s'agit d'un avis émis par une autorité publique indépendante, et à ce titre elle ne peut faire l'objet d'une action en justice. L'avis correspond à un acte préparatoire.

La décision de rejeter l'inscription à une des listes de remboursement, prise par les ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale basée sur le SMR insuffisant de la Commission de

⁴⁶ Article R163-16 code de la sécurité sociale

la transparence, peut en revanche faire l'objet d'un recours administratif pour excès de pouvoir devant la juridiction administrative compétente.

Les actes préparatoires, comme l'avis de la Commission de la transparence, ne sont donc pas susceptibles de recours. Pour autant, les irrégularités susceptibles d'avoir entachées ces actes préparatoires peuvent être invoqués ultérieurement à l'appui du recours formé contre la décision ministérielle.

Suite à une décision administrative de non-inscription des ministres, le laboratoire dispose de 2 types de recours :

- Le recours gracieux devant l'autorité administrative ayant pris la décision, en l'occurrence les ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale. Le recours gracieux doit contester la décision et demander son annulation ; il doit être motivé. Le recours gracieux peut être expressément rejeté par l'administration concernée ou être implicitement rejeté en l'absence de réponse après 2 mois.
- Le recours contentieux devant le Conseil d'Etat ⁴⁷: le juge administratif va alors vérifier le respect des procédures relatives à la décision des ministres. Il vérifie à la fois la conformité du recours du laboratoire (procédure, délai) et le respect par l'administration des règles fixées par les textes législatifs et réglementaires applicables, notamment sur les consultations préalables et la façon dont cette consultation a été menée. Il vérifie également l'impartialité des acteurs de la décision et de l'acte préalable. Il vérifie ensuite que l'administration n'a pas commis d'erreur manifeste d'appréciation dans l'application des textes

Le Conseil d'Etat peut rejeter le recours contentieux du laboratoire exploitant et dans ce cas la décision de non-inscription reste valide ; ou peut le valider et dans ce cas la décision de non-inscription est suspendue ou annulée. Néanmoins, la décision positive du Conseil d'Etat ne signifie pas une inscription automatique du médicament sur les listes de médicaments remboursables mais plutôt une nouvelle procédure d'inscription, sans garantie d'arriver à un résultat différent pour le SMR ou la décision d'inscription.

Il est à noter qu'en cas de retrait de la demande d'inscription par le laboratoire exploitant suite à l'avis de la Commission de la transparence, il n'y a pas de décision de non-inscription par les ministres. Il n'y a donc pas de décision administrative contre laquelle le laboratoire peut ensuite formuler un recours⁴⁸.

⁴⁷ Conseil d'Etat. Dossier thématique : Le juge administratif et le droit des médicaments, mars 2014. Disponible sur le site

⁴⁸ F Soulier, Etat des lieux des médicaments ayant reçu un Service Médical Rendu insuffisant pour leur primo-inscription au remboursement, 2021

3.2. Aspects scientifiques

3.2.1. Composition de la Commission de la transparence

La Commission de la transparence est donc une instance scientifique indépendante du gouvernement, siégeant au sein de la HAS. Sa composition est la suivante⁴⁹ :

- 22 membres titulaires ayant voix délibérative nommée, dont 1 président et 2 vices présidents. Parmi eux, 20 personnes sont choisis en raison de leur compétence scientifique dans le domaine du médicament, et 2 sont des membres choisis au sein des associations de malades et d’usagers. Ils sont élus pour une durée de 3 ans, renouvelables 2 fois.
- 7 membres suppléants assistant aux séances avec voix consultative : 6 membres nommés à remplacer les membres titulaires, et 1 membre suppléant appelé à remplacer un titulaire des associations de malades et d’usagers
- 6 membres ayant voix consultative : le directeur de la sécurité sociale, le directeur général de la santé, le directeur général de l’offre de soin, le directeur général de l’ANSM, les directeurs de la caisse nationale de l’Assurance maladie et de la caisse centrale de la mutualité sociale agricole ou leurs représentants

La participation de membres représentants les patients est récente, ils ont été ajoutés dans la composition de la Commission en 2012 avec d’abord un seul représentant puis deux depuis 2015.

Des personnes extérieures à la Commission peuvent également assister aux séances, en fonction du besoin : les membres de la direction de l’évaluation médicale, économique et de santé publique, les membres du collège, toute autre personne jugée nécessaire au déroulement de la séance, avec l’accord du président de la Commission.⁵⁰

3.2.2. Modalités de l’évaluation par la Commission de la transparence

3.2.2.1. Données disponibles

Lorsqu’un laboratoire sollicite une inscription sur une des deux listes de remboursement, il soumet en même temps un dossier type à la Commission de la transparence de la HAS pour évaluation. Le dépôt des documents se fait sur une plateforme en ligne (SESAME). Il doit également s’acquitter de la taxe, accompagnant la soumission de la demande, perçue au profit

⁴⁹ Article R163-15 code de la sécurité sociale

⁵⁰ HAS, Règlement intérieur de la commission de la transparence, 25 mai 2022. Disponible sur le site

de la caisse nationale de l'Assurance maladie. Son montant est fixé par l'arrêté de 20 décembre 2013⁵¹ du code de la santé et de la sécurité sociale, et s'élève à 4 025 euros pour les demandes initiales d'inscription, 2 415 euros pour les demandes de renouvellement d'inscription et 805 euros pour les demandes de modification des conditions d'inscription.

Pour être recevable administrativement, le dossier doit comporter : la lettre de demande adressée à la HAS, une copie de la lettre officielle adressée aux ministres chargés de la sécurité sociale et de la santé, le dossier type unique ainsi que ses annexes, l'AMM initiale ou la nouvelle AMM en fonction de la demande. Le dossier type, disponible sur le site de la HAS, doit comprendre :

- Les informations administratives et réglementaires : DCI, demandeurs, les listes de remboursement sollicités, AMM, ATC, conditions de prescription et de délivrance
- La ou les indication(s) de l'AMM
- La posologie, y compris les conditions d'instauration du traitement
- La synthèse des revendications : motif de l'examen (inscription, extension, réévaluation), indication(s) concernée(s), SMR, ASMR, place dans la stratégie thérapeutique, population cible
- Le contexte : préciser brièvement la demande, en établissant un rappel du motif d'examen, historique, statut et originalité du médicament, si le médicament a fait l'objet d'une ATU ou d'une procédure d'accès précoce, les éventuelles précédentes évaluations de la Commission de la transparence, si le médicament est générique ou si la DCI est commercialisé sous un autre nom
- Le besoin médical en établissant une description de la maladie, les symptômes, l'incidence et la prévalence de la pathologie, ainsi que la prise en charge actuelle
- Les comparateurs cliniques pertinents
 - o Médicaments, présentés sous la forme d'un tableau, précisant l'indication, la date de l'avis la Commission, le SMR, l'ASMR et si le médicament est pris en charge
 - o Comparateurs non médicamenteux : soins de support, prévention, technologies de santé, dispositifs médicaux, actes...
- Informations sur l'indication évaluée au niveau international : AMM aux Etats-Unis, prise en charge dans l'union européenne
- Rappel des précédentes évaluations dans la ou les indication(s) concernée(s)

⁵¹ Arrêté du 20 décembre 2013 fixant le montant des droits perçus pour les demandes d'inscription sur les listes de médicaments, produits de santé ou dispositifs médicaux remboursables.

- Analyse des données disponibles basées sur les études cliniques, méta-analyse, études observationnelles, données issues des ATU. Les études précliniques, abstract de congrès et les avis d'expert ne sont pas pris en compte.
 - o Efficacité
 - o Qualité de vie
 - o Tolérance
 - o Données relatives aux études post-inscriptions
 - o Données d'utilisation
- Place dans la stratégie thérapeutique
- Revendications du laboratoire
 - o SMR
 - o ASMR
 - o Population cible
- Conditionnement(s)
- Autre(s) information(s)
- Annexes : fiche de demande d'inscription en procédure simplifiée, modification de RCP, liste des experts français, liste des centres de référence, et sommaire des pièces

Toutes les informations citées dans le dossier doivent être présentées avec leurs sources bibliographiques.

3.2.2.2. Instruction et adoption de l'avis⁵²

L'instruction de la Commission de la transparence peut commencer si le dossier déposé par le laboratoire est complet et si la taxe a été réglée. Toutes les étapes de l'évaluation sont détaillées dans le règlement intérieur de la Commission.

En vue de son passage en Commission, le dossier est tout d'abord évalué en interne par un chef de projet du service évaluation du médicament de la HAS. Son rôle est d'analyser le dossier transmis et d'éventuellement le compléter ou de le confronter à la bibliographie disponible. Il peut également solliciter un expert afin d'en éclairer certaines parties. Un ou plusieurs membres de la Commission peuvent être désignés comme rapporteurs : ils présenteront la pathologie, les stratégies actuelles et donneront leur avis sur le médicament évalué au cours de la séance. A l'examen du dossier, le chef de projet détermine le type de procédure le plus approprié : simplifié ou complète. L'instruction est par défaut complète, un projet ne peut examiner en procédure simplifiée que s'il répond à certains critères :

⁵² HAS, Règlement intérieur de la commission de la transparence, 25 mai 2022. Disponible sur le site

- l'entreprise pharmaceutique ne demande pas de modification des conclusions de l'avis précédent ;
- les nouvelles données cliniques fournies par l'entreprise pharmaceutique ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions de l'avis précédent ;
- aucune nouvelle donnée scientifique n'est susceptible de modifier les conclusions de l'avis précédent ;
- l'entreprise pharmaceutique demande la radiation de sa spécialité et il persiste des alternatives disponibles ;
- la demande est relative à des conditionnements complémentaires ou à des molécules déjà connues et évaluées (génériques, biosimilaires, hybrides...).

Pour l'instruction complète, une synthèse est envoyée aux membres de la Commission par le chef de projet en amont de la séance. Lors de la séance le chef de projet rappelle les principaux éléments. Les rapporteurs et/ou les experts partagent leur analyse du dossier. A la suite de quoi, le dossier est discuté et débattu. Le président de la séance fait ensuite procéder au vote par indication pour la qualification du SMR et le niveau d'ASMR. Les votes ne peuvent être acceptés que si au moins 12 membres ayant voix délibératives sont présents. En cas d'absence d'un membre titulaire ou impossibilité de vote pour conflits d'intérêt, un des membres suppléant est appelé à le remplacer. Les avis sont adoptés à la majorité des suffrages. Le président de séance possède une voix prépondérante en cas d'égalité de suffrage. La Commission peut être amenée à procéder à un nouveau vote lorsque :

- la majorité est à l'abstention, dans ce cas un nouveau débat a lieu avant le vote
- si plusieurs motions sont votées, si le cumul des motions minoritaires est supérieure ou égal à la majoritaire, alors les motions ayant eu le plus de suffrages sont à nouveau votées

Après consignation des votes, le chef de projet rédige le projet d'avis, soumis à validation par le président, pour être adopté au cours d'une prochaine séance.

L'avis adopté est communiqué à l'entreprise concerné. Cette dernière dispose d'un délai de 10 jours à compter de la date de réception pour répondre ou demander à être entendue par la Commission : il s'agit de la phase contradictoire qui peut mener à une modification de l'avis précédemment adopté. En cas de demande d'audition, la date est fixée dans un délai de 45 jours. L'entreprise doit présenter ses observations en 15 minutes lors de l'audition, elle peut faire appel à des experts. La Commission est en droit de questionner l'entreprise.

Sans réponse de la part de la Commission dans les 10 jours suivant l'audition, l'avis précédemment adopté est définitif. Si des modifications sont prévues à l'issue de l'audition, celles-ci doivent être votées en Commission. L'avis définitif est transmis aux ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale, au CEPS, à l'UNCAM et à l'entreprise pharmaceutique concernée. Il est également publié sur le site de la HAS.

3.2.3. Doctrine de la Commission de la transparence⁵³

3.2.3.1. Les déterminants du service médical rendu

Les niveaux de SMR sont :

- SMR important ou majeur
- SMR modéré
- SMR faible
- SMR insuffisant ne justifiant pas de prise en charge par la sécurité sociale

La qualification du service médical rendu par la Commission est déterminée par cinq facteurs⁵⁴ :

- l'efficacité et les effets indésirables du médicament ;
- sa place dans la stratégie thérapeutique, notamment au regard des autres thérapies disponibles ;
- la gravité de l'affection à laquelle il est destiné ;
- le caractère préventif, curatif ou symptomatique du traitement médicamenteux ;
- son intérêt pour la santé publique.

La doctrine de la CT apporte des précisions sur les modalités d'évaluation de certains de ces critères :

- La place dans la stratégie est une hiérarchisation ou une mise en perspective du médicament par rapport aux autres thérapeutiques disponibles. Ce critère est voué à évoluer au fil des évaluations. Ce critère représente également un vecteur de valorisation d'un médicament dans les situations où la qualité de la démonstration et la quantité d'effet ne permettent pas de valoriser l'ASMR.
- L'intérêt de santé publique évalue le bénéfice rendu à la société par le médicament, par rapport aux alternatives déjà existantes. Il prend en compte :
 - Le besoin médical ainsi que sa couverture (partiellement couvert / non couvert), la gravité de la maladie ainsi que sa prévalence ;
 - L'impact potentiel supplémentaire du médicament sur la population concernée en termes de morbidité/mortalité ;
 - L'impact sur l'organisation des soins ou l'amélioration du parcours de santé et/ou de vie pour le patient et son entourage.

⁵³ HAS, Doctrine de la Commission de la transparence, adoptée par la CT le 2 décembre 2020. Disponible sur le site

⁵⁴ Article R163-3 code de la sécurité sociale

Tableau 3 : Exemple d'éléments d'appréciation de l'intérêt de santé publique selon le contexte (HAS)

Critères ISP	Besoin partiellement couvert (existence de comparateur cliniquement pertinent)		Besoin non couvert (absence de comparateur cliniquement pertinent)
	Prévalence élevée Taux de prévalence : > 1 / 2 000 Nombre de cas : > 30 000	Prévalence faible Taux de prévalence : ≤ 1 / 2 000 Nombre de cas : ≤ 30 000	Indépendamment de la prévalence
Gravité importante	Cas 1 : impact supplémentaire sur la morbi-mortalité et absence de dégradation du parcours de santé et/ou de vie Cas 2 : amélioration importante dans le parcours de santé et/ou de vie sans dégradation de la morbi-mortalité	Impact supplémentaire sur la morbi-mortalité et amélioration importante dans le parcours de santé et/ou de vie	Cas 1 : impact supplémentaire sur la morbi-mortalité et absence de dégradation du parcours de santé et/ou de vie Cas 2 : amélioration importante dans le parcours de santé et/ou de vie sans dégradation de la morbi-mortalité
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
Cas particuliers	<ul style="list-style-type: none"> - vaccins et traitements préventifs - développement concomitant de 2 médicaments comparables - autres situations exceptionnelles, au cas par cas, selon l'appréciation de la CT 		

- La CT peut être amené à juger un SMR sur des données précoces et très limitées, avec des profils de tolérance mal établis notamment sur le long terme. La CT donne alors un avis dans l'attente de données complémentaires, le SMR sera maintenu si les nouvelles données lèvent les incertitudes émises par la CT : *« Dans l'attente de données nouvelles, un SMR pourra être attribué dans les situations où l'absence de remboursement au regard des données préliminaires est susceptible d'entraîner une perte de chance pour les patients :*
 - *maladie grave, quelle que soit sa prévalence, et*
 - *besoin médical non couvert, et*
 - *données initiales présageant d'un intérêt clinique pour le patient, et*
 - *plan de développement permettant de lever les incertitudes à court terme sur la base :*
 - o *d'études cliniques : dans ce cas le plan de développement doit être prédéfini par l'industriel et connu au moment de l'évaluation initiale pour permettre à la CT d'apprécier s'il permettra de lever les incertitudes,*
 - o *et/ou d'études en vie réelle, à même de lever les incertitudes. »*

- Un SMR est insuffisant lorsqu'il existe une perte de chance possible ou avérée au regard des comparateurs cliniquement pertinents ; si le médicament n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique ; si le médicament concerne un symptôme ou une maladie peu grave avec un faible niveau de preuve d'efficacité. Ces éléments sont appréciés à la lumière du besoin médical, des effets indésirables et de l'efficacité du

traitement. Le SMR suffisant quant à lui est défini comme « tout médicament ayant fait la démonstration d'une efficacité cliniquement pertinente et d'un profil de tolérance acceptable avec un niveau de preuve suffisant au regard du contexte clinique ».

A noter que les génériques et les biosimilaires partagent le SMR de leur princeps, indication par indication⁵⁵.

3.2.3.2. Les déterminants de l'amélioration du service médical rendu

L'appréciation de l'amélioration du service médical rendu « s'appuie sur une comparaison du médicament, en termes de service médical rendu, avec tous les comparateurs pertinents au regard des connaissances médicales avérées que sont les médicaments, les produits, les actes et les prestations »⁵⁶.

Les comparateurs doivent être, lorsque c'est possible, de même classe pharmaceutique, ou à défaut avoir la même visée thérapeutique. Il s'agit donc d'une expertise sujette à évoluer dans le temps⁵⁷.

Les niveaux d'ASMR sont :

- niveau I : progrès thérapeutique majeur attribué « aux situations de bouleversement thérapeutique (qui sauve ou change la vie des patients atteints d'une maladie grave) pour lesquelles tous les déterminants de l'ASMR sont jugés satisfaisants par la CT »
- niveau II et III : progrès thérapeutique important et modéré « peut être reconnu 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 »
- niveau IV : progrès thérapeutique mineur qui « traduit une démonstration et/ou une quantité d'effet (efficacité, qualité de vie, tolérance) non optimales au vu du contexte médical »
- niveau V : Absence de progrès thérapeutique dans certaines situations : « En l'absence d'alternative thérapeutique ou lorsque les alternatives sont limitées, l'ASMR V peut aussi traduire un défaut ou une incertitude liés au choix du comparateur, à la qualité de la démonstration, à la quantité d'effet ou à sa pertinence clinique qui ne

⁵⁵ Décret n° 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

⁵⁶ Article R162-37-3 code de la sécurité sociale

⁵⁷ Article R163-18 code de la sécurité sociale

relèveraient pas d'un SMR insuffisant ». Ce niveau peut être attribué suite à une démonstration basée sur une étude de non-infériorité.

Quatre critères sont pris en compte pour évaluer le niveau d'ASMR :

- La qualité de la démonstration
 - La présence d'un comparateur clinique pertinent ou non, qu'il soit médicamenteux ou non. A noter qu'une pratique hors AMM peut être considérée comme comparateur cliniquement pertinent, à condition que ce soit une pratique courante.
 - Le critère jugement principal de l'essai cliniquement pertinent ainsi que sa justification
 - Le schéma de l'étude
- Quantité d'effet supplémentaire et pertinence clinique
 - La quantité d'effet supplémentaire par rapport au comparateur cliniquement pertinent se mesure en fonction du critère de jugement et de son intervalle de confiance
 - La pertinence clinique s'évalue en fonction du contexte médical, il s'agit du caractère substantiel de l'effet apporté aux patients.
- La qualité de vie : ce critère s'ajoute aux données d'efficacité et de tolérance. Il peut conduire à obtenir un meilleur ASMR, sous réserve d'une méthodologie rigoureuse. A l'inverse, l'absence de données peut être jugée négativement par la CT notamment pour des pathologies invalidantes ou pour des traitements de fin de vie.
- Le besoin médical est également retrouvé dans l'évaluation de l'ASMR.

A noter que pour les génériques, biosimilaires et compléments de gamme, la commission de la transparence conclut d’emblée à un ASMR V.

La figure 4 synthétise le schéma décisionnel de la Commission de la transparence dans son évaluation du SMR et ASMR.

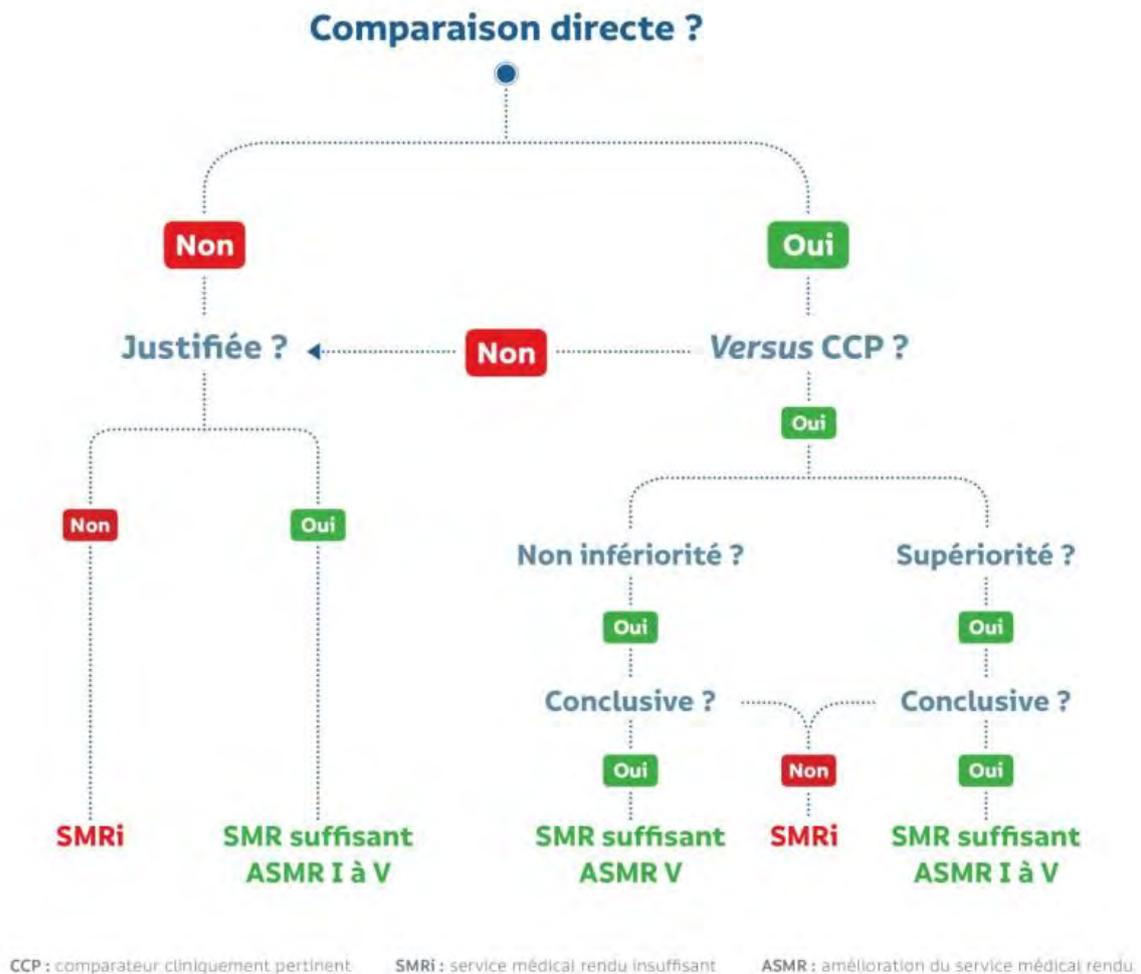


Figure 4 : Arbre décisionnel du SMR / ASMR en fonction des études fournies (Doctrine de la CT, HAS)

3.2.3.3. Evolution de la doctrine

La doctrine est un outil de travail qui évolue dans le temps. Elle prend en compte les nouveaux cadres réglementaires, les avancées méthodologiques et contextuelles. Les versions antérieures de la doctrine ne sont pas disponibles. Néanmoins les changements appliqués à celle-ci sont consignés dans le rapport d’activité annuel de la HAS.

En 2020, un plan d’action a été réalisé⁵⁸, visant à réduire le temps d’évaluation de la CT pour les médicaments innovants. Il permet à la CT de rendre des avis conditionnels, avec une

⁵⁸ HAS, Plan d’action pour l’évaluation des médicaments innovants, janvier 2020

obligation de rendu de résultats dans les 3 ans pour l'entreprise. Il prévoit également le suivi post-commercialisation des médicaments innovants en accès précoce, l'implication systématique des usagers et des associations de patients, et de renforcer la transparence et la coopération européenne.

Dans le cadre de du sujet de cette thèse, nous nous intéressons aux indications non prise en charge en sus. En définitive les indications que nous allons détailler auront eu un SMR « suffisant », leur permettant d'être inscrits sur la liste des médicaments agréés aux collectivités. D'après le graphique ci-dessus, 3 situations peuvent amener un SMR faible à important :

- Une comparaison à un CCP avec une étude de supériorité conclusive
- Une comparaison à un CCP avec une étude de non infériorité conclusive
- Après justification : une absence de comparaison directe ou une comparaison directe à un médicament autre qu'un CCP.

L'inscription sur la liste des médicaments agréés aux collectivités permet aux établissements de santé l'achat de la spécialité, son utilisation et sa prise en charge par l'Assurance maladie. En revanche, le problème du financement vient s'ajouter pour les médicaments onéreux. En l'absence d'inscription sur la liste en sus, le financement par les tarifs des GHS risque d'être insuffisant pour couvrir le coût du médicament et donc son utilisation par les établissements de santé.

4. Indication thérapeutique financée en sus

Nous envisagerons dans cette partie, les grandes lignes de la tarification à l'activité (4.1), la liste en sus qui en découle, avec ses modalités d'inscription et de radiation (4.2), les conditions de prises en charge des médicaments en sus (4.3) et les cas particuliers de l'article 51 (4.4).

4.1. La tarification à l'activité

Avant 2003, plusieurs modes de financement coexistaient pour les établissements de santé, selon s'ils étaient privés, publics ou privés à but non lucratif. Dans le cadre du plan « Hôpital 2007 »⁵⁹, un modèle unique de financement a été lancé. Depuis, les ressources des établissements de santé sont calculées à partir d'une mesure de l'activité produite conduisant à une estimation de recettes. Ces activités sont organisées en « groupes homogènes de malades » grâce au programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI). Ce programme permet de classer le séjour de chaque patient au sein d'un « groupe homogène de malades » (GHM) auquel est associé un (ou parfois plusieurs) « groupe(s) homogène(s) de

⁵⁹ Loi n° 2003-1199 du 18 décembre 2003 de financement de la sécurité sociale pour 2004 – Article Annexe Rapport sur les orientations de la politique de santé et de sécurité sociale et les objectifs qui déterminent les conditions générales de l'équilibre financier de la sécurité sociale.

séjour » (GHS). Le GHS désigne le tarif affecté à un GHM, qui permet de couvrir l'ensemble des dépenses du séjour, y compris les produits de santé utilisés. La tarification à l'activité ne concerne que les activités de médecine, de chirurgie et d'obstétrique des établissements publics et privés.⁶⁰ Elle permet d'assurer une équité dans le financement des établissements puisqu'un séjour pour une maladie correspond à un tarif unique.

Toutes les activités ne sont pas prises en compte dans la tarification à l'activité. C'est pourquoi il existe un financement extérieur par les missions d'intérêt général et d'aide à la contractualisation (MIGAC), qui couvrent deux catégories :

- les missions d'enseignement, de recherche, de référence et d'innovation (MERRI);
- les autres missions, parmi lesquelles :
 - les missions de vigilance et de veille épidémiologique ;
 - la veille sanitaire ;
 - la prévention et la gestion des risques ;
 - la coordination pour certaines pathologies spécifiques ;
 - la participation aux dépenses correspondant aux activités de soins dispensés à des populations spécifiques (par exemple, les détenus).⁶¹

De plus, certains médicaments ou dispositifs médicaux onéreux font l'objet d'un financement par l'Assurance maladie en sus des tarifs des GHS. On les qualifie de produits de santé « hors GHS », ou financés « en sus des GHS ».

4.2. La liste en sus

Afin de promouvoir et de soutenir le recours à l'innovation au sein des établissements, un financement a été créé en 2005 pour permettre l'accès à des médicaments ou dispositifs médicaux onéreux. Pour les médicaments, la liste de spécialités prises en charge en sus des prestations hospitalières est prévue par l'« arrêté du 4 avril 2005 pris en application de l'article L. 162-22-7 du code de la sécurité sociale qui fixe la liste des spécialités pharmaceutiques prises en charge par l'Assurance maladie en sus des prestations d'hospitalisation »⁶².

L'ordonnance 96-345 du 24 avril 1996 relative⁶³ à la maîtrise médicalisée des dépenses de soins précisait que le remboursement des médicaments en ville se ferait dorénavant par

⁶⁰ Ministère des solidarités et de la santé, Financement des établissements de santé, février 2022. Disponible sur le site

⁶¹ Soins hospitaliers : T2A et autres modes de financement – Fiche thématique, Vie Publique, novembre 2021

⁶² Arrêté du 4 avril 2005 pris en application de l'article L. 162-22-7 du code de la sécurité sociale et fixant la liste des spécialités pharmaceutiques prises en charge par l'assurance maladie en sus des prestations d'hospitalisation

⁶³ Ordonnance n° 96-345 du 24 avril 1996 relative à la maîtrise médicalisée des dépenses de soins

indications. Le même principe apparaît en 2014 pour la liste en sus⁶⁴. Ainsi une inscription ou une radiation sur la liste en sus doit comprendre :

- une spécialité pharmaceutique définie par un UCD, un nom de marque, une DCI et un laboratoire
- une ou plusieurs indications

Il s'agit d'arrêtés modificatifs publiés au journal officiel qui prennent tous la même forme « Arrêté du X modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques prises en charge en sus des prestations d'hospitalisation mentionnées à l'article L. 162-22-7 du code de la sécurité sociale ». La liste est donc fréquemment mise à jour par arrêtés des ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale. La liste est ensuite publiée sur le site du ministère sous la forme d'un référentiel actualisé régulièrement.

4.2.1. Les critères d'inscription et de radiation

Un décret de 2017⁶⁵ a fixé les critères d'inscriptions d'un médicament dans une indication donnée sur la liste en sus⁶⁶ :

- la spécialité, dans la ou les indications considérées, est susceptible d'être administrée majoritairement au cours d'hospitalisations
- le niveau de service médical rendu de la spécialité dans la ou les indications considérées, doit être majeur ou important
- le niveau d'amélioration du service médical rendu de la spécialité dans la ou les indications considérées doit être majeur, important ou 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
- 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 dans l'indication considérée

Les génériques, les biosimilaires ainsi que les nouveaux dosages dont la spécialité de référence est inscrite sur la liste en sus, sont présumés pré-remplir les conditions susmentionnées.

En décembre 2021, les critères d'inscriptions ont été élargis, aux médicaments : « dans une indication donnée présentant un niveau d'amélioration du service médical rendu mineur dans

⁶⁴ La loi de financement de la sécurité sociale pour 2014 a ainsi ajouté la précision suivante à l'article L162-22-7 CSS qui concerne la liste des produits de santé financés en sus des prestations d'hospitalisation : « Cette liste précise les seules indications thérapeutiques ouvrant droit à la prise en charge des médicaments en sus des prestations d'hospitalisation mentionnées à l'article L. 162-22-6. »

⁶⁵ Décret n° 2017-500 du 6 avril 2017 relatif à la réforme du financement des établissements de soins de suite et de réadaptation

⁶⁶ Article R162-37-2 code de la sécurité sociale

l'indication considérée et n'ayant pas de comparateurs pertinents déjà inscrits sur la même liste ou ne présentant pas un intérêt de santé publique en l'absence de comparateurs pertinents »⁶⁷.

Les radiations sont considérées individuellement pour un médicament donné et une indication, à l'initiative des ministres chargés de la sécurité sociale et de la santé ou à la demande de l'entreprise. Pour être radié, un médicament doit remplir un seul des critères ci-dessous ⁶⁸ :

- Les conditions requises à l'inscription ne sont plus remplies
- Le médicament représente un coût injustifié pour l'Assurance maladie
- Le pourcentage de prescriptions de la spécialité, dans l'indication concernée, représente au moins 80% dans l'ensemble de ces prestations d'hospitalisation, pour chacune des prestations considérées

Un laboratoire peut également émettre une demande de radiation, il doit alors également en faire la demande sur le portail sécurisé et fournir :

- La lettre de demande
- La décision d'autorisation (ANSM ou CE) si l'AMM est abrogée

4.2.2. La procédure d'inscription⁶⁹

4.2.2.1. Demande

La demande d'inscription sur la liste en sus peut être initiée par le laboratoire exploitant ou un des ministres⁷⁰. La demande doit préciser la ou les indications concernées et doit être accompagnée d'un dossier motivant la demande, contenant toutes les informations nécessaires à son évaluation⁷¹. Celui-ci doit également faire part des pratiques d'Allemagne, d'Espagne, d'Italie et du Royaume-Uni si elles sont disponibles.

Une nouvelle procédure de dépôt a été mise en place par le CEPS depuis le 15 juin 2022, les laboratoires doivent déposer leurs dossiers sur le portail sécurisé *acesmed*. L'industriel doit y créer un compte pour soumettre une demande. Il doit renseigner le périmètre de sa demande : hôpital, ville, rétrocession, liste en sus MCO ou liste en sus SSR, liste expérimentale T2A... et s'il s'agit d'une inscription ou d'une extension d'indication.

⁶⁷ Décret n° 2021-1614 du 9 décembre 2021 modifiant les critères d'inscription des spécialités pharmaceutiques sur la liste mentionnée à l'article L. 162-22-7 du code de la sécurité sociale

⁶⁸ Article R162-37-4 code de la sécurité sociale

⁶⁹ Ministère des solidarités et de la santé, Procédure d'inscription et de radiation d'une spécialité pharmaceutique – Notice d'information, juillet 2022

⁷⁰ Article R162-37 code de la sécurité sociale, paragraphe II

⁷¹ Article R162-37 code de la sécurité sociale, paragraphe III

Dans le cadre de cette thèse, ce sont les modalités de l'inscription sur liste en sus MCO qui nous intéressent, ou d'une extension d'indication. Pour un dépôt dans ces conditions, la demande doit comporter :

- La lettre de demande
- La décision d'autorisation (ANSM ou CE)
- Le résumé des caractéristiques du produit
- L'avis de la C.T. (dans le cas d'un générique ou d'un biosimilaire il s'agit de l'avis de la CT des spécialités de référence)
- La note d'intérêt économique
- L'avis CEESP si le produit est éligible

4.2.2.2. Instruction

Pour l'instruction⁷², le groupe T2A composé de l'ATIH, la CNAM, la DGOS, la DGS, et la DSS, analysent les critères d'inscription LES. Celle-ci est simplifiée pour les génériques, les biosimilaires, les nouveaux dosages, les nouvelles présentations et les distributions parallèles ; leurs inscriptions se font d'office, si la spécialité de référence est inscrite. Pour les autres demandes, l'instruction est complète, et doit être validée à la fois par le ministre chargé de la santé et le ministre chargé des finances. En cas d'accord par les ministres, le CEPS instruit à son tour le dossier pour négocier un prix. En cas d'inscription, les arrêtés susmentionnés sont publiés au journal officiel. Si la demande est refusée, un courrier de notification est envoyé en retour avec les modalités de recours.

4.2.2.3. Publication au JO

Un délai de 180 jours est accordé aux ministres,⁷³ à compter de la réception du dossier complet, pour publier simultanément au journal officiel l'arrêté portant inscription sur la liste hors GHS et le tarif de responsabilité de la spécialité pharmaceutique⁷⁴. En cas de dossier incomplet, les pièces manquantes sont demandées au laboratoire. Pour les radiations, la décision sera également publiée au journal officiel dans un article modifiant les inscriptions de la liste en sus : « Arrêté du X portant radiation 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 »

⁷² Ministère de la Santé et de la Prévention, Procédure : Instruction des dossiers de demande d'inscription de spécialités pharmaceutiques sur une des « listes en sus ». Disponible sur le site

⁷³ Article R162-37-1 code de la sécurité sociale

⁷⁴ Article L162-16-6 code de la sécurité sociale

4.2.2.4. Jurisprudence

En cas de refus d'inscription, cette décision est notifiée à l'entreprise dans un délai 180 jours à compter du jour de la réception de la demande. Tout refus partiel ou total, ou radiation d'inscription de la liste en sus, est accompagné d'un argumentaire motivant cette décision ainsi que des voies et des délais de recours.⁷⁵

Tableau 4 : Exemples de recours - Conseil d'état

Date	Conseil d'Etat Arrêt	Motif du recours	Résumé	Décision
30/12/20 21	448464 ⁷⁶	Excès de pouvoir	Remise en cause de l'avis de la commission de la transparence pour une erreur d'appréciation des CCP	Rejet de la requête
21/04/20 21	437922 ⁷⁷	Excès de pouvoir	Le rituximab, proposé comme CCP, ne pouvait pas être retenu car usage hors AMM. Remise en cause de l'avis de la CT : absence de CCP pris en charge en LES	Rejet de la requête
20/05/20 16	Arrêt 386122 ⁷⁸	Excès de pouvoir	Contestation d'une recommandation du conseil de l'hospitalisation au regard du principe d'impartialité. Un recours gracieux était en cours sur la décision du 2 juin. Le conseil de l'hospitalisation a émis de nouvelles recommandations le 10 octobre 2014. Nouveau refus d'inscription le 26 novembre 2014 sans prise en compte du recours gracieux.	Rejet de la requête
24/09/20 10	328887 ⁷⁹	Excès de pouvoir	Le conseil d'hospitalisation n'a pas été saisi pour qu'il émette sa recommandation sur l'inscription ou non sur la liste en sus	Requête acceptée
17/11/20 17	398573 ⁸⁰	Excès de pouvoir	La société avait été informée de l'avis défavorable de la HAS, mais pas du refus de non inscription sur la liste en sus → décision implicite au bout de 180 jours	Requête acceptée
18/12/20 17	404764 ⁸¹	Plein contentieux	Demande d'annulation du refus d'inscription, par contestation du niveau de SMR insuffisant et absence d'ASMR. Niveau insuffisant → beaucoup d'effet indésirable Absence d'ASMR → pas de comparaison aux CCP	Rejet de la requête
21/10/20 19	419169 ⁸²	Excès de pouvoir	Demande d'annulation du refus de la LES de l'extension d'indication Avis HAS : SMR important, ASMR IV et absence santé publique	Requête acceptée

⁷⁵ Article R162-37-5 code de la sécurité sociale

⁷⁶ Conseil d'Etat, 1ère - 4ème chambres réunies, 30 décembre 2021, 448464

⁷⁷ Conseil d'Etat, 1ère - 4ème chambres réunies, 21 avril 2021, 437922

⁷⁸ Conseil d'Etat, 1ère - 6ème chambres réunies, 20 mai 2016, 386122

⁷⁹ Conseil d'Etat, 1ère et 6ème sous-sections réunies, 24 septembre 2010, 328887

⁸⁰ Conseil d'Etat, 1ère - 6ème chambres réunies, 17 novembre 2017, 398573

⁸¹ Conseil d'Etat, 1ère - 6ème chambres réunies, 18 décembre 2017, 404764

⁸² Conseil d'Etat, 1ère - 4ème chambres réunies, 21 octobre 2019, 419169

			Or : survie sans progression supérieur à 18 mois dans l'indication concernée → intérêt de santé publique ne peut être considéré comme absent juste par le faible nombre de patients concernés.	
22/11/2019	420023 ⁸³	Excès de pouvoir	Remise en cause de l'avis HAS : ASMR IV et CCP choisis non présents en LES. Le laboratoire estime que les CCP choisis n'ont pas la même indication. Après analyse du dossier, le conseil d'état estime que les CCP sont choisis correctement.	Rejet de la requête

4.3. Conditions de prise en charge des indications financées en sus

Les médicaments financés en sus des prestations d'hospitalisation font l'objet de la fixation d'un tarif de responsabilité par le CEPS, dans les mêmes conditions que celles décrites au paragraphe 3.1.3. La prise en charge des médicaments hors GHS s'inscrit dans le cadre d'une contractualisation entre chaque établissement et l'agence régionale de santé (ARS) ; elle suppose la transmission des indications dans lesquelles sont utilisés les médicaments concernés.

4.3.1. Contractualisation

Au 1^{er} janvier 2006, un premier contrat⁸⁴ avait été établi entre les agences régionales de l'hospitalisation et les établissements de santé : le contrat de bon usage (CBU). Celui-ci garantissait un remboursement à 100% des médicaments hors GHS, à condition que les engagements de leur bon usage soient respectés. En cas de non-respect, leur taux de prise en charge pouvait être réduit entre 70 et 100% l'année suivante.

Le contrat d'amélioration de la qualité et de l'efficacité des soins (CAQES) a été créée par l'article 81 de la loi de financement de la sécurité sociale pour 2016. Il s'agit d'un contrat unique qui a remplacé tous les autres existants (le contrat de pertinence des soins, le contrat d'amélioration des pratiques en établissement de santé (CAPES), CBU...). Il s'inscrit dans une démarche globale d'amélioration de la qualité, de la sécurité, de la pertinence et de l'efficacité des soins. Le CAQES est constitué⁸⁵ :

- D'une base commune obligatoire à tous les établissements de santé relative au bon usage des médicaments, des produits et prestations, conclue pour une durée déterminée.

⁸³ Conseil d'État, 1^{ère} chambre, 22 novembre 2019, 420023

⁸⁴ Décret n°2005-1023 du 24 août 2005 relatif au contrat de bon usage des médicaments et des produits et prestations mentionné à l'article L. 162-22-7 du code de la sécurité social, article 1^{er}

⁸⁵ Décret n° 2017-584 du 20 avril 2017 fixant les modalités d'application du contrat d'amélioration de la qualité et de l'efficacité des soins

- De 3 volets additionnels concernant les transports, la pertinence et l'amélioration des pratiques, conclus avec des établissements en particulier pour une durée de 5 ans.

Les réalisations des actions prévues par le contrat sont mesurées par des indicateurs. Concernant le volet socle obligatoire, les indicateurs sont : soit nationaux et fixés par arrêté, soit régionaux et définis par l'ARS en concertation avec les fédérations hospitalières. Les résultats de ces indicateurs sont ensuite évalués par l'ARS et l'Assurance maladie et peut conduire à des sanctions en cas de non-atteinte des objectifs.

Dans le contrat de 2017⁸⁶, des indicateurs étaient dédiés aux médicaments hors GHS dans le volet obligatoire. Ils visaient à suivre les dépenses des médicaments et DMI de la liste en sus :

- Taux d'évolution des dépenses de médicaments inscrits sur la liste en sus : montant des dépenses de médicaments de la liste en sus remboursées l'année évaluée / montant des dépenses de médicaments liste en sus remboursées l'année précédant celle de l'évaluation
- Taux d'évolution des dépenses de produits et prestations inscrits sur la liste en sus : montant des dépenses de produits et prestations liste en sus remboursées de l'année évaluée / montant des dépenses de produits et prestations de la liste en sus remboursées l'année précédant celle de l'évaluation
- Taux de prescriptions hors référentiels (RTU, AMM) pour les médicaments et produits et prestations de la liste en sus : nombre d'initiation de traitement (patients) hors référentiel / nombre d'initiation de traitement (patients) total

Le contrat a été simplifié en 2020 avec une diminution du nombre d'indicateurs obligatoires nationaux et régionaux, et une suppression des sanctions en cas de non atteinte des résultats⁸⁷. Les engagements concernant les hors GHS, avec notamment leur bon usage et l'argumentation de leur prescription, ont disparu du contrat en 2021⁸⁸, et tous les articles qui leur étaient relatifs ont été abrogés⁸⁹.

Le CAQES 2022 est en cours depuis le 1^{er} juillet 2022. En Occitanie, nous avons un indicateur régional sur les hors GHS⁹⁰. Les objectifs sont d'améliorer le bon usage, de s'assurer de la justification scientifique de leur utilisation, et de permettre la continuité avec le CAQES actuel. L'indicateur du suivi des molécules onéreuses est donc la transmission du fichier OMEDIT de suivi des indications.

⁸⁶ INSTRUCTION INTERMINISTERIELLE N° DSS/A1/CNAMTS/2017/234 du 26 juillet 2017 relative à la mise en œuvre du contrat d'amélioration de la qualité et de l'efficacité des soins

⁸⁷ Loi n° 2019-1446 du 24 décembre 2019 de financement de la sécurité sociale pour 2020

⁸⁸ Arrêté du 24 septembre 2021 modifiant l'arrêté du 27 avril 2017 relatif au contrat type d'amélioration de la qualité et de l'efficacité des soins mentionné à l'article L. 162-30-2 du code de la sécurité sociale

⁸⁹ Article D162-10-1 (abrogé) code de la sécurité sociale

⁹⁰ ARS Occitanie, Présentation du nouveau CAQES 2022, 29 mars 2022. Disponible sur le site

4.3.2. Déclaration des utilisations et des indications ⁹¹

L'utilisation des médicaments financés en sus des GHS est déclarée par chaque établissement de santé dans un fichier appelé Fichcomp qui contient les éléments suivants ⁹² :

- Numéro de séjour
- Code UCD
- Quantité administrée
- Date d'administration

Depuis 1er mars 2019⁹³, les établissements doivent compléter ce fichier avec l'indication utilisée. Cette déclaration s'appuie sur le référentiel national ⁹⁴des indications des spécialités pharmaceutiques inscrites sur la liste en sus, disponible sur le site du ministère de la santé. Ce dernier est mis à jour à la fin de chaque mois en fonction des publications du Journal Officiel. Il s'agit d'un tableau qui comprend pour chacune des lignes indications : un code « indication » le nom du laboratoire, la DCI de la spécialité, son nom commercial, l'indication inscrite au JO, la date de début de prise en charge sur la liste en sus, la date de fin de prise en charge de cette liste, la classe thérapeutique, le caractère générique, biosimilaire ou médicament princeps ou biologique de référence et le mois/année de la dernière mise à jour.

Le code LES contient un « I » suivi de 6 chiffres. Un code est spécifique à un couple spécialité indication, à l'exception des génériques et biosimilaires dont le code est similaire pour une indication donnée, à celui du princeps. Il en va de même pour une spécialité importée, son code est identique à la spécialité qu'elle remplace dans le cadre d'une rupture ou d'une tension d'approvisionnement. A noter qu'un code LES est unique, il ne sera en aucun réutilisé et ce même après radiation d'une spécialité.

Le code générique « I999999 » permet le codage d'indications qui ne sont pas présentes sur le référentiel et en dehors de l'AMM. Le code « I999998 » est utilisée pour les médicaments et indications faisant l'objet de recherches telles que défini dans l'article L. 1121-1 du code de la santé publique⁹⁵.

Concernant le statut de prise en charge en sus pour un couple spécialité-indication, il suit les règles suivantes (tableau 5) :

⁹¹ Notice explicative relative au référentiel administratif portant la codification des indications des spécialités pharmaceutiques inscrites sur la liste en sus, version août 2021

⁹² Agence technique de l'information sur l'hospitalisation - Fiche technique : FICHCOMP MED et DMIP, 2015 Disponible sur le site.

⁹³ Ministère des solidarités et de la santé, Bulletin officiel No 2019/6 bis Fascicule spécial, juillet 2019, page 37

⁹⁴ Ministère de la Santé et de la Prévention - Référentiel des indications des spécialités pharmaceutiques inscrites sur la liste en sus Disponible sur le site

⁹⁵ Article L1121-1 du code de la santé publique

Tableau 5 : Modalités de lecture du référentiel LES

Modalité référentiel	Statut vis-à-vis de la liste en sus
OUI	L'indication de la spécialité considérée est inscrite sur la liste en sus La date de début de prise en charge est mentionnée, si celle-ci est trop ancienne, alors la mention « <2018 » figure.
NON	L'indication de la spécialité considérée n'est pas inscrite sur la liste en sus. Lorsque l'indication de la spécialité comporte une date de fin de prise en charge, l'indication considérée a été radiée de la liste en sus.
*	Concerne les codes indications « I999999 » et « I999998 » mentionnés au I/
**	Concerne les codes indications des spécialités prises en charge dans le cadre de l'expérimentation liste en sus (article 51)

Il existe des situations non mentionnées ci-dessus :

- Un médicament dont une indication n'est pas prise en charge en sus, tout en étant dans l'AMM du produit : aucune valorisation à la déclaration d'un code. L'établissement peut néanmoins le déclarer dans le PMSI afin d'avoir une lisibilité sur les pratiques
- Un médicament déclaré pour une indication hors AMM, dont l'indication est similaire à une non prise en charge en sus des GHS : la déclaration d'un code sur un code non pris en charge est possible, mais il n'ouvrira aucun droit à une prise en charge.
- Si un médicament est déclaré avec une indication hors AMM et hors GHS, mais faisant l'objet d'une hiérarchisation des indications : aucun codage LES spécifique n'est possible

Il arrive pour certains médicaments qu'un simple couple indication-spécialité ne soit pas suffisant à l'ouverture de la prise en charge. C'est notamment le cas des Car T Cell pour lesquels il faut également que les établissements transmettent : les informations relatives aux patients traités, au contexte de la prescription, aux indications dans lesquelles le produit de santé a été utilisé et aux résultats ou effets de ce traitement. Il est prévu par l'article L162-17-1-2 du code de la sécurité sociale, que le non-respect de ces transmissions d'informations peut donner lieu à une procédure de recouvrement d'un indu correspondant aux sommes prises en charge par l'Assurance maladie. ⁹⁶

⁹⁶ Article L162-17-1-2 du code de la sécurité sociale

4.4. Le cas particulier de l'expérimentation article 51 « molécules onéreuses »⁹⁷

Depuis le 1^{er} octobre 2019 et pour une durée de 3 ans, une expérimentation nationale faisant évoluer les modalités de la connaissance de l'utilisation et de la prise en charge des médicaments onéreux administrés par les établissements de santé est en cours. Celle-ci présente deux objectifs, à savoir :

- permettre une meilleure connaissance des conditions d'utilisation de ces traitements et des possibilités d'améliorations, en se basant sur une comparaison des pratiques des équipes hospitalières. Un recueil de données (données d'usage, effets des médicaments, données de morbi-mortalité...) a été mis en place afin que les établissements puissent se situer à la fois vis-à-vis des recommandations mais aussi des autres centres qui leur sont comparables. Cette confrontation de données pourra donner lieu à des évaluations de bonnes pratiques, ou de nouveaux modes d'organisation.
- et de dégager de plus grandes marges de manœuvre dans le recours à ces traitements, et donc de faire évoluer les conditions de prises en charge de ces derniers. Cette action s'articule autour de 4 axes :
 - Evolution du périmètre des médicaments éligibles à une prise en charge en sus,
 - Renforcement de l'incitation des établissements à la négociation tarifaire
 - Mise en place d'un financement mixte des molécules onéreuses par une dotation de molécules onéreuses fixées à l'établissement avec une fraction du tarif de remboursement fixé par le CEPS à chaque utilisation d'un médicament concerné par l'expérimentation. Le montant de la dotation est déterminé par :
 - le nombre de patients nécessitant le médicament en question dans l'établissement
 - le coût des traitements de ces mêmes patients
 - les résultats prévisibles sur les consommations, 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
 - La définition d'un cadre en vue d'un futur financement basé sur la pertinence.

Les médicaments concernés par cette expérimentation sont présents sur la liste en sus. Ils peuvent ne pas y figurer à condition que le médicament soit majoritairement administré au cours d'une hospitalisation, que son SMR soit important et qu'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 dans l'indication considérée. Le médicament non inscrit sur la liste en sus, doit néanmoins remplir 3 des 4 critères pour être

⁹⁷ Arrêté du 28 août 2019 relatif à l'expérimentation faisant évoluer les modalités de la connaissance de l'utilisation et de la prise en charge des médicaments onéreux administrés par les établissements de santé

inclus dans l'expérimentation. Le niveau de ASMR ne rentre pas en compte, par conséquent les médicaments ASMR V peuvent être pris en charge dans le cadre de l'expérimentation.

Pour les médicaments non pris en charge en sus, une demande de participation à l'expérimentation doit être envoyée à la Direction générale de l'offre de soins et la Direction de la sécurité sociale avec les pièces justificatives nécessaires (dossier d'AMM, avis HAS, dossier économique et annexes éventuelles). L'éligibilité du dossier est analysée et la réponse est notifiée au laboratoire dans un délai de quinze jours. Les dossiers éligibles sont ensuite transmis au CEPS qui négocie les prix et établit l'avenant (uniquement pour les établissements expérimentateurs). Si un accord de prix ne peut être conclu entre le CEPS et le laboratoire au bout de 3 comités, la demande d'expérimentation est rejetée.

La décision d'inscription d'un médicament dans le cadre de l'expérimentation est ensuite publiée dans le journal officiel. Les prix négociés par le CEPS, remises possibles dans le cadre de l'expérimentation, ne figurent pas dans cet arrêté. A titre d'exemple, le XOFIGO et le ZIRABEV sont pris en charge dans le cadre de l'expérimentation⁹⁸. On retrouve dans l'arrêté, les indications ouvrant cette prise en charge.

En cas de refus, cette décision est notifiée au laboratoire, avec les recours qu'ils leur sont applicables.

Sur le plan juridique, les règles autorisent la discordance entre les périmètres utilisables, autorisés, remboursables et financés en sus à l'hôpital, car les critères et les instances qui évaluent sont multiples :

	Expert	Décideur	Critères
Indication utilisable	Chaque médecin individuellement		Données scientifiques
Indication autorisée	ANSM / EMA	ANSM / Commission européenne	Qualité Efficacité Sécurité Rapport bénéfice / risque
Indication remboursable	HAS	Ministre	SMR : – Efficacité / effets indésirables – Gravité – Préventif / curatif / symptomatique – Place stratégie thérapeutique – Intérêt de santé publique
Indication financée en sus	HAS ATIH	Ministère / CNAM	SMR ASMR Critères « techniques » : coût produit / tarif GHS et utilisation ville / hôpital

⁹⁸ Arrêté du 23 septembre 2020 fixant la liste des spécialités pharmaceutiques prises en charge au titre de l'arrêté du 28 août 2019 relatif à l'expérimentation faisant évoluer les modalités de la connaissance de l'utilisation et de la prise en charge des médicaments onéreux administrés par les établissements de santé

Nous disposons, en France, d'une grande variété dans les périmètres d'utilisation d'un médicament dont les experts, les décideurs et les critères se recourent, rendant parfois leur compréhension et leur gestion compliquées.

Les évaluations des médicaments par les instances se font à un instant t . Elles se basent sur des données scientifiques qui forment un socle au niveau mondial et qui sont en perpétuelle évolution. Cela fait apparaître le problème de délais entre une autorisation, son remboursement et *in fine* son financement. La première étape peut être rendue caduque ou erronée par de nouvelles données lors de la publication du financement.

Il est légitime de se demander qu'est ce qui peut expliquer les divergences entre les périmètres :

- évolution des données scientifiques ?
- critères différents ?
- instances différentes ?

L'exemple de la complexité de l'articulation des indications est représenté dans ce travail. Pour être inscrit en sus, un médicament doit être inscrit aux collectivités. L'agrément aux collectivités ne prévaut pas du financement. Ceci suppose que chaque hôpital est autorisé à à utiliser des médicaments pour des indications agréées aux collectivités, même lorsqu'elles ne sont pas inscrites sur la liste en sus, tant qu'il peut le financer. Ceci fait apparaître un problème d'équité d'accès aux soins entre les établissements de santé qui peuvent se financer ces médicaments et ceux qui ne le peuvent pas.

II. Etude des remboursements partiels des médicaments pris en charge en sus

1. Matériel et méthode

1.1. Sources utilisées

1.1.1. Le référentiel des indications

En tout premier lieu, il a fallu identifier les médicaments qui sont partiellement pris en charge en sus, c'est-à-dire ayant au moins une indication agréée à l'usage des collectivités mais non inscrite sur la liste en sus. Pour ce faire, nous avons utilisé le référentiel des indications des spécialités pharmaceutiques inscrites sur la liste en sus.⁹⁹ Ce document est tenu par le ministère de la santé, en collaboration avec les observatoires du médicament des dispositifs médicaux et de l'innovation thérapeutique (OMEDiT), l'Agence technique de l'information sur l'hospitalisation (ATIH) et la Haute Autorité de santé.

Ce fichier récapitule sous la forme d'un tableau, les médicaments agréés aux collectivités ayant au moins une indication prise en charge en sus, ou ayant été inscrite sur la liste. Si un médicament est inscrit pour une indication, alors toutes les indications agréées aux collectivités sont mentionnées, qu'elles soient prises en charge en sus ou non. Il est mis à jour régulièrement tenant compte des informations publiées au Journal Officiel (inscriptions et radiations).

On y retrouve les produits classés par leur dénomination commune internationale (DCI) associée à leur nom de marque, les différentes indications agréées aux collectivités avec un code indication qu'elles soient inscrites ou non, en sus. A noter que le référentiel ne contient aucun détail sur la forme, la présentation, ou encore le dosage. En revanche, le code UCD est précisé, ce qui permet de différencier, de savoir qu'il y a différents dosages ou présentations pour une même spécialité.

Le référentiel utilisé dans le cadre de cette étude était celui disponible sur le site internet sante.gouv.fr en date du 31/12/2021.

1.1.2. Autres sources

Pour chaque inscription partielle sur la liste en sus, nous avons complété les informations avec les avis rendus par la commission de la transparence, ou les données retrouvées sur la base de données publiques des médicaments. En cas de radiation, les arrêtés correspondants ont été consultés sur le journal officiel.

⁹⁹ Ministère de la Santé et de la Prévention - Référentiel des indications des spécialités pharmaceutiques inscrites sur la liste en sus, au 31/12/2021. Disponible sur le site

1.2. Méthode

A partir du référentiel des indications prises en charge en sus, les médicaments agréés aux collectivités ayant au moins une indication non prise en charge en sus ont été identifiés. Dans le contexte de cette étude, nous nous sommes limités aux médicaments hors cancérologie.

Pour se faire, plusieurs filtres ont été utilisés :

- dans la colonne « classe indication 1 » : la cancérologie a été décochée
- dans la colonne « Inscription liste en sus » : le « oui » a été décoché.

Les couples spécialité-indication pris en charge spécifiquement dans l'expérimentation article 51 relative aux molécules onéreuses, indiqués par « ** » dans la colonne « inscription liste en sus » ont également été écartés de l'analyse. En revanche, les indications « hors référentiels » notifiées par « * » ont été conservées.

Tous les couples spécialité-indication non pris en charge en sus ont été consignés dans un tableau distinct. Pour chacune des indications, la base de données publique des médicaments et l'avis de la commission de la transparence ont été consultés. Plusieurs critères ont été relevés :

- Comparaison à un comparateur cliniquement pertinent (CCP), si oui quel était ce comparateur
- Concernant l'étude clinique : son type, le critère de jugement principal, étude de supériorité ou de non infériorité, est ce que l'étude a été conclusive, sa méthodologie
- La tolérance et l'efficacité du médicament au cours de l'étude clinique
- La place dans la stratégie thérapeutique
- L'existence ou non d'alternative
- La gravité de la pathologie, et s'il s'agissait d'une maladie orpheline
- L'intérêt de santé publique
- Le niveau de SMR et ASMR
- Si le médicament était un biosimilaire ou un générique

La base de données finale comportait l'ensemble des champs figurant dans le tableau ci-dessous. Les modalités de réponse à chacun de ces champs sont également précisées :

Tableau 6 : Modalités du remplissage de la base de données

Champ	Modalités	Source
DCI	Champs libre	Référentiel LES
Spécialité		Référentiel LES
Indication		Référentiel LES
Comparaison à un CCP	Oui	HAS
Etude de supériorité	Non	HAS

Etude de non infériorité		HAS	
Conclusive		HAS	
Quel CCP	Champs libre	HAS	
Type d'étude		HAS	
Critère de jugement principal		HAS	
Tolérance		HAS	
Efficacité		HAS	
Méthodologie		HAS	
La place dans la stratégie thérapeutique		1 ^{ère} intention 2 ^{ème} intention 3 ^{ème} intention Derniers recours Non demandé* Non retrouvé* Pas de place dans la stratégie thérapeutique Place non définie	HAS
L'existence ou non d'alternative		Une alternative Peu d'alternatives Alternatives Absence d'alternative Non demandé* Non retrouvé* Non précisé	HAS
La gravité de la pathologie	Altération qualité de vie Grave – Pouvant mettre en jeu le pronostic vital Grave – Sans mise en jeu du pronostic vital Mise en jeu du pronostic vital Mise en jeu du pronostic vital au long terme Non demandé* Non retrouvé*	HAS	
Caractère du médicament	Symptomatique Symptomatique suspensif Préventif Préventif/curatif	HAS	

	Curatif Substitution préventive Substitution curative Empirique Non demandé* Non retrouvé*	
Maladie orpheline	Oui Non	HAS / Orphanet
L'intérêt de santé publique	Absence d'impact Impact faible Impact modéré Impact en termes de santé publique Non demandé* Non retrouvé* Non précisé Non évaluable	HAS
SMR	Insuffisant Faible Modéré Important Non demandé* Non retrouvé*	HAS / Base de données publiques du médicament
ASMR	I II III IV V Non applicable* Non demandé* Non retrouvé*	HAS / Base de données publique du médicament
Biosimilaire ou Générique	Générique Princeps (Vide si rien de précisé)	Référentiel LES
Classe indication 1	Champs du référentiel	Référentiel LES
Classe indication 2	Champs du référentiel	Référentiel LES
Radiation ou non inscription	Radiation Non inscription	Référentiel LES**
Motif de radiation	Non réalisé majoritairement au cours d'une hospitalisation	Arrêté de radiation publié au JO (Légifrance)***

	Arrêt de commercialisation Non précisé SMR insuffisant SMR faible Autorisation de mise sur le marché abrogées ou archivées Non demandé par le laboratoire Demande de radiation formulée par le laboratoire Inscription plus restreinte que l'AMM Pas de JO retrouvé Recommandation du conseil de l'hospitalisation n° 2010-25	
--	---	--

*Pour les spécialités dont l'avis de la Commission de la transparence n'était pas disponible sur le site de l'HAS, l'absence d'avis a été cotée « non retrouvé » sur tous les champs. Lorsque sur un avis, une mention cherchée n'était pas présente, la mention en question a été cotée « non précisé ». En cas de SMR insuffisant, l'ASMR a été coté « Non applicable ».

**Pour identifier un médicament radié de la liste en sus, nous avons vérifié la présence d'une date dans la colonne « fin de prise en charge ». Lorsqu'une date de radiation était mentionnée, sans date de début de prise en charge, nous avons coté « non-inscription ». A l'inverse, nous avons identifié les non-inscriptions lorsque la colonne « début de prise en charge » était vide.

***Lorsqu'un médicament a été radié de la liste en sus, l'arrêté sur la radiation a été vérifié sur le journal officiel et le motif de radiation figurant dans l'arrêté a été reporté dans le tableau. Pour les radiations antérieures à 2016 et donc à la publication des critères d'inscription et de radiation de la liste en sus, le motif de radiation renvoyait à un avis du conseil national de l'hospitalisation¹⁰⁰.

2. Résultats

2.1. Médicaments identifiés

Après application des filtres détaillés ci-dessus sur le référentiel LES en date du 31/12/2021, on identifie (tableau 7) :

¹⁰⁰ Recommandation n°2010 -25 en date du 18 novembre 2010 relative à la liste des médicaments facturés en sus des prestations d'hospitalisation

Tableau 7 : Récapitulatif du nombre de couple-indications avec et sans génériques/biosimilaires

	Total	Hors génériques et biosimilaires*
Nombre de molécules	29	29
Nombre de spécialités (« noms de marque »)	46	35
Nombre de couples spécialité-indication	219	114

* lorsque le princeps est également présent dans la base étudiée et qu'il a les mêmes indications non inscrites sur la liste en sus.

Au total, 29 DCI ont été identifiées, pour certaines molécules plusieurs spécialités étaient concernées (46 au total). Nous avons identifié 219 couples spécialité-indication.

Nous avons ensuite identifié les « doublons » liés aux génériques et biosimilaires. Un couple spécialité A-indication B a été considéré comme « doublon » du couple A'-B lorsque A' était un générique ou un biosimilaire de A. En neutralisant ces « doublons », on trouve 114 couples spécialité-indication. A noter que la dci « immunoglobuline humaine normale » regroupe 4 spécialités qui ne sont pas considérées comme des génériques ou des biosimilaires.

Au total sur ces 114, 85 indications concernent des indications immunologie (Figure 5). La répartition des indications dans cette classe est présentée en figure 5. Les 29 autres indications sont réparties entre les maladies rares, la neurologie, la cardiologie, la diabétologie, les facteurs de coagulation et l'hémophilie congénitale. Le détail de leurs classes (niveau 2 d'après le fichier LES) est présenté en figure 6 et 7. L'intégralité des couples indications-spécialité avec leurs classes indication 1 et 2 sont présentés en annexe 1.

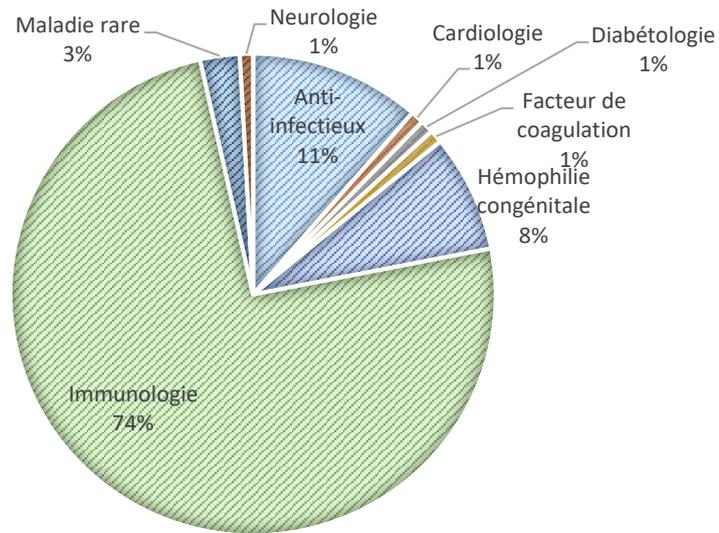


Figure 5 : Répartition des indications non prise en charge en sus par classe de niveau 1 (classe indiquée dans le référentiel LES)

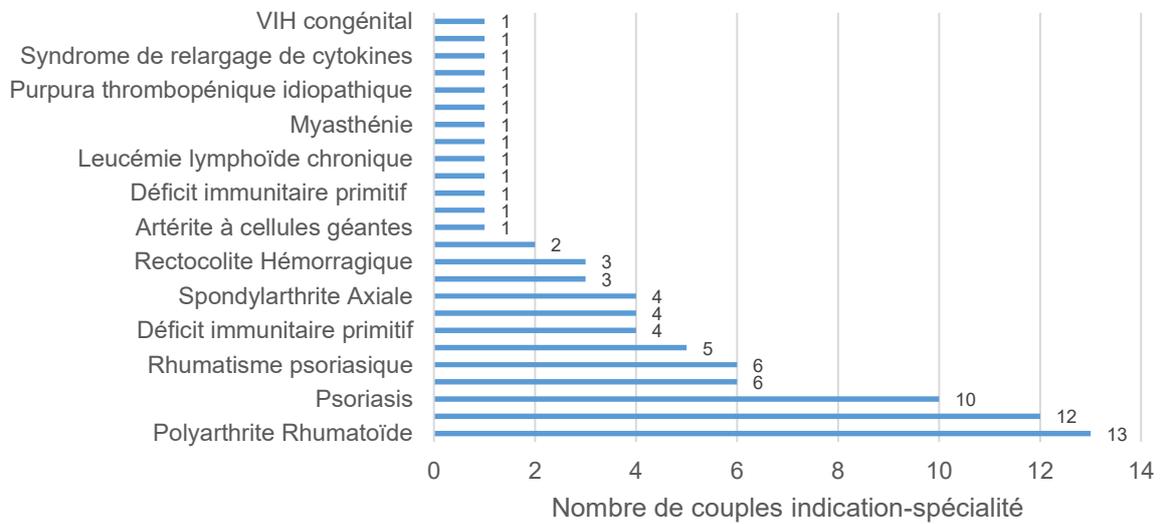


Figure 6 : Répartition des couples indications-spécialités d'immunologie par classe niveau 2

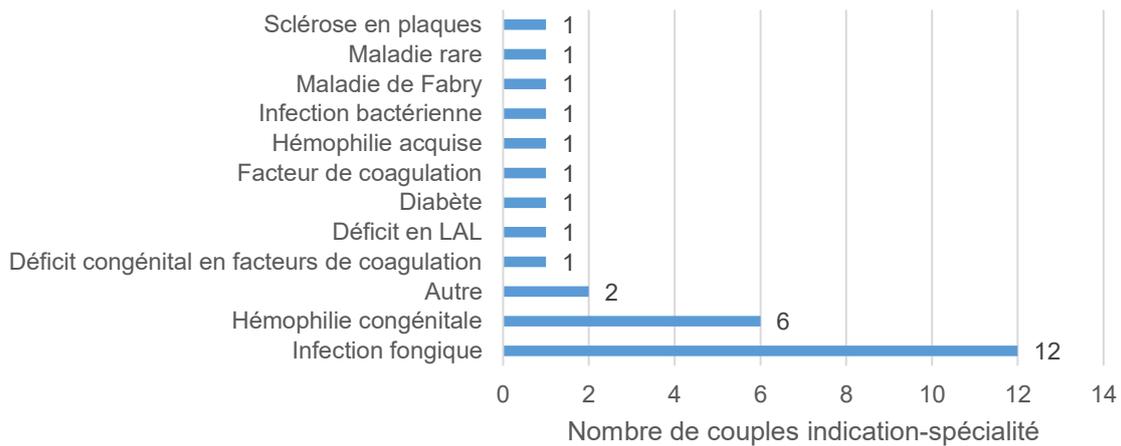


Figure 7 : Répartition des couples indications-spécialités par classe niveau 2 hors immunologie (classe indiquée dans le référentiel LES)

2.2. Proportion de non inscription et de radiation

	Total Hors génériques et biosimilaires*	Non inscription	Radiation
Nombre de molécules	29	14	22
Nombre de spécialités (« noms de marque »)	35	16	25
Nombre de couples spécialité-indication	114	27	87

Certaines spécialités et molécules cumulent des cas de non-inscription et des cas de radiation, ce qui explique que l'addition des « non inscription » et des « radiations » soit supérieure à la colonne de base pour les lignes « nombre de molécules » et « nombre de spécialité ». En revanche, les couple-indications sont exclusivement concernés par une non inscription ou une radiation.

Le référentiel du ministère nous a permis d'identifier 114 couples spécialité-indication dont l'inscription sur la liste en sus a été refusée. Parmi eux, 87 (soit 76%) ont été inscrits puis ont fait l'objet d'une radiation ; 27 (24%) n'ont jamais été inscrits.

2.3. Motifs de non inscription ou radiation de la liste en sus (à partir des informations disponibles dans les arrêtés publiés au JO)

2.3.1. Répartition des motifs publiés au JO

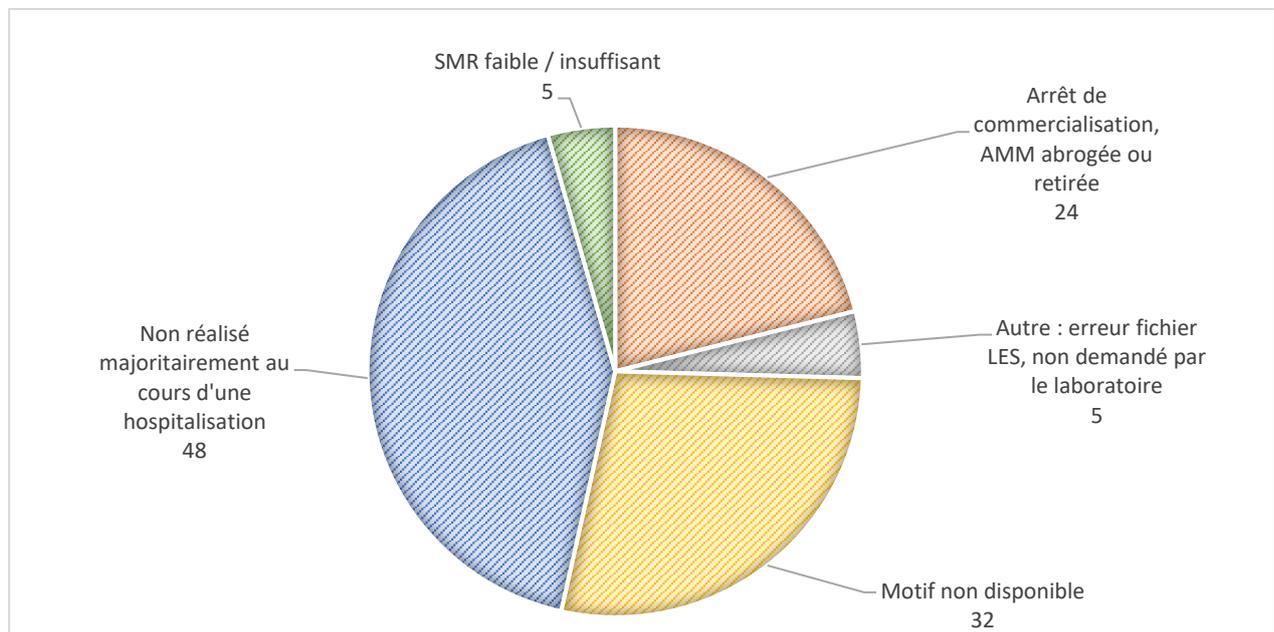


Figure 8 : Motifs de non-inscription ou de radiation publiés au Journal Officiel

Dans la catégorie « motif non disponible » on retrouve :

- les radiations pour lesquelles l'arrêté n'a pas été retrouvé (5 couples)
- les radiations qui renvoient aux Conseils d'hospitalisation (4 couples). Il s'agit des 4 indications de la THYMOGLOBULINE qui ont été radiées en 2011¹⁰¹. Les critères d'inscription ou de radiation de la liste en sus n'existaient pas. Le motif de radiation avancé est la recommandation du conseil de l'hospitalisation. Les critères d'analyse étaient alors¹⁰² :
 - « l'usage attendu du médicament ;
 - le niveau de Service Médical Rendu (SMR) apprécié par l'avis de la Commission de la Transparence (CT) de la Haute Autorité de Santé
 - le niveau d'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR) apprécié par le même avis ;
 - l'estimation de la fréquence de la prescription au sein des groupes homogènes de malades (GHM) ;
 - l'estimation du coût de traitement moyen par séjour de la spécialité concernée ;

¹⁰¹ Arrêté du 30 août 2011 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

¹⁰² Recommandation n°2010 -25 en date du 18 novembre 2010 relative à la liste des médicaments facturés en sus des prestations d'hospitalisation

- l'application du principe d'égalité de traitement des produits comparables »
- celles où le motif n'est pas précisé (1 couple), celui du KOVALTRY. L'arrêté du 15 mai 2018 vient supprimer les lignes de prise en charge en sus, sans donner l'explication de cette modification
- enfin les cas de non-inscription (22 couples). En effet, en cas d'inscription plus restreinte que l'AMM sur la liste en sus, le motif pour lequel les indications ne sont pas inscrites n'est pas renseigné dans l'arrêté.

Ensuite, 19 couples ont été radiés pour arrêt de commercialisation et 5 pour une AMM archivée ou abrogée. On retrouve notamment : le cas du GAMMANORM radié en 2020 car son AMM a été abrogée ou archivée. Cependant un seul UCD n'est plus pris en charge. D'autres UCD sont pris en charge dans cette indication. De plus la spécialité est toujours commercialisée. Le motif avancé dans l'arrêté semble donc erroné.¹⁰³

Enfin, une indication n'a pas été demandée par le laboratoire, et on note la présence de 4 cas d'erreurs dans le référentiel LES :

- une concerne le couple indication du KIOVIG : le fichier précise une date de début et une de fin prise en charge. Néanmoins aucune radiation n'a été retrouvée au journal officiel. Pour le même code UCD, la même indication et le même laboratoire on retrouve une ligne prise en charge en sus, et l'autre non.
- les 3 autres portent sur les indications du CUTAQUIG. Une date de début de prise en charge est renseignée, mais pas de fin. Aucun arrêté n'a été trouvé au journal officiel, hormis celui de début de prise en charge¹⁰⁴. Il semble donc que ces indications soient prises en charge en sus, et que le référentiel soit erroné, le journal officiel faisant foi.

2.3.2. Croisement entre les motifs publiés au JO et les niveaux de SMR / ASMR

Le tableau 8 ci-dessous détaille les niveaux de SMR et ASMR pour les 48 couples indications spécialités dont le motif de radiation était : « non réalisé majoritairement au cours d'une hospitalisation ». Au total, 33 couples (soit 69,7%) ne correspondent pas aux critères d'inscription suivants : SMR autres que « important » et ASMR V (sur fond rouge dans le tableau ci-dessous). On peut donc en conclure que 15 couples spécialités-indications (31,3%) avaient les critères de SMR / ASMR nécessaires pour figurer sur la liste, et ont été radiés strictement au motif d'une administration majoritaire en ville.

¹⁰³ Arrêté du 13 mars 2020 portant radiation 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

¹⁰⁴ Arrêté du 30 juillet 2021 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

Tableau 8 : Niveaux de SMR et ASMR pour les couples spécialité-indication radiés au motif « non réalisé majoritairement au cours d'une hospitalisation »

Niveau de SMR	Niveau de ASMR				Total SMR
	II	III	IV	V	
Modéré			1	3	4
Important	8	3	4	29	44
Total ASMR	8	3	5	32	48

Parmi les cas de radiation pour une AMM abrogée ou archivée et les arrêts de commercialisation (tableau 9), 5 couples indications-spécialités ne remplissaient pas les critères d'inscription SMR / ASMR (20,8%). On ne peut pas se prononcer pour 13 cas puisque l'évaluation de la commission de la transparence n'a pas été retrouvée, ou parce que le niveau de ASMR n'était pas précisé (54,2%). Enfin, 6 cas respectaient les critères d'inscription (25%).

Tableau 9 : Niveaux de SMR et ASMR pour les couples spécialité-indication radiés au motif d'une « AMM abrogée / archivée ou un arrêt de commercialisation »

Niveau de SMR	Niveau de ASMR							Total SMR
	I	II	III	IV	V	Non précisé	Non retrouvé	
Important	1	1	3	1	5	5		16
Non retrouvé							8	8
Total ASMR	1	1	3	1	5	5	8	24

Enfin, au sein du groupe des motifs non disponible (JO non retrouvé, non inscription, conseil d'hospitalisation, non précisé), 27 cas (84,4%) ne remplissent pas les conditions de SMR et ASMR (tableau 10).

Tableau 10 : Niveaux de SMR et ASMR pour les couples spécialité-indication radiés pour les motifs non disponibles

Niveau de SMR	Niveau de ASMR				Total général
	I	IV	V	NA	
Faible			2		2
Modéré			3		3
Important	2	3	17		22
Insuffisant				5	5
Total général	2	3	22	5	32

Au total, les motifs de non inscription et de radiations figurant dans les arrêtés publiés au JO ne mentionnent le critère de SMR / ASMR que dans 4,4% des cas (5 cas).

Mais parmi les couples spécialité-indication radiés ou non inscrit pour un motif autre que SMR / ASMR, 65,6 % (65/99 cas) ne remplissent pas les conditions de SMR / ASMR pour être inscrits sur la liste.

4.4. Analyse des niveaux de SMR et ASMR des produits non-inscrits et radiés

Tableau 11 : Tableau récapitulatif des SMR et ASMR des couples étudiés

Niveau SMR	Niveau de ASMR									Total SMR
	I	II	III	IV	V	NA	Non demandé	Non précisé	Non retrouvé	
Faible					3					3
Modéré				1	6					7
Important	3	9	6	8	55			5		86
Insuffisant						9				9
Non demandé							1			1
Non retrouvé									8	8
Total ASMR	3	9	6	9	64	9	1	5	8	114

Les données de SMR / ASMR ne sont pas disponibles pour 14 couples spécialité-indication (non demandé, non précisé, non retrouvé).

Parmi les 100 couples spécialité-indication pour lesquelles les niveaux de SMR / ASMR sont disponibles, 74 (soit 74%) ne remplissent pas les critères de 2021 pour l'inscription sur la liste en sus, pour les raisons suivantes :

- condition de SMR non remplie ET condition d'ASMR non remplie (18%)
- condition de SMR non remplie ET condition d'ASMR remplie (1%)
- condition de SMR remplie, mais condition d'ASMR non remplie (55%)

Notons que si l'on applique les critères d'inscription sur la liste en sus de 2016, 1 couple spécialité-indication supplémentaire ne remplit pas les critères d'inscription sur la liste en sus. Il s'agit des cas où le SMR est important, l'ASMR de niveau IV, et

- l'indication considérée ne présente pas d'intérêt de santé publique
- et il existe un comparateur pertinent et ce comparateur pertinent n'est pas inscrit sur la liste en sus.

Nous détaillerons dans les paragraphes suivants :

- les 19 couples spécialité-indication ne remplissant pas la condition de SMR (paragraphe 2.4)
- les 55 couples spécialité-indication ne remplissant pas la condition d'ASMR (paragraphe 2.5)

2.4. Analyse détaillée des produits pour lesquels la condition de SMR n'est pas remplie pour l'inscription sur la liste en sus

2.4.1. Synthèse des SMR insuffisants (Tableau 12)

SPECIALITE	Indication	Rapport efficacité / effets indésirables	Place dans la stratégie thérapeutique	Alternatives	Gravité	Caractère du médicament	Intérêt de santé publique	Justification JO
DIFICLIR	Traitement, chez l'adulte, des formes non documentées des infections à Clostridium difficile (ICD), appelées également diarrhée associée à C. difficile (DACD).	Non établi	Pas de place	Alternatives	Grave - pouvant mettre en jeu le pronostic vital	Curatif/Préventif	Non précisé	Inscription plus restreinte que l'AMM
ENBREL	Traitement de la polyarthrite rhumatoïde sévère, active et évolutive de l'adulte non précédemment traité par le méthotrexate	Non précisé	Pas de place	Alternatives	Altération qualité de vie	Symptomatique	Absence	SMR insuffisant
EQWILATE	Prophylaxie et traitement des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A (déficit congénital en FVIII).	Mal établi	Pas de place	Alternatives	Mis en jeu du pronostic vital	Curatif/Préventif	Absence	Inscription plus restreinte que l'AMM
HUMIRA	traitement de la polyarthrite rhumatoïde sévère, active et évolutive chez les adultes non précédemment traités par le méthotrexate.	Non précisé	Pas de place	Alternatives	Altération qualité de vie	Symptomatique	Absence	SMR insuffisant
HYQVIA	Chez l'enfant et l'adolescent (âgés de 0 à 18 ans), dans le traitement de substitution des déficits immunitaires primitifs avec production défailante d'anticorps	Faible	Pas de place	Alternatives	Grave - pouvant mettre en jeu le pronostic vital	Préventif	Absence	Inscription plus restreinte que l'AMM
HYQVIA	Chez l'enfant et l'adolescent (âgés de 0 à 18 ans), dans le traitement substitutif de l'hypogammaglobulinémie chez des patients avant ou après une transplantation de cellules souches hématopoïétiques allogènes, et aux posologies de l'AMM	Non établi	Pas de place	Alternatives	Grave - pouvant mettre en jeu le pronostic vital	Préventif	Absence	Inscription plus restreinte que l'AMM
REMICADE	En association avec le méthotrexate, indiqué pour réduction des signes et symptômes mais aussi l'amélioration des capacités fonctionnelles chez les patients adultes ayant une polyarthrite rhumatoïde active, sévère et évolutive, non traitée auparavant par le méthotrexate ni les autres DMARDs.	Important	Pas de place	Alternatives	Altération qualité de vie	Symptomatique	Absence	SMR insuffisant

SIMPONI	En association avec le méthotrexate (MTX), traitement de la polyarthrite rhumatoïde active, sévère et évolutive chez les adultes non traités auparavant par le MTX. Il a été démontré que Simponi, en association avec le MTX, ralentit la vitesse de progression de la destruction articulaire, mesurée par radiographie et améliore la fonction physique.	Important	Pas de place	Alternatives	Altération qualité de vie	Symptomatique	Absence	SMR insuffisant
STELARA	Le traitement de la maladie de Crohn active modérée à sévère chez les patients naïfs d'anti-TNF	Important	Pas de place	Alternatives	Altération qualité de vie	Symptomatique	Non précisé	Inscription plus restreinte que l'AMM

Tableau 12 : Récapitulatif des cas de SMR insuffisant et leurs critères

On constate que pour toutes les indications ayant fait l'objet d'un SMR insuffisant, la HAS a estimé que le médicament concerné n'avait pas de place dans la stratégie thérapeutique. On note également que :

- pour 7 cas sur 9, il n'est pas relevé d'impact en termes de santé publique
- pour 6 cas sur 9, le rapport efficacité / effets indésirables est non précisé, mal établi, ou faible.

2.4.2. Détail des SMR insuffisant

Au total, 9 spécialités-indications (hors biosimilaires) ont eu un SMR jugé insuffisant : l'HUMIRA et l'ENBREL, l'EQWILATE, le DIFICLIR, le SIMPONI, l'HYQVIA, le REMICADE et le STELARA. Notons qu'en théorie, ces indications n'auraient pas dû figurer dans le fichier LES, puisque le SMR insuffisant conditionne un refus d'agrément aux collectivités et donc un non remboursement.

2.4.2.1. Adalimumab – etanercept – golimumab – infliximab

Ces 4 molécules peuvent être regroupées dans le même paragraphe, car elles concernent la même indication : « *traitement de la polyarthrite rhumatoïde sévère, active et évolutive chez les adultes non précédemment traités par le méthotrexate.* »

La polyarthrite est une maladie inflammatoire chronique grave et invalidante, évoluant par poussées. Elle provoque une destruction lente et définitive des articulations, jusqu'à engendrer un handicap. Cette maladie a donc d'importantes répercussions à la fois sur la qualité de vie, mais également psychologiques, professionnelles et sociales.

Dans l'historique de l'évaluation de l'adalimumab¹⁰⁵, il est mentionné « Suite à l'évaluation, en date du 16 décembre 2015, du tocilizumab (ROACTEMRA) dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde chez les patients non précédemment traités par le méthotrexate, indication pour laquelle la Commission a estimé que le SMR était insuffisant, et en application de l'article R.163-21 du code de la sécurité sociale, la Commission de la transparence a souhaité réévaluer le service médical rendu de :

- ENBREL (étanercept), seringue préremplie à 25 mg et à 50 mg, stylo prérempli à 50 mg,
- flacon à 25 mg,
- HUMIRA (adalimumab) 40 mg, solution injectable en seringue ou en stylo prérempli,
- REMICADE (infliximab) 100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion.

qui bénéficient actuellement d'un SMR important dans cette indication. »

¹⁰⁵ Commission de la transparence, adalimumab, avis du 20 juillet 2016

Ces réévaluations font suite à une révision des recommandations dans la polyarthrite rhumatoïde « Les recommandations européennes de l'EULAR ont été révisées en 2013. Leur version antérieure datée de 2010 laissait une place à une biothérapie de 1^{ère} ligne chez des patients avec des facteurs de mauvais pronostic (maladie très active, dommages structuraux précoces). Cette mention a été supprimée. Les recommandations françaises actuelles (2014) de la société française de rhumatologie (SFR) n'évoquent pas la possibilité d'une biothérapie chez des patients naïfs de DMARD conventionnel. Les recommandations américaines de l'ACR, qui en 2012 permettaient dans des cas de haute activité de la PR avec des facteurs de mauvais pronostics d'envisager une biothérapie de 1^{ère} ligne, n'évoquent plus cette possibilité dans leur dernière version révisée en 2015. En cas de PR avec une activité importante un DMARD conventionnel en monothérapie (MTX en 1^{ère} intention) ou éventuellement en association est préconisé »

Ainsi les poussées sont traitées par anti-inflammatoires et des anti-antalgiques. Néanmoins le traitement de fond est celui qui est primordial pour limiter l'érosion des articulations. A ce jour, la 1^{ère} intention du traitement de fond est le méthotrexate en une prise orale unique journalière. En cas de contre-indication, des alternatives sont possibles : léflunomide, sulfasalazine.

Les biothérapies sont un traitement de seconde intention, lorsque la 1^{ère} intention n'est plus suffisante pour maintenir une efficacité. Les biothérapies sont alors utilisées préférentiellement en association avec le méthotrexate. Leur utilisation en monothérapie doit être réservée à des cas d'intolérance ou lorsque le méthotrexate est inadapté.¹⁰⁶

A ce titre, le SMR a été jugé insuffisant pour l'adalimumab, l'etanercept et le golimumab, puisqu'ils n'ont pas leur place en 1^{ère} intention chez les patients naïfs de méthotrexate. Pour l'adalimumab le référentiel indique une date de fin de prise en charge, sans date de début. En se basant sur le référentiel LES on en déduit que cette spécialité n'a jamais été prise en charge en sus, Le golimumab et l'etanercept ont été un jour pris en charge en sus. La date de radiation indiquée pour ces 3 médicaments correspond à l'arrêté du 15 janvier 2021¹⁰⁷, radiés pour une administration majoritaire en dehors de l'hôpital.

Or, au journal officiel, on retrouve sur le même arrêté de radiation que l'infliximab : l'adalimumab, le golimumab et l'etanercept pour cause de SMR insuffisant.¹⁰⁸ L'arrêté de début de prise en charge de l'adalimumab a également été retrouvé. On peut en conclure qu'ici le référentiel LES est erroné. Le journal officiel faisait foi, nous avons coté ces spécialités en « radiation » et comme motif de radiation « SMR insuffisant ».

¹⁰⁶ Le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, Assurance maladie, mars 2022. Disponible sur le site.

¹⁰⁷ Arrêté du 15 janvier 2021 portant radiation 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

¹⁰⁸ Arrêté du 17 janvier 2018 portant radiation 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

2.4.2.2. Facteur von Willebrand (FVW) et Facteur VIII de coagulation humain (FVIII)

L'association du facteur Von Willebrand et du facteur VIII sous la spécialité EQWILATE a été évaluée par la commission de la transparence en 2018. Deux indications ont été déposées par le laboratoire, une concernant la maladie de Willebrand et l'autre pour l'hémophilie A, mais une seule a été jugée favorable. L'indication « *Prophylaxie et traitement des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A (déficit congénital en FVIII)* » s'est vue attribuer un SMR insuffisant.

La cause de ce SMR est l'absence de démonstration d'un bénéfice clinique. La demande est basée sur 5 études prospectives non contrôlées et non publiées et pour lesquelles le critère d'efficacité était secondaire. Il n'y a aucune comparaison à un comparateur cliniquement pertinent ou à un placebo. En outre, la posologie utilisée était à l'appréciation de l'investigateur. L'intérêt d'une supplémentation en facteur Von Willebrand n'est pas démontré dans l'hémophilie A. De plus, il y a suffisamment de supplémentations en facteur VIII disponibles sur le marché. Face à un rapport efficacité/effets indésirables mal établi et une absence de place dans la prise en charge thérapeutique, le SMR a été jugé insuffisant.¹⁰⁹

La publication au Journal Officiel du 5 décembre 2018 ne mentionne pas pour autant le SMR insuffisant.¹¹⁰ Il s'agit d'une inscription partielle sur la liste des médicaments pris en charge en sus.

2.4.2.3. Fidaxomicine

La fidaxomicine DIFICLIR a l'AMM dans le traitement des infections à Clostridium Difficile. Ces infections graves sont à l'origine de colites pseudomembraneuses. Elles représentent 15 à 20% des diarrhées post-antibiotiques et sont une cause de diarrhées nosocomiales chez l'adulte. Depuis quelques années, l'incidence et la sévérité de ces infections augmentent ; en lien avec l'apparition d'une souche virulente. La létalité de cette infection peut aller de 15 à 30% en cas de colites pseudo membraneuses.

Le SMR a été jugé insuffisant dans le cas où le germe de C. difficile n'a pas été dûment objectivé. Par ailleurs, aucun essai clinique n'a été réalisé avant l'identification. Cela est en accord avec les recommandations de l'European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases de 2011¹¹¹ et celle de l'infectious Diseases Society of America¹¹². En cas de suspicion d'infection à C difficile, il convient d'arrêter l'antibiothérapie, s'il y en a une en cours,

¹⁰⁹ Commission de la transparence, EQWILATE, avis du 11 juillet 2018

¹¹⁰ Arrêté du 5 décembre 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

¹¹¹ Debast SB, Bauer MP, Kuijper EJ; European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the treatment guidance document for Clostridium difficile infection. Clin Microbiol Infect. 2014;20 Suppl 2:1-26. doi:10.1111/1469-0691.12418

¹¹² McDonald LC, Gerding DN, Johnson S, et al. Clinical Practice Guidelines for Clostridium difficile Infection in Adults and Children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). Clin Infect Dis. 2018;66(7):e1-e48. doi:10.1093/cid/cix1085

et d'effectuer les prélèvements pour une identification le plus rapidement possible. Les traitements empiriques ne sont pas préconisés car ils pourraient aggraver la situation par une pression de sélection. La fidaxomicine n'a pas donc pas de place dans la prise en charge thérapeutique en l'absence d'identification du germe.

L'inscription au Journal Officiel du 2 juin 2014¹¹³ mentionne que les seules indications ouvrant les droits à la prise en charge en sus sont les infections documentées à C difficile. L'inscription est donc plus restreinte que l'AMM.

2.4.2.4. Immunoglobuline humaine normale

HYQVIA est une spécialité qui associe des immunoglobulines humaines normales avec de l'hyaluronidase humaine recombinante. Ses indications chez l'enfant et l'adolescent ont eu un SMR insuffisant. Le rapport efficacité/effets indésirables a été considéré faible pour l'indication du traitement de substitution des déficits immunitaires primitifs avec production défailante d'anticorps en raison d'un manque de recul des données. Et concernant l'indication dans le traitement substitutif de l'hypogammaglobulinémie chez des patients avant ou après une transplantation de cellules souches hématopoïétiques allogènes, et aux posologies de l'AMM, le rapport ne peut pas être établi en l'absence de données. Des doutes subsistent sur les réactions immunogènes de l'acide hyaluronique. Or l'acide hyaluronique est impliqué dans les processus de fertilité, notamment la spermatogenèse. Dans les deux indications, la co-administration chronique et au long terme d'acide hyaluronique chez l'enfant pose question, bien qu'à ce jour aucun anticorps neutralisant de l'acide hyaluronique n'ait été mis en évidence.

L'arrêté d'inscription sur la liste en sus publié au journal officiel ne fait état que des indications chez l'adulte. L'inscription est donc partielle dans les indications de l'AMM.¹¹⁴

2.4.2.5. Ustekinumab

L'ustekinumab est indiqué dans la maladie de Crohn. Une partie de cette indication n'est pas prise en charge en sus. En effet, la CT a donné un avis défavorable chez les patients naïfs d'anti-TNF. La maladie de Crohn est une maladie inflammatoire chronique intestinale, évoluant par poussées. Elle peut entraîner une dégradation de la qualité de vie. Les recommandations actuelles sont en faveur d'un traitement de fond par corticoïdes, les 2^{èmes} lignes sont les biothérapies anti-TNF chez les patients corticorésistants. L'ustekinumab apparaît en cas d'échec ou de contre-indication aux anti-TNF.¹¹⁵ Il n'y a donc pas de place dans la prise en charge thérapeutique chez les patients naïfs d'anti-TNF.

¹¹³ Arrêté du 2 juin 2014 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.

¹¹⁴ Arrêté du 20 octobre 2016 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

¹¹⁵ Le traitement de la maladie de Crohn, Assurance maladie, février 2022

L'arrêté du 26 septembre 2017 a fixé une prise en charge partielle de l'AMM, excluant de la liste en sus les patients naïfs d'anti-TNF. ¹¹⁶

En définitive, dans l'ensemble des SMR insuffisants, on peut conclure que le non remboursement de ces indications semble légitime, en l'état des données actuelles de la science.

Néanmoins, il ressort de cette analyse que deux facteurs sont prépondérants, en effet :

- Pour 6 cas sur 9 : le niveau de SMR a été justifié par un problème de positionnement dans la stratégie thérapeutique. Parmi eux, 5 cas ont été confrontés aux recommandations de bonnes pratiques cliniques européennes. Le dernier cas se base sur un avis de la CT
- Pour 3 cas sur 9 : il s'agit soit d'un problème d'efficacité (EQWILATE) ou de sécurité (HYQVIA)

¹¹⁶ Arrêté du 26 septembre 2017 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

2.4.3. Synthèse des SMR faibles ou modérés

Tableau 13 : Critères de SMR pour les SMR faible et modéré

SPECIALITE	Indication	Rapport efficacité / effets indésirables	Place dans la stratégie thérapeutique	Alternatives	Gravité	Caractère du médicament	Intérêt de santé publique	Justification JO
ALFALASTIN	Traitement substitutif des formes graves de déficit primitif en alpha-1 antitrypsine chez les sujets de phénotype PiZZ ou PiSZ avec emphysème pulmonaire.	Faible	1ère intention	Absence d'alternative	Mis en jeu du pronostic vital à long terme	Curatif/Préventif	Absence	SMR faible
COSENTYX	Traitement du rhumatisme psoriasique actif chez l'adulte, seul ou en association au méthotrexate (MTX), lorsque la réponse aux traitements de fond antirhumatismaux (DMARD) antérieurs a été inadéquate.	Moyen	2ème intention	Alternatives	Altération qualité de vie	Symptomatique	Absence	Inscription plus restreinte que l'AMM
ENBREL	Traitement de l'arthrite liée à l'enthésite de l'adolescent à partir de l'âge de 12 ans en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance avérée au traitement de référence.	Mal établi	2ème intention	Une alternative	Altération qualité de vie	Symptomatique	Absence	Non réalisé majoritairement au cours d'une hospitalisation
ENBREL	Traitement de l'arthrite psoriasique de l'adolescent à partir de l'âge de 12 ans en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance avérée au traitement de référence.	Mal établi	2ème intention	Absence d'alternative	Altération qualité de vie	Symptomatique	Absence	Non réalisé majoritairement au cours d'une hospitalisation
ENBREL	Traitement de l'oligoarthrite extensive de l'enfant à partir de 2 ans et de l'adolescent en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance avérée au méthotrexate.	Mal établi	2ème intention	Une alternative	Altération qualité de vie	Symptomatique	Absence	Non réalisé majoritairement au cours d'une hospitalisation
ENBREL	Traitement du psoriasis en plaques sévère chronique de l'enfant à partir de 6 ans et de l'adolescent en cas de contrôle inadéquat, ou d'intolérance aux autres traitements systémiques ou à la photothérapie.	Mal établi	2ème intention	Absence d'alternative	Altération qualité de vie	Symptomatique suspensif	Absence	Non réalisé majoritairement au cours d'une hospitalisation
HUMIRA	Traitement de l'hydrosadénite suppurée (maladie de Verneuil) active, modérée à sévère, chez les patients adultes en cas de réponse insuffisante au traitement systémique conventionnel de l'HS	Faible	2ème intention	Absence d'alternative	Altération qualité de vie	Symptomatique	Absence	Inscription plus restreinte que l'AMM

KANUMA	traitement enzymatique substitutif (TES) à long terme dans les formes autres que les formes rapidement progressives de déficit en LAL, débutant chez le nourrisson	Non établi	Place non définie dans la stratégie thérapeutique	Absence d'alternative	Grave - pouvant mettre en jeu le pronostic vital	Substitution curative	Absence	Inscription plus restreinte que l'AMM
OCREVUS	Le traitement des patients adultes atteints de sclérose en plaques primaire progressive (SEP-PP) à un stade précoce en termes de durée de la maladie et de niveau du handicap, associé à des données d'imagerie caractéristiques d'une activité inflammatoire.	Moyen	1ère intention	Absence d'alternative	Altération qualité de vie	Préventif	Absence	Inscription plus restreinte que l'AMM
STELARA	Seul ou en association avec le méthotrexate (MTX), traitement du rhumatisme psoriasique actif chez l'adulte lorsque la réponse à un précédent traitement de fond antirhumatismal non-biologique (DMARD) a été inadéquate	Moyen	2ème intention	Alternatives	Altération qualité de vie	Symptomatique suspensif	Absence	Inscription plus restreinte que l'AMM

Concernant les sous critères du SMR, on constate :

- qu'aucun des couples spécialité-indication ne s'est vu reconnaître un intérêt de santé publique
- que le rapport efficacité / effet indésirable est non ou mal établi (5), faible (2) ou moyen (3)
- dans 7 cas sur 10, il s'agit de médicaments de 2^{ème} intention dans cette indication.
- Dans 6 cas sur 10, aucune alternative dans la ligne de traitement n'est disponible

2.4.4. Détails des SMR faibles ou modérés

2.4.4.1. Adalimumab HUMIRA

Concernant l'indication « *Traitement de l'hydrosadénite suppurée (maladie de Verneuil) active, modérée à sévère, chez les patients adultes en cas de réponse insuffisante au traitement systémique conventionnel de l'HS* » l'HUMIRA a été réévalué en SMR « Faible » en mars 2021¹¹⁷. La maladie de Verneuil est maladie cutanée inflammatoire chronique du follicule pileux à l'origine de nodules et d'abcès évoluant vers une forme suppurée, fistulisante et guidant à une cicatrice. Cette maladie ne touche que les glandes apocrines. Elle impacte donc la qualité de vie des patients atteints de cette maladie. Le traitement de fond repose sur une antibiothérapie au long cours (cycline, association à base de rifampicine).

En 2016, lors de la 1^{ère} évaluation par la CT¹¹⁸, le rapport efficacité/effets indésirables avait été jugé insuffisant. Le laboratoire a déposé 2 essais cliniques de phase III versus placebo, randomisés et en double aveugle dont les méthodologies sont similaires. La comparaison versus placebo a été critiquée : une comparaison avec une antibiothérapie, s'agissant du traitement de référence, aurait été préférable. Le critère de jugement principal était le pourcentage de patients répondeurs au score Hi-SCR à la 12^{ème} semaine défini comme la réduction d'au moins 50% du nombre de lésions inflammatoires (abcès et nodules inflammatoires) sans augmentation du nombre d'abcès et de fistules drainantes par rapport à l'inclusion. Or le score Hi-SCR a été lui-même développé par le laboratoire avec une analyse post-hoc d'une étude de phase II. Il a été jugé comme non cliniquement pertinent par la CT : « L'évaluation de la fréquence et de la sévérité des poussées, du recours à la chirurgie ou encore l'utilisation du score de Sartorius en critère principal auraient probablement été plus pertinents pour apprécier l'efficacité de l'adalimumab dans l'HS. » Pour ces raisons il est difficile d'estimer l'efficacité de l'adalimumab avec ces données. Le profil de tolérance quant à lui n'est pas censé différer de celui des autres anti-TNF, bien que le recul ne dépasse pas les 12 semaines dans cette indication. En raison de cette évaluation défavorable du rapport efficacité/effets indésirables, le SMR avait jugé insuffisant pour l'HUMIRA en 2016, et appliqué

¹¹⁷ Commission de la transparence, HUMIRA, avis du 3 mars 2021

¹¹⁸ Commission de la transparence, HUMIRA, avis du 2 mars 2016

à l'identique pour ses biosimilaires. Jusqu'en 2021, il n'existait aucune recommandation française sur la prise en charge de cette maladie. Lorsque l'antibiothérapie s'avérait inefficace, la 2^{ème} intention dépendait des pratiques de centre.¹¹⁹

En 2021, le princeps HUMIRA a été réévalué par la CT. Le rapport efficacité/effets indésirables est passé d'insuffisant à faible. Cette réévaluation fait suite au dépôt de nouvelles données par le laboratoire, notamment deux études évaluant l'efficacité et la tolérance au long terme:

- L'étude PIONEER OLE : étude d'extension en ouvert multicentrique non comparative faisant suite des études de phase III (PIONEER I et PIONEER II). Les critères de jugement principaux étaient le maintien de l'efficacité (Score Hi SCR) ainsi que la qualité de vie. Les résultats montrent un maintien jusqu'à la semaine 96 sans augmentation du nombre d'abcès et de fistules drainantes par rapport à l'inclusion au cours du temps. Mais l'absence de comparaison à un placebo rend les résultats difficilement interprétables.
- L'étude SHARPS : étude de phase IV versus placebo, randomisée, en double aveugle, multicentrique chez des patients éligibles à la chirurgie. Pour cette étude la qualité de vie était un des critères secondaires exploratoires. La supériorité de l'adalimumab par rapport au placebo a été démontrée sur le critère de jugement principal qui était le pourcentage de répondeurs au HiSCR à 12 semaines, mais celle-ci reste faible (13% de différence absolue entre les deux groupes, $p=0.049$). Etant donné le caractère exploratoire du critère de la qualité de vie, la CT n'a pas tenu compte de ces résultats. Un critère secondaire était également prévu pour évaluer les annulations de chirurgie, mais celui-ci placé en dernière position n'est pas analysable.

De la même manière qu'à la précédente évaluation la pertinence clinique du score Hi SCR a été critiquée. La CT regrette que ce score ne tienne compte ni de la fréquence, ni de la sévérité des poussées.

Compte tenu de ces données, il peut être attendu un impact supplémentaire sur la morbidité, bien que celui-ci reste minime. Il est impossible de tirer des conclusions à partir de ces données sur la qualité de vie et une éventuelle diminution du recours à la chirurgie. La tolérance a été observée jusqu'à la 108^{ème} semaine et aucun nouveau signal n'a été émis.

Le SMR a donc été augmenté à faible grâce à ces deux études, mais également par l'absence d'alternative thérapeutique en cas d'échec de l'antibiothérapie. L'adalimumab est donc le traitement de 2^{ème} intention de l'hidrosadénite suppurée. L'ASMR attribué est de niveau V pour les raisons suivantes :

- *« de la démonstration d'une supériorité de l'adalimumab versus placebo dans une nouvelle étude de phase IV, sur un critère de jugement déjà jugé comme peu pertinent, à savoir la réduction du nombre de lésions inflammatoires évaluée par le score Hi-SCR*

¹¹⁹ A. Bertolotti, et al. Recommandations françaises sur la prise en charge de l'hidradénite suppurée, Annales de Dermatologie et de Vénérologie - FMC, Volume 2, Issue 3, 2022, Pages 170-182, ISSN 2667-0623, <https://doi.org/10.1016/j.fander.2021.07.004>.

- après 12 semaines de traitement, chez des adultes ayant une hidrosadénite suppurée active modérée à sévère candidats à la chirurgie, et avec une quantité d'effet modeste*
- de l'absence de démonstration d'un impact sur le recours à la chirurgie programmée (annulation ou réduction de son étendue), critère plus cliniquement pertinent,*
 - d'un profil de tolérance à moyen terme marqué par la survenue d'infections graves et opportunistes, de tumeurs malignes dans cette pathologie au risque infectieux et oncogène non négligeable ;*
 - de l'absence de bénéfice démontrée en termes de qualité de vie, pourtant particulièrement altérée dans les formes sévères de cette maladie,*
 - et malgré le besoin médical identifié en cas de réponse insuffisante de l'antibioprophylaxie »*

Cette spécialité n'a jamais été inscrite sur la liste en sus dans l'hidrosadénite suppurée. Malgré cela, le fichier du gouvernement indique une date de radiation, correspondant au Journal Officiel du 21 janvier 2021¹²⁰ où les spécialités sous cutanées à base d'adalimumab ont été radiées car non majoritairement administrées au cours d'une hospitalisation.

2.4.4.2. Sebelipase alfa KANUMA

La sebelipase alfa KANUMA est indiquée dans le déficit lipase acide lysosomale. Cette maladie rare est de transmission autosomale récessive liée à une anomalie du stockage lysosomal. Une mutation génétique entraîne une réduction de l'activité enzymatique de la lipase acide lysosomale. Cette enzyme est responsable de l'hydrolyse du cholestérol et des triglycérides en acide gras libre. Cette maladie va donc toucher les cellules qui effectuent de fortes endocytoses en LDL.

La symptomatologie clinique est très diverse et peut se manifester à différents âges. La forme la plus grave est celle du nourrisson (maladie de Wolman) qui évolue très rapidement vers le décès avant les 12 mois de vie par malabsorption, malnutrition, hépatomégalie et insuffisance surrénalienne. La forme dite tardive peut apparaître durant l'enfance ou à l'âge adulte. La maladie se traduit par une anomalie du bilan lipidique, et une hépatosplénomégalie. La morbidité de la maladie réside via des athéroscléroses (AVC, infarctus du myocarde), maladie hépatique (cirrhose), hypersplénisme.

Il n'existe à ce jour aucun traitement agissant sur la mutation à l'origine de la maladie, hormis la greffe de cellules souches hématopoïétiques qui est loin d'être sans risque.

La CT a octroyé le 19 juillet 2017¹²¹ un SMR important dans les formes précoces et rapidement progressives du nourrisson et un SMR faible dans toutes les autres formes. La principale raison à ce SMR est que le rapport efficacité/effets indésirables ne peut être établi pour les formes

¹²⁰ Arrêté du 15 janvier 2021 portant radiation 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

¹²¹ Commission de la transparence, KANUMA, avis du 19 juillet 2017

tardives. L'étude LAL-CL02 s'est focalisée sur les formes tardives de cette pathologie. Il s'agit d'une étude de phase III randomisée, double aveugle, versus placebo. Le critère de jugement principal était le taux de patients avec normalisation des ALAT au bout de 20 semaines de traitement. La réduction de taux de LDL était un critère secondaire. Les résultats du critère principal ont été inférieurs à ceux retenus dans l'hypothèse du protocole, bien que le groupe sebelipase est statistiquement supérieur au groupe placebo (avec $p = 0.0271$). Par ailleurs, il n'y a aucune donnée qui démontre une réduction absolue du taux de LDL, uniquement une réduction relative.

Dans l'inscription sur la liste en sus publiée au journal officiel, seule la forme rapidement évolutive du nourrisson ouvre la prise en charge. ¹²²

2.4.4.3. Ocrelizumab OCREVUS

L'ocrelizumab OCREVUS est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de sclérose en plaques primaire progressive (SEP-PP) à un stade précoce en termes de durée de la maladie et de niveau du handicap, associés à des données d'imagerie caractéristiques d'une activité inflammatoire. La sclérose en plaques primaire progressive est une maladie chronique, très invalidante et menant à des handicaps, représentant même la première cause non traumatique de handicaps du sujet jeune en France. Cette maladie neurodégénérative inflammatoire provoque une démyélinisation du système nerveux central. Les formes de sclérose en plaques primaire progressive sont définies par une aggravation continue et irréversible du handicap dès le début de la maladie, sans phase de rémission et avec une activité inflammatoire généralement plus faible. Au moment de l'évaluation de l'OCREVUS, aucun médicament n'avait l'AMM dans cette indication. Le besoin médical n'est donc pas couvert.

Le niveau de SMR ¹²³attribué est modéré, le rapport bénéfice / effets indésirables est moyen. Au cours de l'essai clinique ORATORIO 10, étude de phase III randomisée comparative versus placebo, l'efficacité de l'ocrelizumab a été très modeste. Le critère du jugement principal était la progression du handicap confirmée à 12 semaines définie comme le délai d'apparition d'une première progression du handicap confirmée à la visite suivante. Dans le groupe placebo 34,0% de patients ont eu une progression du handicap confirmée à la 12^{ème} semaine et après 120 semaines de traitement, versus, 30,2% dans le groupe ocrelizumab. La différence absolue entre les deux groupes est donc de 3,8 %. Ce résultat est inférieur aux hypothèses du début de l'étude. Concernant la tolérance, plus d'effets indésirables ont été observés dans le groupe traitement par rapport au groupe placebo. Les effets indésirables graves étaient également plus importants avec l'ocrelizumab (6,2% versus 5,4%), avec notamment des diagnostics de tumeurs. Le risque de développement de tumeurs a été ajouté au plan de gestion de risques

¹²² Arrêté du 6 août 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.

¹²³ Commission de la transparence, OCREVUS, avis du 11 juillet 2018

de l'ocrelizumab suite à cette étude. Par ailleurs, il existe un risque important de réaction à la perfusion, obligeant son administration en milieu hospitalier.

Il s'agit néanmoins du traitement de 1^{ère} intention, en l'absence d'alternative thérapeutique.

A cause de cette étude unique, dont la démonstration de supériorité est faible, le niveau d'ASMR attribué est de V. Il n'existe aucun gain de qualité de vie chez les patients atteints de sclérose en plaques primaire progressive (SEP-PP).

Cette indication n'a jamais été prise en charge en sus. L'arrêté¹²⁴ modifiant la liste en sus du 22 février 2019, précise une prise en charge plus restreinte que l'AMM. La seule indication ouvrant les droits est Le traitement des patients adultes atteints de formes actives de sclérose en plaques récurrente (SEP-R) définies par des paramètres cliniques ou d'imagerie.

2.4.4.4. Ustekinumab STELARA et secukinumab COSENTYX

Ces deux médicaments appartiennent à la classe pharmacologique des inhibiteurs d'interleukines (IL). L'ustekinumab STELARA est un inhibiteur d'IL 12 et 23 et le secukinumab COSENTYX est un inhibiteur d'IL 17. Ils ont tous les deux l'AMM dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif chez l'adulte, seul ou en association au méthotrexate (MTX), lorsque la réponse aux traitements de fond antirhumatismaux (DMARD) antérieurs a été inadéquate.

Pour ces deux spécialités, le SMR est modéré et l'ASMR dans l'indication susmentionnée est de niveau V. Le rhumatisme psoriasique est une maladie inflammatoire chronique invalidante, appartenant à la classe des spondylarthrites. Sa prise en charge thérapeutique repose sur des traitements symptomatiques à base d'anti-inflammatoire associés à un traitement de fond : méthotrexate, léflunomide ou sulfasalazine (en hors AMM) en 1^{ère} intention et en cas d'échec ou intolérance à ces derniers des anti-TNF ou des inhibiteurs d'interleukines. Il n'existe donc aucun traitement curatif.

Le rapport efficacité / effets indésirables de l'ustekinumab et du secukinumab ont été jugés tous les deux de niveau moyen.

Pour l'ustekinumab¹²⁵, cette évaluation se base sur deux études de phase III randomisées, double aveugle versus placebo, chez des patients en échec de traitement première ligne. Les résultats par rapport au groupe contrôle ont été modestes sur le critère de jugement principal, à savoir le pourcentage de patients ayant une réponse ACR20 à la 24^{ème} semaine. La différence absolue par rapport au placebo était de 19.5% dans l'une et 23.5% dans l'autre. Les effets structuraux n'étaient que des critères de jugement secondaires. Il a été reproché l'absence de comparaison aux anti-TNF sachant que lors du début de cette étude, ils avaient l'AMM dans

¹²⁴ Arrêté du 22 février 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

¹²⁵ Commission de la transparence, STELARA, avis du 15 octobre 2014

cette indication. Ainsi, il est impossible de hiérarchiser le secukinumab par rapport aux anti-TNF. Le profil de tolérance n'était pas différent de celui déjà connu, à savoir des infections. En revanche le taux d'incidence de survenue des effets indésirables semble augmenter avec le temps.

Pour le secukinumab¹²⁶, il s'agit également de deux études de phase III randomisées, double aveugle versus placebo chez des patients ayant une intolérance aux AINS. Le critère de jugement était identique à celui de l'ustekinumab. La supériorité du secukinumab a été prouvée par rapport au placebo sur ACR 20 à la semaine 24 avec une différence absolue de 35,7% pour une administration de 150 mg de secukinumab et 38,7% avec 300 mg. La plupart des patients inclus étaient des patients naïfs d'anti-TNF. De plus, à l'instar de l'ustekinumab, il était possible de réaliser un essai en comparant l'efficacité par rapport aux anti-TNF. Pour ces deux raisons, il est impossible de positionner le secukinumab par rapport aux anti-TNF. Aucun nouveau signal de tolérance n'a été identifié dans cette indication.

Ces deux spécialités n'apportent aucune amélioration de la prise en charge par rapport aux anti-TNF lorsque la réponse à un précédent traitement de fond antirhumatismal (DMARD) a été inadéquate.

Ces spécialités n'ont jamais été prises en charge en sus dans cette indication. Une date de radiation est néanmoins renseignée sur le fichier LES pour le COSENTYX.¹²⁷

2.4.4.5. Alpha-1 antitrypsine humaine ALFALASTIN

L'alpha-1 antitrypsine a obtenu une AMM par procédure nationale en 2005 dans l'indication : traitement substitutif des formes graves de déficit primitif en alpha-1 antitrypsine chez les sujets de phénotype PiZZ ou PiSZ avec emphysème pulmonaire. Il faisait l'objet depuis 1995 d'une autorisation temporaire d'utilisation. Au moment de l'obtention de son AMM, cela fait 15 ans que le médicament était commercialisé en Amérique du Nord et en Allemagne.

Le déficit en alpha-1 antitrypsine est une maladie génétique autosomale récessive¹²⁸. L'alpha-1 trypsine est une glycoprotéine dont le rôle est l'inhibition de l'activité protéolytique de l'élastase des polynucléaires neutrophiles. Or cette dernière est responsable de la dégradation de l'élastine et des éléments de membrane basale. Le déficit en alpha 1-anti-trypsine entraîne un taux d'élastase élevé, et c'est elle qui est responsable de l'apparition de lésions pulmonaires. Il existe plusieurs phénotypes de cette enzyme du fait de l'existence d'une centaine d'allèles la codant. Les différents phénotypes sont différenciés en fonction de leur migration électrophorétique avec le préfixe Pi- pour « Proteas Inhibitor ». L'allèle normal est PiM, dont le phénotype est donc PiMM. Les allèles pathologiques sont PiS et PiZ, le phénotype

¹²⁶ Commission de la transparence, COSENTYX, avis du 22 juillet 2016

¹²⁷ Arrêté du 15 janvier 2021 portant radiation 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 social

¹²⁸ Traclet J, Delaval P, Terrioux P, Mornex JF. Augmentation therapy of alpha-1 antitrypsin deficiency associated emphysema. Rev Mal Respir. 2015 Apr;32(4):435-46. doi: 10.1016/j.rmr.2014.10.001.

homozygote PiZZ et le phénotype hétérozygote des PiSZ sont associés à une baisse de l'alpha 1 antitrypsine.

Table 1 α_1 -AT deficiency: estimated number of individuals in France; relation between phenotype, plasma level (quantified by nephelometry, for example) and relative risk of COPD.

Phenotype	Estimated number of individuals in France [69]	Plasma α_1 -AT level (g/L) [1]	Relative risk of COPD
PiMM	> 50,000,000	> 1	1
PiMS	7,750,000	0.88–1.37	
PiMZ	1,250,000	0.66–1.00	2.3 [70]
PiSS	300,000	0.73–1.06	
PiSZ	100,000	0.49–0.66	3.26 [71]
PiZZ	7750	< 0.4	20 [72]

Traclet J, Delaval P, Terriou P, Mornex JF. Augmentation therapy of alpha-1 antitrypsin deficiency associated emphysema. *Rev Mal Respir* (2015) 32, 435-446

Un taux bas d'antitrypsine circulant prédispose au développement d'un emphysème pulmonaire. La survenue de cet emphysème est d'autant plus augmentée que les patients sont exposés au tabac ou à des aérocontaminants en milieu professionnel. Cet emphysème est responsable de la survenue d'une dyspnée souvent associée à des infections pulmonaires. Cela peut mener à une insuffisance respiratoire dont le seul traitement à ce jour est la greffe pulmonaire. En l'absence de traitement chez les patients avec un emphysème caractérisé, la survie médiane est d'environ 14 ans. Il s'agit d'une maladie rare : les patients éligibles à ce traitement représentent 600 à 1 200 patients en France.

Ce médicament a fait l'objet d'une première évaluation par la CT en 2005 à l'obtention de son AMM. Il n'y avait aucune alternative dans le traitement de substitution à ce moment-là, le besoin était donc non couvert sur cette pathologie. Pour autant, la CT a attribué un SMR faible dans cette indication en raison d'un rapport efficacité/effets indésirables faible. Le laboratoire a déposé 5 études dont 4 sont des études de cohorte de faible preuve. La 5^{ème} étude est une étude clinique randomisée double aveugle, versus placebo. L'objectif principal était d'étudier le VEMS quotidiennement de patients ex-fumeurs et de phénotype PiZZ. Il n'y a pas eu de différence observée avec le groupe contrôle sur le VEMS après un suivi de 3 à 5 ans. On ne disposait en 2005 d'aucune donnée sur un traitement au long terme.

La prise en charge médicamenteuse de cette pathologie est similaire à celui de la bronchopneumopathie chronique obstructive, à base de bronchodilatateurs et de corticostéroïdes inhalés en association fixe aux bêta2 agonistes de longue durée d'action chez les malades à risque d'exacerbations. La CT ¹²⁹a réévalué son avis le 8 mars 2017. Entre temps, une autre spécialité d'alpha 1 antitrypsine est arrivée sur le marché : RESPREEZA¹³⁰ qui est devenue le traitement de 1^{ère} intention avec un SMR faible et un ASMR niveau V.

Les nouvelles études menées n'ont pas permis d'améliorer le rapport bénéfice/risque. L'étude RAPID était une étude clinique randomisée double aveugle versus placebo, étudiée également lors de l'évaluation du RESPREEZA. Le critère de jugement principal était la variation annuelle

¹²⁹ Commission de la transparence, ALFALASTIN, avis du 08 mars 2017

¹³⁰ Commission de la transparence, RESPREEZA, avis du 03 février 2016

de la perte de densité parenchymateuse pulmonaire mesurée par tomodensitométrie. Une différence significative a été observée par rapport au groupe placebo. Le groupe traitement présente un ralentissement de 34% de la perte de densité parenchymateuse pulmonaire par rapport au placebo ($p= 0.017$). Le problème est qu'il n'existe pas de définition d'un seuil de pertinence clinique de la perte de parenchyme. De ce fait il est difficile de tirer une conclusion sur la pertinence clinique des résultats observés du critère principal. Les critères cliniques n'étaient que des critères secondaires (symptômes, activités et impacts, taux d'exacerbations annuels, variation du VEMS par rapport à l'inclusion). Or il n'a été observé aucune différence entre les deux groupes sur les critères secondaires. Les données à 4 ans montrent un maintien de l'efficacité sur la progression de l'emphysème. Aucune donnée n'est disponible sur la qualité de vie des patients.

A la suite de cette réévaluation, la CT n'a pas changé d'avis (SMR faible et ASMR V). L'arrêté du 7 mars 2018 porte la radiation de l'ALFALASTIN de la liste en sus. Le motif avancé par le ministère est un SMR faible¹³¹.

La CT estime que la substitution en alpha 1 antitrypsine devrait être un traitement répondant au circuit de la ville.

2.4.4.6. Etanercept ENBREL

Le princeps ENBREL a l'AMM pour 3 indications dans les arthrites idiopathiques juvéniles :

- Traitement de l'arthrite liée à l'enthésite de l'adolescent à partir de l'âge de 12 ans en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance avérée au traitement de référence.
- Traitement de l'arthrite psoriasique de l'adolescent à partir de l'âge de 12 ans en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance avérée au méthotrexate.
- Traitement de l'oligoarthrite extensive de l'enfant à partir de 2 ans et de l'adolescent en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance avérée au méthotrexate.

Les arthrites idiopathiques juvéniles sont un groupe hétérogène de pathologies inflammatoires infantiles d'origine encore inconnue et qui persistent plus de 6 semaines. Elles touchent les enfants de moins de 16 ans. Elles font parties des maladies rares¹³². L'oligoarthrite est la forme majoritaire des arthrites juvéniles. Il n'existe aucun traitement curatif. Ces pathologies peuvent avoir des répercussions importantes sur la qualité de vie des patients au long terme. La prise en charge réside en un traitement symptomatique visant à limiter les complications articulaires. Elle repose sur des anti-inflammatoires en première intention et des infiltrations articulaires de corticoïdes pour les poussées, associés si nécessaire à des traitements de fond (méthotrexate, sulfasalazine). Les anti-TNF sont des traitements de fond 2^{ème} intention, en cas d'échec du méthotrexate ou de la sulfasalazine.

¹³¹ Arrêté du 7 mars 2018 portant radiation 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

¹³² Arthrite juvénile idiopathique, Orphanet. Disponible sur le site

Le rapport efficacité/effets indésirables ¹³³ est mal établi. Les données fournies par le laboratoire reposent sur une étude unique CLIPPER. Il s'agit d'une étude de phase III et en ouvert. Le critère principal d'efficacité était le taux de répondeurs ACR pédiatrique 30 à 12 semaines. A noter que les patients pouvaient recevoir des anti-inflammatoires, des injections de corticoïdes ou un traitement de fond si cela était jugé nécessaire. Une comparaison historique versus placebo a été réalisée à partir de groupes placebo d'une méta-analyse qui n'a pas été fournie dans le dossier.

Concernant la tolérance, le suivi à 96 semaines des patients n'a pas identifié de nouveau signal. Des résultats de suivi à 8 ans sont toujours en attente.

Par ailleurs, il existe peu ou pas d'alternative en cas d'échec des AINS ou un traitement de fond par méthotrexate / sulfasalazine :

- dans le traitement de l'oligoarthrite extensive, une seule alternative, ROACTEMRA (tocilizumab) a une AMM à partir de l'âge de 2 ans.
- dans le traitement de l'arthrite psoriasique, il n'y a pas d'alternative validée par une AMM.
- dans le traitement de l'arthrite associée aux enthésopathies, une seule alternative, HUMIRA (adalimumab) à partir de l'âge de 6 ans.

Pour l'ensemble de ces raisons le niveau de SMR attribué est modéré. Le niveau de ASMR est de V. Cela s'explique par la faible méthodologie de l'étude clinique. Le niveau de preuve de l'efficacité de l'éta nercept dans les arthrites juvéniles idiopathiques est très faible.

Les formes sous-cutanées de l'EMBREL ¹³⁴ ont été radiées de la liste en sus car elles ne sont pas majoritairement administrées au cours d'une hospitalisation. La forme intraveineuse de l'EMBREL est toujours prise en charge en sus.

La dernière indication de l'éta nercept ayant eu un SMR modéré ¹³⁵ est le traitement du psoriasis en plaques sévère chronique de l'enfant à partir de 6 ans et de l'adolescent en cas de contrôle inadéquat, ou d'intolérance aux autres traitements systémiques ou à la photothérapie. Le psoriasis est une maladie dermatologique inflammatoire, habituellement bénigne, mais qui peut avoir un fort retentissement psychosocial. La CT estime à partir de données épidémiologiques, que la prévalence du psoriasis chez l'adolescent est d'environ 1%, quant à celle de l'enfant elle ne peut être estimée. Le taux de patient qui serait en échec est donc encore plus faible.

Une étude de phase III randomisée double aveugle versus placebo a été réalisée chez 211 enfants de 4 à 17 ans. Il a été démontré une efficacité par rapport au placebo sur le critère

¹³³ Commission de la transparence, ENBREL, avis du 17 juin 2015

¹³⁴ Arrêté du 15 janvier 2021 portant radiation 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

¹³⁵ Commission de la transparence, ENBREL, avis du 1^{er} avril 2009

principal (réduction du score PASI 75), avec une différence absolue de 46%. Cet effet s'est maintenu sur la phase de suivi à 1 an. Le profil de tolérance est similaire à celui déjà connu. Néanmoins une trentaine de cas de cancers ont été déclarés chez l'enfant pour l'etanercept dans l'ensemble de ses indications. Le rapport efficacité / effets indésirables est donc modeste, avec l'incertitude de développement de cancers chez des enfants. L'ASMR a été jugé mineur face à l'efficacité démontrée versus placebo. Il n'existe aucun comparateur cliniquement pertinent, ni alternative thérapeutique dans cette indication pour la population infantile. Les biosimilaires ont eu un niveau de ASMR V.

L'ensemble des spécialités sous formes sous cutanées ont été radiées de la liste par l'arrêté du 15 janvier 2021¹³⁶, car ils ne sont pas majoritairement administrés au cours d'une hospitalisation.

En synthèse, on constate que les principaux facteurs ayant conduit à l'attribution d'un SMR faible ou modéré concernent les caractéristiques des études réalisées :

- dans 8 cas sur 10 : la CT explique le niveau de SMR en partie à cause de la réalisation d'études versus placebo (HUMIRA KANUMA ENBREL*4) ou à un comparateur non cliniquement pertinent (STELARA COSENTYX)
- dans 2 cas sur 10 : le critère de jugement de l'étude fournie n'était pas pertinent (HUMIRA, ALFALASTIN)
- dans 2 cas sur 10 : Les résultats des études fournies, étaient inférieurs ou sans différence (KANUMA, ALFALASTIN)
- dans 3 cas sur 10 : il y a une présence d'effets indésirables (KANUMA, STELARA, ENBREL)

2.5. Analyse détaillée des produits pour lesquels la condition de ASMR n'est pas remplie pour l'inscription sur la liste en sus

2.5.1. Les ASMR V

¹³⁶ Arrêté du 15 janvier 2021 portant radiation 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

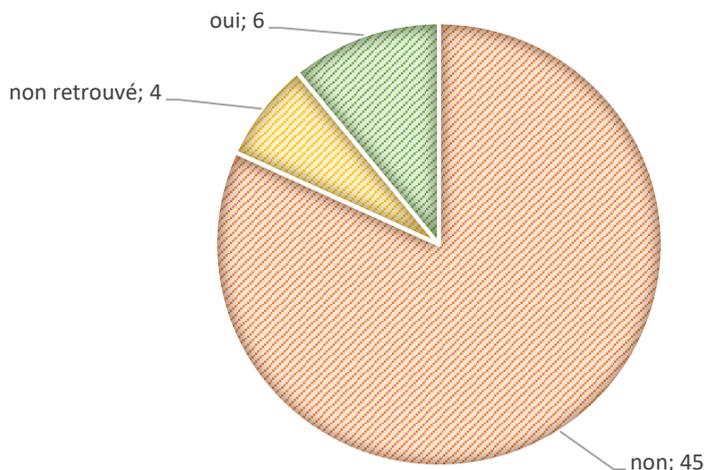


Figure 9 : Comparaison à un CCP des cas SMR important ASMR V

Dans le tableau présenté dans l'annexe 2 sont consignés les 55 couples spécialités-indications. Parmi eux (figure 9), 45 (81,8%) n'ont pas été comparés à un comparateur cliniquement pertinent mais à un placebo, alors qu'il en existait systématiquement un, sauf dans la spondylarthrite axiale. Cette absence de comparaison à un comparateur cliniquement pertinent explique que le niveau de ASMR soit de V.

Dans la figure 10, on constate que des essais de non-infériorité ont été réalisés dans uniquement 5 cas (9% des ASMR V). Pour autant parmi les 46 cas, on ne retrouve que 24 cas d'étude de supériorité (45,5%). Il existe donc une proportion non négligeable (21 cas), où il n'y a pas d'étude de supériorité ou de non infériorité (étude de pharmacocinétique, étude non contrôlée, données d'utilisation compassionnelle...)

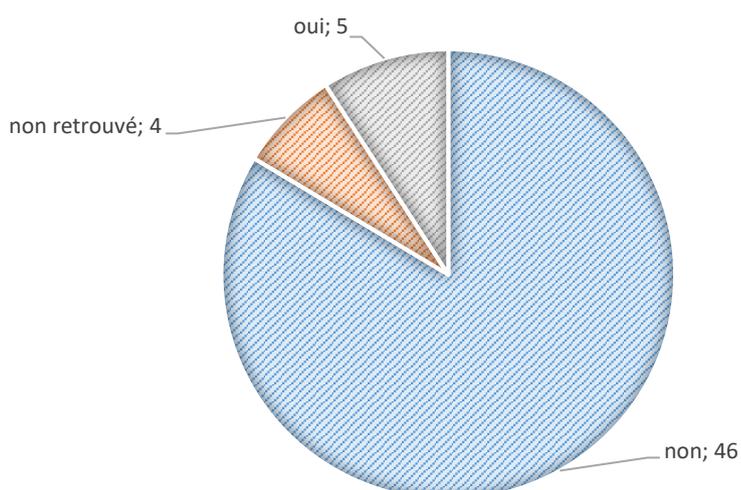


Figure 10 : Proportion des essais de non infériorité des cas SMR important ASMR V

Généralement les essais de non-infériorité sont réalisés pour effectuer une comparaison à un médicament déjà existant sur le marché et qui a prouvé son efficacité, alors que les études de supériorité sont souvent des études versus placebo. Parmi les cas SMR important ASMR V, nous avons trouvé 25 études versus placebo, dont 23 sont des études de supériorité. Les figures 9 et 10 viennent parfaitement illustrer ce propos. Parmi les ASMR V, nous avons très peu de comparaison à des médicaments déjà présents sur le marché, et c'est souvent cette absence de comparaison que déplore la Commission de la transparence.

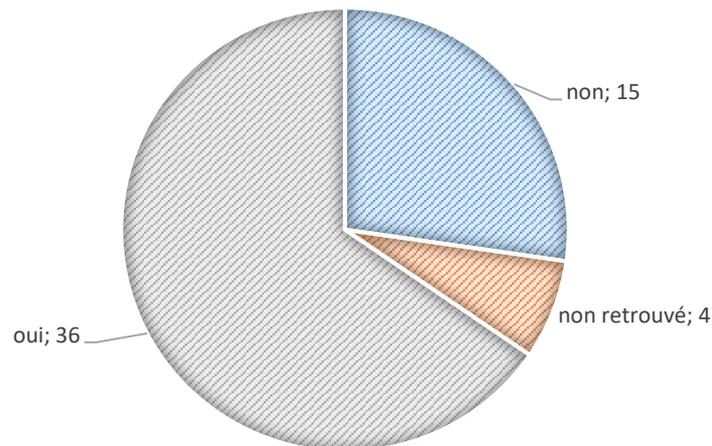


Figure 11 : Proportion d'essais conclusifs parmi les SMR important ASMR V

Par ailleurs, un nombre non négligeable de ces couples (36 sur 55, soit 65%) ont présenté des essais non conclusifs (figure 11). Cette absence de preuve d'efficacité aurait pu conduire à un SMR insuffisant. Néanmoins, 36 de ces couples indications-spécialité ont fait preuve d'efficacité par rapport à un placebo.

2.5.2. Les ASMR IV

Tableau 14 : Caractéristiques des essais cliniques des SMR importants ASMR IV

SPECIALITE	Indication	Comparaison à un CPP	Existence d'un CPP	Etude de non infériorité	Conclusive	Intérêt santé publique	Justification JO
CANCIDAS	Traitement empirique des infections fongiques présumées (notamment à Candida ou Aspergillus) chez les patients adultes ou pédiatriques neutropéniques fébriles.	oui	oui	oui	oui	Impact faible	Arrêt de commercialisation
COSENTYX	Traitement du psoriasis en plaques chroniques sévères de l'adulte en cas d'échec, de contre indication ou d'intolérance à au moins deux traitements systémiques conventionnels parmi le méthotrexate, l'acitrétine, la ciclosporine et la photothérapie.	oui	oui	non	oui	Absence	Non réalisé majoritairement au cours d'une hospitalisation
HUMIRA	Traitement de l'uvéïte non infectieuse, intermédiaire, postérieure et de la panuvéïte chez les patients adultes ayant eu une réponse insuffisante à la corticothérapie, chez les patients nécessitant une épargne cortisonique, ou chez lesquels la corticothérapie est inappropriée.	non	non	non	oui	Absence	Inscription plus restreinte que l'AMM
STELARA	Traitement de la maladie de Crohn active modérée à sévère chez les patients en échec (réponse insuffisante, perte de réponse ou intolérance) d'un traitement conventionnel (corticoïdes ou immunosuppresseurs) et d'au moins un anti-TNF ou ayant des contre-indications à ces traitements.	non	oui	non	oui	Impact faible	Non réalisé majoritairement au cours d'une hospitalisation
STELARA	Traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui n'a pas répondu, ou qui présente une contre-indication, ou qui est intolérant aux autres traitements systémiques dont la ciclosporine, le méthotrexate (MTX) ou la puvathérapie (psoralène et UVA)	non	oui	non	oui	Absence	Non réalisé majoritairement au cours d'une hospitalisation
TREMFYA	Le traitement du psoriasis en plaques de l'adulte, chez les patients ayant un psoriasis en plaques chronique sévère, défini par : -un échec (réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie -et une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial important.	oui	oui	oui	oui	Absence	Non réalisé majoritairement au cours d'une hospitalisation
VFEND INJECTABLE	Chez les adultes et les enfants âgés de 2 ans et plus, dans le traitement des candidémies chez les patients non neutropéniques. VORICONAZOLE doit être principalement administré aux patients, atteints d'infections évolutives, pouvant menacer le pronostic vital.	oui	oui	oui	oui	Absence	Pas de JO retrouvé
VFEND INJECTABLE	Chez les adultes et les enfants âgés de 2 ans et plus, dans le traitement des infections invasives graves à Candida (y compris C. krusei) résistant au fluconazole. VORICONAZOLE doit être principalement administré aux patients, atteints d'infections évolutives, pouvant menacer le pronostic vital.	non	oui	non	oui	Impact mais non précisé	Pas de JO retrouvé

On peut noter que pour les ASMR IV, toutes les données fournies des essais cliniques ont été conclusives. Sur les 8 couples indications, 4 ont été comparés à un CCP, dont 3 au cours d'essais de non-infériorité.

Cas de l'HUMIRA

En revanche, l'HUMIRA n'avait pas été inscrit en sus, malgré un ASMR IV. L'adalimumab n'avait pu être comparé à un CCP lors des essais cliniques, car il n'en existe aucun de même classe thérapeutique. Il s'agissait donc d'un essai de supériorité versus placebo en double aveugle, qui avait été conclusif. Néanmoins, la quantité d'effets n'a pas été jugée suffisante. De plus les données s'arrêtaient à 80 semaines, ce qui ne laisse pas présager de la qualité de vie et de la tolérance au long terme. Pour autant, l'uvéite et la panuvéite sont des maladies altérant la qualité de vie et pouvant conduire à la cécité. La 1^{ère} ligne est une corticothérapie et la 2^{ème} ligne est l'HUMIRA. Il n'existe aucune alternative thérapeutique en 2^{ème} ligne.

La CT a également jugé une absence d'impact sur la santé publique, pour un médicament en 2^{ème} intention, pour lequel il n'y a pas de CCP. La non-prise en charge en sus dans cette situation ne semble pas justifiable par la simple absence d'un CCP et de données de tolérance à long terme, pour un médicament déjà éprouvé.

En synthèse pour les ASMR IV et V :

- Pour 9 cas sur 63 la demande est basée sur une étude de non infériorité
- Pour 15 cas sur 63, les données fournies ne sont pas conclusives
- Pour 2 cas sur 63, il n'y avait pas de CCP disponible (1 dans les ASMR V et 1 dans les ASMR IV)
- Pour 49 cas sur 63, la CT a jugé une absence de santé publique, 3 cas d'impact faible, 2 non évaluable, 4 non précisé et 5 cas non retrouvé.

2.6. Cas particulier du SPINRAZA

Le nusinersen SPINRAZA est indiqué dans l'amyotrophie spinale 5q. C'est une maladie rare à l'origine d'une dégénérescence neuromusculaire. Elle entraîne une faiblesse neuromusculaire, et qui dans les cas les plus graves touche les muscles pulmonaires et met en jeu le pronostic vital. On compte 4 formes d'amyotrophie spinale : du type I au type IV en fonction de l'âge de survenue des symptômes. La gravité est directement liée au nombre de copies du gène SMN2, produisant une protéine des motoneurones non fonctionnelle. Le type I est la forme la plus grave avant les 6 mois et l'espérance de vie ne dépasse souvent pas les 2 ans. Pour le type II les symptômes apparaissent entre 6 et 18 mois, le type III entre 18 mois et 2 ans et le type IV après 18 ans. Les formes I à III ont eu un SMR important. Le type IV a eu un SMR insuffisant, cette indication n'est même pas mentionnée dans le fichier LES du ministère.

L'indication non prise en charge en sus, et figurant sur le fichier LES est l'amyotrophie spinale de type III. L'évaluation de son SMR était « important » : un bénéfice clinique pourrait être attendu d'un médicament à visée curative, indiqué dans une pathologie rare dont aucune alternative n'est disponible.

Le laboratoire a fourni 2 études pour justifier la prise en charge dans tous les types d'amyotrophie spinale :

- L'étude clinique ENDEAR : étude randomisée en double aveugle évaluant l'efficacité et la tolérance de nusinersen administré par voie intrathécale versus une procédure d'injection factice, dans l'amyotrophie spinale de type I
- L'étude clinique CHERISH : étude randomisée en double aveugle évaluant l'efficacité et la tolérance de nusinersen administré par voie intrathécale versus une procédure d'injection factice, dans les stades tardifs de l'amyotrophie spinale

Concernant l'étude CHERISH¹³⁷, il est précisé dans le matériel et méthodes de l'étude, qu'un des critères d'inclusion était la survenue des symptômes après le 6^{ème} mois de vie, afin d'exclure les types I. Au total, 126 enfants ont été inclus dans cette étude, l'âge médian de survenue des symptômes était de 10 mois dans le groupe traitement et 11 mois dans le groupe contrôle ; et il ne s'étend que jusqu'au 20^{ème} mois. Au début de l'étude, aucun enfant n'était capable de marcher par lui-même, ce qui est un des critères pour classer la pathologie en stade III. On peut donc en conclure que tous les enfants inclus dans l'étude CHERISH étaient atteints d'amyotrophie spinale de type II et non de type III. De ce fait, les conclusions de cette étude ne sont pas extrapolables à cette population.

D'autres études ont été menées sur les stades tardifs, mais ils s'agissaient d'études de phase II en ouvert et non comparatives. Il est donc impossible de conclure sur l'efficacité et la tolérance du nusinersen dans l'amyotrophie spinale de type III en se basant sur ces études.

¹³⁷ Mercuri E, Darras BT, Chiriboga CA, et al. Nusinersen versus Sham Control in Later-Onset Spinal Muscular Atrophy. N Engl J Med. 2018; 378(7):625-635. doi:10.1056/NEJMoa1710504

Face à une absence de démonstration fiable de l'efficacité du nusinersen, le niveau d'ASMR attribué dans l'amyotrophie spinale de type III est de niveau V. La CT¹³⁸ a également jugé qu'il n'y avait pas d'impact pour la santé publique dans cette indication. En effet, il s'agit d'une maladie rare, dont les symptômes à ce stade ne mettent pas en jeu le pronostic vital. De plus, il pourrait y avoir un impact négatif sur l'organisation des soins du fait de la nécessité d'hospitalisation pour l'injection en intrathécale.

L'arrêté du 15 avril 2019 publié journal officiel restreint la prise en charge en sus aux amyotrophies spinales de type I et II. Il n'est pas mentionné dans l'arrêté le refus de prise en charge du type III par un ASMR de niveau V. Néanmoins les ministres ont pris la décision que cette indication serait financée « à l'euro l'euro » afin qu'une prise en charge de ces patients soit possible ¹³⁹ « La spécialité SPINRAZA® est inscrite sur la liste des spécialités pharmaceutiques agréées à l'usage des collectivités et divers services publics dans « le traitement de l'amyotrophie spinale 5q de type III ». Dans cette sous-population, SPINRAZA® n'est pas éligible à une inscription sur la « liste en sus ». En effet, dans son avis susmentionné, la commission de la transparence a reconnu à cette spécialité :

- une absence d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge,
- une absence de comparateurs médicamenteux cliniquement pertinents.

Cependant, les ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale ont souhaité une prise en charge de SPINRAZA® « à l'euro, l'euro » pour le traitement des patients atteints d'une amyotrophie spinale 5q de type III. Par conséquent, un code indication spécifique dans « le traitement de l'amyotrophie spinale 5q de type III » est disponible afin de permettre la valorisation des facturations. Ce code relevant d'un dispositif dérogatoire est précisé dans le référentiel suscité disponible sur le site du ministère »

A noter toutefois, que l'amyotrophie spinale de type IV, ayant eu un SMR insuffisant n'est pas inscrite sur le fichier LES, car non inscrite aux collectivités.

2.7. Synthèse et conclusion

2.7.1. SMR non conformes

Dans 5 cas sur 19 (26,3%), la place dans la stratégie thérapeutique n'est pas définie. Dans 9 cas (47,4%) le rapport bénéfice/risque est faible, moyen ou mal établi. Enfin, dans 5 cas (26,3%) on retrouve les deux arguments : pas de place dans la stratégie thérapeutique ou non définie et rapport bénéfice/risque faible ou mal établi.

¹³⁸ HAS, SPINRAZA, avis du 31 janvier 2018

¹³⁹ NOTE D'INFORMATION INTERMINISTRIELLE N° DGOS/PF2/DSS/1C/2019/90 du 15 avril 2019 relative à la prise en charge de la spécialité pharmaceutique SPINRAZA® (nusinersen) dans « le traitement de l'amyotrophie spinale 5q »

En définitive, les arguments des niveaux de SMR sont souvent identiques : l'absence de place dans la stratégie thérapeutique et un rapport bénéfice/risque non suffisant. Les autres arguments du SMR semblent moins peser dans son appréciation (figure 15)

2.7.2. Niveau de ASMR

Pour les ASMR IV et V, la Commission de la transparence reproche l'absence de comparaison à un CCP, il n'y a pas de comparaison à un CCP dans 50 cas sur 63 (79,4%)

Le seul argument de l'absence d'un CCP pour donner un ASMR IV ou V ne s'entend pas d'un point de vue scientifique. Il existe des situations où il n'y a pas de CCP. Il se peut également qu'un CCP soit un usage hors AMM, dans ce cas il ne serait pas légal de les comparer. Nous avons retrouvé dans notre base de données 6 cas de non comparaison à un CCP qui peuvent se justifier par une absence d'alternative parmi les SMR important et ASMR IV ou V (5 cas ASMR V et 1 cas ASMR IV).

Les nouveaux critères d'inscription sur la liste en sus ne sembleront pas avoir un grand impact sur la liste en sus (1 seul cas ici).

Par ailleurs, les laboratoires fournissent les données ayant servi au dépôt de l'autorisation sur le marché pour l'évaluation de la HAS. Ces études, qui doivent prouver l'efficacité et la tolérance du médicament, sont souvent des études en double aveugle versus placebo. Or, ces études qui apparaissent comme le plus haut de preuve scientifique d'efficacité ne sont très souvent pas suffisantes pour justifier un niveau de ASMR au-dessus de IV et donc une prise en charge en sus. Il faudrait donc que le laboratoire effectue à la suite d'une étude versus placebo, une étude versus un CCP. Compte tenu des délais nécessaires pour lancer et terminer une étude clinique, de la difficulté de leur réalisation dans certaines pathologies rares, et des besoins médicaux non couverts cela semble peu applicable.

III. Discussion

Notre étude réalisée sur le référentiel des médicaments inscrits sur la liste en sus au 31/12/2021 a montré que les 114 couples spécialités-indications non-inscrits ou radiés étudiés présentaient les caractéristiques suivantes :

- Les motifs de radiation publiés au JO étaient principalement l'utilisation majoritaire en ville (42,1%), l'arrêt de commercialisation ou l'abrogation de l'AMM (21%). Dans 28% des cas (incluant les non inscriptions), le motif n'est pas publié au JO.
- Indépendamment des motifs publiés au JO, 19 couples spécialité indication ne remplissent pas la condition de SMR pour une inscription sur la liste en sus (17%), et en regardant que le niveau de ASMR :
 - 65 ne remplissent pas les conditions d'ASMR (57%) lorsqu'on applique les critères de 2016
 - 64 ne remplissent pas les conditions d'ASMR (56%) lorsqu'on applique les critères de 2021.

L'analyse des couples spécialité-indication ne remplissant pas les conditions de SMR met en évidence la prédominance du rapport bénéfice/risque et de la place dans la stratégie thérapeutique.

L'analyse des couples spécialité indication ne remplissant pas les conditions d'ASMR met en évidence l'importance de la comparaison à un CCP.

Ces résultats vont successivement être discutés sur le plan de leur validité interne (1), puis externe (2).

1. Validité interne

L'objectif de ce travail était d'analyser les critères de radiation et de non inscription des médicaments agréés aux collectivités mais non-inscrits sur la liste en sus. Certains biais de cette étude sont liés aux sources de données utilisées.

1.1. Limites des sources de données

1.1.1. Limites du référentiel LES

La principale source de données de cette étude est le fichier LES tenu à jour par le ministère. Celui-ci est mis à jour mensuellement avec les arrêtés publiés au journal officiel. Le ministère précise qu'en cas de « discordance » le journal officiel fait foi.

Il contient l'ensemble des indications « inscrites aux collectivités » et renseigne sur la prise en charge en sus ou non. Nous avons identifié 27 cas de SMR insuffisant. Ces médicaments ne devraient, en théorie, pas figurer sur le référentiel puisqu'un SMR insuffisant conditionne un

refus d'inscription sur la liste des collectivités. Dans le tableau figurent donc des indications non agréées aux collectivités, c'est le cas par exemple de l'EQWILATE dont la seule indication ouvrant les droits est la maladie de Willebrand.¹⁴⁰

A l'inverse tous les indications agréées aux collectivités et non prise en charge en sus ne sont pas dans le tableau, comme le ZAVICEFTA. L'idée de ce travail de thèse est venue à la suite de la limitation des indications prises en charge en sus du ZAVICEFTA (ceftazidime/avibactam) lors de mon semestre à la COMEDIMS en hiver 2020. Le ZAVICEFTA¹⁴¹ est une céphalosporine de troisième génération associée à un inhibiteur des β -lactamases actif sur les β -lactamases à spectre étendu (BLSE), ainsi que les carbapénémases KPC, OXA-48 et les enzymes AmpC.

La Commission de la transparence¹⁴² avait défini un SMR « uniquement en dernier recours pour le traitement des patients atteints d'infections à entérobactéries sensibles à la ceftazidime/avibactam et pour lesquels le recours aux autres bêta-lactamines et aux carbapénèmes (méro-pénème ou imipénème/cilastatine) n'était pas envisageable en cas de résistance, notamment par production de carbapénémases de type KPC ou OXA-48 » avec un ASMR III. (4) Dans le reste des indications de son AMM, le SMR a été jugé insuffisant. Or le 24 janvier 2017, a été publiée dans le journal officiel son inscription aux collectivités dans l'ensemble des indications de son autorisation de mise sur le marché.¹⁴³

L'arrêté du 9 septembre 2020 a restreint une prise en charge en sus à la seule indication mentionnée ci-dessus¹⁴⁴. Il aurait dû donc y avoir, à l'instar de tous les autres médicaments pris partiellement en charge en sus, une ligne avec les autres indications agréées aux collectivités du ZAVICEFTA mais non prises en charge en sus.

Il y a également une incohérence, entre les dates de début de prise en charge sur la liste en sus et la fin. Certaines indications n'ayant jamais été prises en charge en sus, avaient quand même une date de fin de prise en charge renseignée.

1.1.2. Limites des autres sources de données

En dehors du fichier LES du ministère, d'autres données étaient manquantes :

- Avis HAS non retrouvé, notamment pour le GAMMAGARD et les NOVOSEVEN. Cela peut s'expliquer par l'ancienneté de l'avis, qui n'a pas été publié sur le site.
- Avis HAS incomplet : le niveau de SMR et de ASMR n'était pas renseigné sur les avis datant du début des années 2000

¹⁴⁰ Arrêté du 8 octobre 2018 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques agréées à l'usage des collectivités et divers services publics

¹⁴¹ Résumé caractéristique du produit, ZAVICEFTA, base de données publique du médicament

¹⁴² HAS, ZAVICEFTA, avis du 22 janvier 2020

¹⁴³ Arrêté du 24 janvier 2017 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques agréées à l'usage des collectivités et divers services publics

¹⁴⁴ Arrêté du 9 septembre 2020 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

- Certaines publications au journal officiel n'ont pas été retrouvées, que ce soit inscription ou radiation de la liste en sus, inscription ou radiation de la liste des collectivités... .

Par ailleurs, le grand nombre de motifs d'inscription ou de radiation présents sur les arrêtés peut rendre parfois l'interprétation compliquée :

- Renvoi vers l'avis du conseil national hospitalisation (avant 2016)
- Renvoi vers les articles du CSS qui contiennent les critères
- Ou mention d'un critère précis de refus
 - o Arrêt de commercialisation
 - o Autorisation de mise sur le marché abrogée ou archivée
 - o Non demandé par le laboratoire
 - o Non réalisé majoritairement au cours d'une hospitalisation
 - o SMR faible
 - o SMR insuffisant majoritairement au cours d'une hospitalisation

Pour les inscriptions partielles, on ne retrouve aucune justification concernant l'indication refusée.

1.2. Limites de nos choix méthodologiques

1.2.1. Limite de temporalité

Nous avons décidé de travailler sur un référentiel fixé à une date donnée, au 31/12/2021, plutôt que de travailler sur un fichier évolutif. La principale conséquence est que les arrêtés présentés dans cette thèse ont pu évoluer au cours de l'année passée.

Nous aurions pu travailler sur des plages de dates, regroupant ensemble les indications obéissant aux mêmes règles d'inscription :

- Avant 2016 : pas de critère d'inscription
- 2016 – 2021 : critères étudiés dans cette thèse
- Depuis le 1^{er} janvier 2022 : nouveaux critères

Cela aurait permis une comparaison plus fine entre les différentes indications.

Au total, 40 couples indications concernaient les anti-TNF α , pour 37 radiations et 3 non inscriptions. Parmi les radiations, 33/37 (soit 89,2%) correspondent aux formes sous-cutanées radiées au motif « d'une administration non majoritairement réalisée à l'hôpital », dont 25 ne remplissaient pas d'emblée les critères de SMR et ASMR (23 couples ASMR V).

La présence de formes sous-cutanées est un facteur de confusion dans l'analyse des résultats de l'étude, et pose questions. Il n'est retrouvé aucune trace d'une réserve hospitalière des formes sous cutanée. Il n'est pas logique qu'elles aient été inscrites dans un 1^{er} temps alors qu'il pouvait être attendu un usage en ville majoritaire. Les formes intraveineuses, elles, sont bien réservées à un usage hospitalier.

1.2.2. Limitation des classes indications

Nous avons également fait le choix de limiter le champ d'application des médicaments étudiants, en épargnant la classe des anticancéreux. Au 31/12/2021, 68 couples indications-spécialités n'étaient pas pris en charge en sus, et présents sur le référentiel du ministère. Ils représentent donc 31% des indications non prises en charge en sus. En cancérologie, plusieurs critères peuvent entrer en compte dans l'indication et donc à l'accès au remboursement :

- La ligne dans la stratégie thérapeutique
- Les autres anticancéreux prescrits en association
- Le stade de la tumeur
- Les éventuelles mutations

On peut donc supposer que le nombre d'inscriptions plus restreintes que l'AMM y est plus important que dans les autres classes. Il aurait pu en effet être intéressant de les étudier, surtout quand on connaît l'impact économique de ceux pris en charge en sus.

2. Validité externe

2.1. Facteurs déterminants des SMR

Lors de l'évaluation de l'olmesartan par la HAS, l'existence d'une alternative de même classe thérapeutique lui a été défavorable. Le déremboursement de l'olmesartan a été justifié par une efficacité moins bien démontrée et un risque plus élevé, par rapport aux médicaments appartenant à la même classe thérapeutique¹⁴⁵. Ceci consolide l'idée que la place dans la stratégie thérapeutique est un élément prépondérant dans l'évaluation du SMR¹⁴⁶. Par ailleurs, la CT¹⁴⁷ précise que l'existence d'une alternative *d'alternatives* « ayant fait la preuve d'une efficacité plus fiable, plus importante ou dont les effets indésirables sont moins graves » aura un impact négatif sur le niveau de SMR.¹⁴⁸

Notre étude arrive à la même conclusion, le « rapport bénéfice risque » et « la place dans la stratégie thérapeutique » ont une place prépondérante dans l'évaluation du SMR. D'un point de vue scientifique il est facile à comprendre qu'un rapport bénéfice/risque mal établi conduise à un non-remboursement, mais pas un rapport bénéfice-risque inférieur à un CCP. Il arrive des situations où un recours à une alternative ou une dernière ligne doit pouvoir être envisagé, même si le risque est plus élevé. Pour pousser le raisonnement, on peut se demander comment des médicaments ayant un rapport bénéfice/risque faible ou mal établi

¹⁴⁵ HAS, *Médicaments de l'hypertension artérielle à base d'olmésartan : Pourquoi ne sont-ils plus remboursés ? Quelle conduite à tenir ?*, 2016.

¹⁴⁶ BOUVENOT (G.), « Les apports et les limites de la notion de service médical rendu », *Revue de Droit Sanitaire et Social*, n°3, 2011, p. 403-408.

¹⁴⁷ COMMISSION DE LA TRANSPARENCE, *Rapport d'activité*, 2012.

¹⁴⁸ Le Pen, C. (2018). Une (brève) histoire de la Commission de la transparence. *Revue française des affaires sociales*, 111-127. <https://doi.org/10.3917/rfas.183.0111>

parviennent malgré tout à obtenir une AMM, l'obtention de l'AMM représentant la première barrière de sécurité.

Un premier élément de réponse peut être apporté par les procédures de l'EMA. A la lumière de la crise covid-19, il est légitime de se questionner quant à la rapidité de l'obtention des AMM et de ses conditions. Le laboratoire peut émettre une demande de procédure particulière auprès de l'EMA, on en distingue trois différentes :

- AMM conditionnelle : l'AMM est octroyée sur des données cliniques non complètes, mais dont le bénéficiaire apparaît en l'état des données supérieur aux risques. Cette situation est habituellement réservée aux urgences de santé publique¹⁴⁹, pour des maladies graves et qui peuvent mettre en jeu le pronostic vital.
- Circonstances exceptionnelles : L'AMM est acceptée pour un dossier incomplet dont le demandeur est dans l'impossibilité de fournir les données nécessaires (maladie rare, raison éthique, collecte des données impossibles)
- Evaluation accélérée : Cette procédure réduit le temps d'évaluation à 150 jours. Cette demande doit être motivée d'un intérêt majeur de santé publique, notamment du point de vue de l'innovation thérapeutique.

Le tableau en annexe (annexe 3) représente toutes les spécialités étudiées, dans notre analyse, ayant un SMR faible, modéré ou insuffisant, ou un ASMR de niveau V. Uniquement deux spécialités ont bénéficié de conditions à l'obtention de l'AMM : le KANUMA et le SPINRAZA ont profité d'une procédure accélérée. Ces deux spécialités ont le statut de médicaments orphelins. Ils répondent à un besoin médical non couvert, même s'il est faible puisqu'ils sont destinés à traiter des maladies orphelines. Néanmoins, le tableau de l'EMA ne fait pas la distinction dans les sous-types de ces pathologies. On peut donc en conclure que la quasi-totalité des médicaments étudiés et leurs indications ne présentaient pas les critères nécessaires à une procédure particulière de l'EMA, aussi bien sur le plan de l'innovation pharmaceutique que du besoin de santé publique.

La même conclusion a été trouvée sur les déterminants du SMR par le Dr Soulier. Son travail portait sur l'analyse des médicaments ayant obtenu un SMR insuffisant entre 2013 et 2019 et des actions menées par les laboratoires suite à l'obtention de ce niveau de SMR. Parmi les 62 cas de SMR insuffisant en primo-inscription identifiés, elle avait conclu que les sous-critères du SMR « gravité de l'infection », « le caractère curatif, préventif ou symptomatique du médicament » étaient variables et ne semblaient pas être déterminants dans l'attribution du SMR. Elle avait trouvé que dans :

- 97% des cas il était attendu une absence d'impact de santé publique

¹⁴⁹ : Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 laying down Union procedures for the authorisation and supervision of medicinal products for human and veterinary use and establishing a European Medicines Agency (Text with EEA relevance)Text with EEA relevance

- 74% des cas le rapport efficacité/effets indésirables était considéré comme mal établi ou insuffisant
- 81 % des cas, le médicament n'avait pas de place dans la stratégie

De plus, elle avait identifié qu'au-delà des 5 déterminants du SMR précités, les évaluations d'un SMR insuffisant semblaient se baser sur la méthodologie des études, les populations étudiées, le choix du comparateur, et les résultats cliniques d'efficacité et de tolérance.

2.2. Caractéristiques des médicaments inscrits sur la liste en sus

L'étude menée Inna Gridchyna ¹⁵⁰ analyse les caractéristiques des médicaments inscrits sur la liste en sus et cherche à savoir s'ils sont réellement innovants et/ou coûteux. Les résultats montrent que la liste en sus comporte 25,5% de médicaments innovants et coûteux, 23,5% uniquement coûteux, 22,9% uniquement innovants, et 22,9% ni innovants ni coûteux. La définition du caractère innovant s'appuyait sur le niveau d'ASMR : les ASMR I, II et III, et représentait au moment de l'étude 48,4% des médicaments inscrits, contre 68% en 2008. Une autre de leur conclusion est qu'à l'époque le SMR n'était pas un critère assez discriminant pour l'inscription sur la liste en sus puisque trop de spécialités avaient été jugées « important ».

Dans ce cadre de notre étude, nous nous sommes intéressés aux couples spécialité-indication non-inscrits ou radiés de la liste en sus. On peut néanmoins souligner que parmi les couples spécialité-indication radiés ou non-inscrits :

- Seuls 17% (19 cas) ne remplissaient pas la condition de SMR permettant l'inscription sur la liste en sus ;
- 56% (64 cas) ne remplissaient pas la condition d'ASMR permettant l'inscription sur la liste en sus (critères 2021)

Malgré l'existence de facteurs de confusion liés à la radiation des formes sous cutanées d'anti TNF et apparentés (cf validité interne), il semble que l'ASMR soit un critère plus discriminant que le SMR pour l'inscription sur la liste en sus.

D'autres études se sont intéressées au profil de SMR et d'ASMR des médicaments ayant bénéficié d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU). Leurs résultats ne sont donc pas directement comparables aux nôtres, mais les résultats obtenus dans ces études posent la question de la continuité de prise en charge des médicaments ayant bénéficié d'une ATU et ne remplissant pas les conditions pour être inscrits sur une liste positive de médicaments remboursables, et pour les médicaments hospitaliers onéreux, sur la liste en sus. Notons que

¹⁵⁰ Inna Gridchyna, Marine Aulois-Griot, Catherine Maurain, Bernard Bégaud, How innovative are Pharmaceutical innovations? The case of medicines financed through add-on payments outside of the French DRG-based hospital payment system, Health Policy, Volume 104, Issue 1, 2012, Pages 69-75, ISSN 0168-8510, <https://doi.org/10.1016/j.healthpol.2011.11.007>

nous n'avons pas identifié dans notre base de données les couples spécialité-indication qui avaient fait l'objet d'une ATU ou d'un accès précoce / compassionnel en amont de leur AMM. L'étude réalisée par Corthier ¹⁵¹ s'est intéressée aux données d'évaluation des médicaments ayant bénéficié d'une autorisation temporaire d'utilisation entre 2012 et 2017. Il ne s'agit donc pas d'une analyse sur la liste en sus, mais cette étude mettait en évidence les éventuelles incohérences entre les décisions d'octroi d'ATU et d'inscription sur la liste en sus : sur la période étudiée, seuls 30% des médicaments ayant fait l'objet d'une ATU de cohorte sont éligibles à un financement en sus des prestations d'hospitalisation.

Deux exemples sont détaillés : le vedolizumab dans la maladie de Crohn en échec des autres traitements et l'ocrelizumab dans la sclérose en plaque primaire progressive. Dans ces deux cas, l'utilisation dans le cadre d'une ATU de cohorte, a été suivie par l'obtention de l'agrément aux collectivités mais sans inscription sur la liste en sus pour les raisons suivantes :

- le SMR était modéré, en raison d'un rapport efficacité/effets indésirables jugé « moyen » ;
- l'ASMR était de niveau V, malgré l'absence d'alternative thérapeutique, en raison de résultats très modestes démontrés versus placebo et, spécifiquement pour l'ocrelizumab, d'une incertitude sur la tolérance à long terme.

Nous retrouvons bien l'ocrelizumab dans notre étude pour la sclérose en plaque primaire progressive.

En revanche, le vedolizumab n'est pas ressorti. Il avait l'objet d'une prise en charge dérogatoire entre 2015 et 2017 dans les cas où « l'état clinique du patient l'autorise, afin de permettre une transition vers les alternatives désormais disponibles pour les patients actuellement traités par ENTYVIO et dont le traitement a été instauré avant le 11 janvier 2017 ». Puis il a finalement été inscrit sur la liste en sus. Cela s'explique par une réévaluation de la Commission de la transparence en 2017, le SMR est passé de « modéré » à « important » dans cette indication.

L'étude réalisée par Degrasat¹⁵² a analysé les molécules ayant bénéficié du dispositif des ATU depuis 2013. Ses conclusions sont les suivantes : 77% ont été jugées par la Haute autorité de santé (HAS) comme apportant un service médical rendu important, modéré dans 7% des cas, faible dans 2% et insuffisant dans 5% des cas. En termes d'évaluation comparative, la HAS a estimé que 2% des produits apportaient un progrès médical important, 26% modéré, 58% mineur, et 14% n'apportaient pas d'amélioration du service médical rendu par rapport aux stratégies existantes.

¹⁵¹ Corthier M, Mézerette B, Maillant L, Sales J, Planel M, Sam E. – « The french compassionate use of medicinal products program (2012-2017) : health technology assessment and pricing implications », *Value in Health*, 2018

¹⁵² A. Degrasat-Théas, P. Paubel, O. Parent de Curzon, C. Le Pen, M. Sinègre, « Temporary authorization for use: does the French patient access programme for unlicensed medicines impact market access after formal licensing? », *Pharmacoeconomics*, 2013, 31(4), p. 335-43..

Ces deux articles soulignent la problématique de continuité de prise en charge des patients traités par une ATU, pour un médicament innovant et coûteux, qui au terme d'une évaluation par la HAS, se retrouve dans des critères insuffisants de prise en charge en sus.

2.3. Préconisations concernant la gestion de la liste en sus

2.3.1. Assurance maladie, rapports « Charges et Produits

Le rapport « charges et produits »¹⁵³ de l'Assurance maladie est remis chaque année au gouvernement, il contient une analyse et des propositions concrètes pour améliorer la qualité du système de santé et maîtriser les dépenses.

Dans le rapport du 7 juillet 2011 qui contient les propositions pour l'année 2012¹⁵⁴, l'Assurance maladie informe d'une forte augmentation des médicaments hors GHS depuis 2009 (+6,4%). Les médicaments en sus du GHS représentaient une dépense d'environ 2 milliards d'euros, la moitié de ces dépenses appartenaient à 12 médicaments.

Dans celui du 1 septembre 2015, pour l'année 2016¹⁵⁵, (7) l'Assurance maladie émet plusieurs propositions pour maîtriser la sécurité d'utilisation et des dépenses de ces médicaments innovants en plein essor :

- « Proposition 13 : Créer un dispositif de veille mutualisé afin de mieux anticiper les médicaments innovants qui sont susceptibles d'arriver sur le marché à court et moyen termes
- Proposition 14 : Veiller à l'efficacité de la prescription pour les médicaments particulièrement coûteux en actualisant de manière réactive les recommandations et les prix en fonction des populations traitées » et notamment de se fier au rapport bénéfice/risque établi par les avis HAS
- Proposition 15 : Renforcer le contrôle des prescriptions effectuées dans le cadre de dispositifs dérogatoires du droit commun (ATU, post-ATU, RTU) afin de faire respecter tant les règles d'encadrement de la prescription que la fourniture de données pour participer à l'évaluation
- Proposition 16 : Évoluer vers un remboursement ex post de la différence entre le prix ATU / post-ATU et le prix réel (au lieu du prix facial) »

La proposition 17 concerne la gestion de la liste en sus par indication thérapeutique. L'existence de la liste en sus en elle-même a permis la radiation de plusieurs spécialités qui n'avaient plus vocation à y figurer. Des médicaments y ont été inscrits pour une indication très innovante et continuent d'y figurer pour toutes ses autres indications. Or la dépense de

¹⁵³ Assurance maladie, Rapport Charges et produits, 12 juillet 2022. Disponible sur le site

¹⁵⁴ Assurance maladie, Améliorer la qualité du système de santé et maîtriser les dépenses : les propositions de l'Assurance Maladie pour 2012, 7 juillet 2011. Disponible sur le site.

¹⁵⁵ Assurance maladie, Améliorer la qualité du système de santé et maîtriser les dépenses : les propositions de l'Assurance Maladie pour 2016, 01 septembre 2015. Disponible sur le site

l'Assurance maladie des ASMR IV et V des médicaments présents sur la liste en sus est estimée à 450 millions d'euros.

Le récapitulatif des économies attendues des actions de l'Assurance maladie en 2019¹⁵⁶ prévoit 100 millions d'économie pour la seule gestion de la liste en sus.

Le rapport de proposition pour l'année 2021¹⁵⁷ fait un focus sur les traitements de l'hémophilie A e B. Les médicaments de la liste en sus sont la dépense majoritaire des patients hémophiliques en hospitalisation (62% - 38.2 millions d'euros). L'arrivée sur le marché de nouvelles thérapeutiques innovantes, notamment dans l'hémophilie, a relancé la question de la soutenabilité financière des dépenses de santé.

A ce titre, une adaptation du système de paiement et des mécanismes de régulations des marchés est nécessaire pour endiguer l'arrivée des médicaments extrêmement onéreux, comme les thérapies géniques :

- Dans un premier temps, le système de remises conventionnelles négocié entre le CEPS et le laboratoire peut conduire à un prix net plus bas que le prix facial.
- Des nouveaux modèles de paiement ont été imaginés afin de limiter le coût pour le payeur. Les modèles de paiement aux résultats ou de paiement à la performance offrent un taux de remise déterminé en cas d'échec du traitement ou de non atteinte des résultats à une échéance préalablement définie.
- Il est également possible d'étaler les paiements sur plusieurs années, et de coupler celui-ci à un contrat de performance. Le laboratoire est payé chaque année à un pourcentage du prix total en fonction des résultats annuels obtenus. Ce modèle permet de lisser l'impact budgétaire et de partager les incertitudes sur l'efficacité et la tolérance.

Ces nouveaux modèles de paiement pourraient permettre à terme de traiter tous les patients, peu importe leur stade ou leur gravité. A l'heure actuelle, des vagues de priorisation sont effectuées pour ces nouveaux médicaments selon des critères de sévérité.

Dans le rapport pour l'année 2022¹⁵⁸, l'Assurance maladie propose des actions indépendantes en termes de gestion de dépenses. La part sur les produits de santé est évaluée à 490 millions d'économie. On retrouve notamment des actions sur les traitements médicamenteux de la polyarthrite rhumatoïde (15 millions), sur les médicaments onéreux (25 millions), sur le dispositif d'intéressement en ville des biosimilaires (42 millions) et de leur dispensation en officine (10 millions).

¹⁵⁶ Assurance maladie, Améliorer la qualité du système de santé et maîtriser les dépenses : les propositions de l'Assurance Maladie pour 2019, 01 septembre 2018. Disponible sur le site

¹⁵⁷ Assurance maladie, Améliorer la qualité du système de santé et maîtriser les dépenses : les propositions de l'Assurance Maladie pour 2021, 01 septembre 2020. Disponible sur le site

¹⁵⁸ Assurance maladie, Améliorer la qualité du système de santé et maîtriser les dépenses : les propositions de l'Assurance Maladie pour 2022, 02 juillet 2021. Disponible sur le site

En 2018, 959 millions d'euros ont été remboursés par l'Assurance maladie pour la prise en charge des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. La moitié de ce montant concerne les médicaments, dont les anti-TNF sont la classe majoritaire en termes de coût, avec l'étanercept et l'adalimumab. Il existe une proportion non négligeable de patients (17%) qui ont été instaurés directement en 2^{ème} ligne, donc hors recommandations. Or, comme nous l'avons vu précédemment, le SMR des anti-TNF chez les patients naïfs de méthotrexate est insuffisant, et donc non pris en charge en sus.

Les biosimilaires sont inscrits sur la liste en sus, ou radiés au même titre que leur princeps. L'Assurance maladie souhaite promouvoir leurs prescriptions, cela permettrait de faire diminuer le coût de ces traitements de 30%

2.3.2. Rapports de l'Assemblée nationale et du Sénat

Le rapport de l'assemblée nationale n°4275¹⁵⁹ enregistré à la présidence de l'Assemblée nationale le 23 juin 2021 suggère un changement des critères de la liste en sus. Le but est de garantir la pérennité de notre système de santé et de l'accessibilité aux médicaments innovants, via une meilleure gestion de la dépense de médicaments. Pour certains acteurs auditionnés, le décret du 24 mars 2016¹⁶⁰ a accentué l'inégalité dans l'accès aux soins de médicaments innovants. Il a eu pour conséquences de radier de la liste en sus la grande majorité des ASMR IV ou V. Le Conseil économique, social et environnemental a demandé à ce que l'impact du décret de 2016 soit vérifié. La HAS a suggéré que tous les médicaments ASMR IV puissent être éligibles à une inscription sur la liste en sus, à condition :

- qu'une négociation tarifaire soit mise en place pour les médicaments ASMR IV
- que la prise en charge soit conditionnée à une collecte de données d'usage en vie réelle,
- que l'inscription prévoit une date d'échéance systématique avec une réévaluation par la HAS. Le caractère indispensable dans la stratégie thérapeutique deviendrait alors l'un des critères de maintien sur la liste en sus
- que la sortie des médicaments de la liste en sus soit anticipée et accélérée dès lors que des génériques ou biosimilaires sont disponibles.

Le rapport du Sénat n°569 par M. Daudigny¹⁶¹, pose la question de la soutenabilité de notre système de santé face à des médicaments innovants de plus en plus coûteux. A titre d'exemple, en 2016, les médicaments de la liste en sus ont représenté 3 milliards d'euros de dépenses, alors que l'ensemble des médicaments intra-GHS ont représenté 1,8 milliard d'euros. L'inscription par indication a été créée, en 2014 afin de limiter l'impact de la liste en sus. Le rapport souligne que seulement 31 radiations ont eu lieu entre la publication du décret

¹⁵⁹ Dharréville. Rapport d'information de l'assemblée nationale n°4275

¹⁶⁰ Décret n° 2016-349 du 24 mars 2016 relatif à la procédure et aux conditions d'inscription des spécialités pharmaceutiques sur la liste mentionnée à l'article L. 162-22-7 du code de la sécurité sociale.

¹⁶¹ Sénat, Rapport d'information n°569, Daudigny, 13 juin 2018

du 24 mars 2016 à fin janvier 2018, alors que 81 inscriptions ont été accordées en 2017. On note également que 6 médicaments y sont inscrits depuis plus de 10 ans. Ainsi l'inscription par indication présente certaines limites :

- la difficulté des radiations partielles, en raison de l'impossibilité de financer un même médicament par des modes différents
- l'absence jusqu'à récemment d'outils de codage permettant de suivre les prescriptions par indications.

D'autre part, les critères d'inscription et de radiations sont contestés, jugés trop éloignés de la réalité de la science et des besoins des malades. Le critère qui posait le plus de question était celui basé sur l'évaluation de l'ASMR, qui depuis a été assoupli par le décret n°2021-1614. L'élargissement de la liste en sus à plus d'indications implique une responsabilisation des prescripteurs. Il a été relevé que la liste en sus a introduit un biais, son mode de financement en sus peut inciter un médecin à le prescrire, plutôt qu'un médicament dont le bénéfice serait similaire en intra-GHS. Cet enjeu rejoint donc celui de la pertinence des soins.

3. En pratique

3.1. Utilisation pratique du référentiel par les établissements de santé

Les référentiels des établissements de santé sont tenus à jour en fonction des publications du journal officiel et de la mise des codes indications sur le fichier du ministère. Ces derniers sont intégrés dans le logiciel d'aide à la prescription, quand le logiciel le permet. Les indications deviennent au fil des ans de plus en plus complexes, et donc leur intégration dans les logiciels d'aide à la prescription aussi. Cette complexité peut donc être à l'origine d'erreur de codage des indications.

Il peut arriver, en raison d'une multiplicité d'indications pour une même spécialité, qu'un prescripteur se trompe involontairement lors du codage de l'indication d'un médicament hors GHS.

A cela s'ajoute une lassitude sur les exigences « administratives » croissantes qui pèsent sur les professionnels de santé.

3.2. Conséquence de la non-prise en charge en sus

La non-prise en charge en sus, implique donc pour un médicament qu'il doit être inclus dans le GHS pour être remboursé. Cela est à l'origine de disparités entre les établissements de santé, mais également entre les patients eux-mêmes, sur l'accès aux soins. Une non-prise en charge en sus est responsable de ruptures d'équité dans le temps, et l'espace ¹⁶²

¹⁶² B. JUILLARD-CONDAT, F. TABOULET « Quelle garantie d'accès aux médicaments innovants et onéreux à l'hôpital ? »

Comme vu précédemment, l'absence de prise en charge peut entraîner une rupture de traitement entre le passage d'une ATU avec des critères d'octrois et une prise en charge, à une AMM non prise en charge. Cette discontinuité de traitement pose problème pour les traitements chroniques des patients initiés en ATU. Afin de limiter une rupture de traitement, des dispositifs dérogatoires existent pour les patients dont l'indication de l'ATU n'a pas été prise en charge en sus. Il n'est pas encore assuré que ceux-ci soient systématiques à une non-prise en charge en sus.

Des disparités commencent à apparaître entre les établissements en matière de mise à disposition des médicaments innovants et coûteux. C'est déjà le cas des Car-T Cells, actuellement financés en sus, et dont l'utilisation est réservée aux centres habilités. La loi sur le financement de la sécurité sociale pour 2019 prévoit que l'« utilisation de médicaments nécessitant un encadrement spécifique pour des raisons de santé publique ou susceptibles d'entraîner des dépenses injustifiées peut être soumise à des règles relatives : à la formation et la qualification des professionnels pouvant les prescrire ou les mettre en œuvre conformément au code de déontologie médicale ; aux conditions techniques de leur réalisation. »¹⁶³

Cette inégalité spatiale dépend également des capacités des régions et des établissements à financer des médicaments agréés aux collectivités mais non pris en charge en sus. En effet ces médicaments sont de par leur agrément aux collectivités utilisables, mais le financement reste à la charge de l'établissement. Certaines ARS ont pu compenser par des financements exceptionnels les dépenses des médicaments non pris en charge en sus. La majorité de nos structures de santé, en déficit, ne sera pas en mesure de fournir ces médicaments innovants. Les inégalités géographiques sont à prévoir, avec des dépenses de la liste en sus toujours plus grandes, majorant ainsi l'hétérogénéité entre hôpitaux.

¹⁶³ Article L1151-1 code de la santé publique

Conclusion

Avec une dépense annuelle approchant les 4 milliards d'euros, la catégorie des médicaments financés en sus des prestations d'hospitalisation représente depuis 2005 le principal facteur de croissance des dépenses de médicaments à l'hôpital.

La régulation de ces dépenses constitue donc un enjeu majeur depuis plus de 15 ans, autour de plusieurs axes :

- le périmètre de la liste n'est plus défini depuis 2014 en termes de spécialités pharmaceutiques, mais de couples spécialités-indications ;
- les critères d'inscription sur la liste n'ont été formalisés par un décret qu'à partir de 2016, puis révisés en 2021 ;
- la fixation et la révision des tarifs de responsabilité, dont les règles sont régulièrement affinées par le CEPS ;
- le recueil de données relatives à l'utilisation des médicaments hors GHS, avec la transmission obligatoire de l'indication depuis 2019 ;
- et enfin la contractualisation avec les établissements de santé, mise en place en 2005 et profondément modifiée en 2017, dont l'objectif est de garantir la pertinence de l'utilisation de ces médicaments.

Notre étude s'est focalisée sur l'un de ces mécanismes de régulation, au travers de l'analyse des motifs de non inscription / radiation d'indications sur la liste en sus.

Il ressort de cette analyse, que les spécialités radiées l'ont été essentiellement pour des raisons techniques irréfutables : arrêt de commercialisation, AMM abrogée, administration majoritairement en ville notamment de formes sous cutanées. Les cas de non-inscriptions posent plus de questions. Ils s'appuient sur deux critères évalués par la Commission de la transparence : le SMR et l'ASMR. Concernant le SMR, l'analyse des avis de transparence montre que c'est principalement une place mal définie dans la stratégie thérapeutique et un rapport efficacité/effets indésirables mal établi ou faible qui expliquent les non inscriptions. Concernant l'ASMR, une absence de comparaison à un CCP lorsqu'il existe équivaut pratiquement systématiquement à une absence d'ASMR. Un laboratoire, souhaitant commercialiser un médicament pour lequel il existe des alternatives a tout intérêt à réaliser une étude de non infériorité versus un CCP, en complément de l'étude versus placebo nécessaire pour obtenir l'AMM.

L'élargissement des critères d'inscriptions sur la liste en sus aux médicaments d'ASMR IV à compter de 2021 devrait conduire à un élargissement modéré de cette liste.

L'expérimentation « article 51 » en cours devrait faire émerger de nouvelles pistes de régulation afin de permettre le maintien d'un accès équitable de tous les patients à l'innovation tout en garantissant l'efficacité de la dépense associée

Annexes

Annexe 1 : Récapitulatif des spécialités non prises en charge en sus, avec les classe indication 1 et 2 du référentiel LES

Classe indication 1	DCI	Spécialité	Classe indication 2	Nombre de Spécialité
Anti-infectieux	Caspofungine	CANCIDAS	Infection fongique	3
Anti-infectieux	Fidaxomicine	DIFICLIR	Infection bactérienne	1
Anti-infectieux	Posaconazole	NOXAFIL	Infection fongique	4
Anti-infectieux	Voriconazole	VFEND INJECTABLE	Infection fongique	5
Cardiologie	Dexrazoxane	CYRDANAX	Autre	1
Diabétologie	Insuline humaine	INSUMAN INFUSAT	Diabète	1
Facteur de coagulation	facteur von Willebrand (FVW) + facteur VIII de coagulation humain (FVIII)	EQWILATE	Hémophilie congénitale	1
Hémophilie congénitale	Eptacog alfa active	NOVOSEVEN	Autre	1
Hémophilie congénitale	Eptacog alfa active	NOVOSEVEN	Déficit congénital en facteurs de coagulation	1
Hémophilie congénitale	Eptacog alfa active	NOVOSEVEN	Hémophilie acquise	1
Hémophilie congénitale	Eptacog alfa active	NOVOSEVEN	Hémophilie congénitale	2
Hémophilie congénitale	Moroctocog alfa	REFACTO AF	Facteur de coagulation	1
Hémophilie congénitale	Octocog alfa	HELIXATE NEXGEN	Hémophilie congénitale	1
Hémophilie congénitale	Octocog alfa	KOVALTRY	Hémophilie congénitale	1
Hémophilie congénitale	Octocog alpha	ADVATE	Hémophilie congénitale	1
Immunologie	Abatacept	ORENCIA	Arthrite juvénile	3
Immunologie	Abatacept	ORENCIA	Polyarthrite Rhumatoïde	2
Immunologie	Adalimumab	HUMIRA	Arthrite juvénile	2
Immunologie	Adalimumab	HUMIRA	Hidrosadénite suppurée	1
Immunologie	Adalimumab	HUMIRA	Maladie de Crohn	2
Immunologie	Adalimumab	HUMIRA	Polyarthrite Rhumatoïde	2

Immunologie	Adalimumab	HUMIRA	Psoriasis	2
Immunologie	Adalimumab	HUMIRA	Rectocolite Hémorragique	1
Immunologie	Adalimumab	HUMIRA	Rhumatisme psoriasique	1
Immunologie	Adalimumab	HUMIRA	Spondylarthrite Ankylosante	1
Immunologie	Adalimumab	HUMIRA	Spondylarthrite Axiale	1
Immunologie	Adalimumab	HUMIRA	Uvéite	1
Immunologie	Alpha-1 antitrypsine humaine	ALFALASTIN	Déficit immunitaire primitif	1
Immunologie	Certolizumab	CIMZIA	Polyarthrite Rhumatoïde	1
Immunologie	Certolizumab	CIMZIA	Psoriasis	1
Immunologie	Certolizumab	CIMZIA	Rhumatisme psoriasique	1
Immunologie	Certolizumab	CIMZIA	Spondylarthrite Ankylosante	1
Immunologie	Certolizumab	CIMZIA	Spondylarthrite Axiale	1
Immunologie	Etanercept	ENBREL	Arthrite juvénile	5
Immunologie	Etanercept	ENBREL	Polyarthrite Rhumatoïde	3
Immunologie	Etanercept	ENBREL	Psoriasis	2
Immunologie	Etanercept	ENBREL	Rhumatisme psoriasique	1
Immunologie	Etanercept	ENBREL	Spondylarthrite Ankylosante	1
Immunologie	Etanercept	ENBREL	Spondylarthrite Axiale	1
Immunologie	Golimumab	SIMPONI	Polyarthrite Rhumatoïde	2
Immunologie	Golimumab	SIMPONI	Rectocolite Hémorragique	1
Immunologie	Golimumab	SIMPONI	Rhumatisme psoriasique	1
Immunologie	Golimumab	SIMPONI	Spondylarthrite Ankylosante	1
Immunologie	Golimumab	SIMPONI	Spondylarthrite Axiale	1
Immunologie	Guselkumab	TREMFYA	Psoriasis	1
Immunologie	Immunoglobuline antithymocyte	THYMOGLOBULINE	Autre	1
Immunologie	Immunoglobuline antithymocyte	THYMOGLOBULINE	Greffe	2
Immunologie	Immunoglobuline antithymocyte	THYMOGLOBULINE	Greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH)	1

Immunologie	Immunoglobuline humaine normale	CUTAQUIG	Déficit immunitaire primitif	1
Immunologie	Immunoglobuline humaine normale	CUTAQUIG	Leucémie lymphoïde chronique	1
Immunologie	Immunoglobuline humaine normale	CUTAQUIG	Myélome multiple	1
Immunologie	Immunoglobuline humaine normale	GAMMAGARD	Déficit immunitaire primitif	1
Immunologie	Immunoglobuline humaine normale	GAMMAGARD	Déficit immunitaire secondaire	3
Immunologie	Immunoglobuline humaine normale	GAMMAGARD	Maladie de Kawasaki	1
Immunologie	Immunoglobuline humaine normale	GAMMAGARD	Purpura thrombopénique idiopathique	1
Immunologie	Immunoglobuline humaine normale	GAMMAGARD	Syndrome de Guillain et Barré	1
Immunologie	Immunoglobuline humaine normale	GAMMAGARD	VIH congénital	1
Immunologie	Immunoglobuline humaine normale	HYQVIA	Déficit immunitaire primitif	1
Immunologie	Immunoglobuline humaine normale	HYQVIA	Greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH)	1
Immunologie	Immunoglobuline humaine normale	KIOVIG	Déficit immunitaire secondaire	1
Immunologie	Immunoglobuline humaine normale	TEGELINE	Myasthénie	1
Immunologie	Immunoglobuline humaine normale (plasmatique)	GAMMANORM	Déficit immunitaire primitif	1
Immunologie	Immunoglobuline humaine normale (plasmatique)	GAMMANORM	Déficit immunitaire secondaire	2
Immunologie	Immunoglobuline humaine normale (plasmatique)	GAMMANORM	Greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH)	1
Immunologie	Infliximab	REMICADE	Polyarthrite Rhumatoïde	1

Immunologie	Infliximab	REMSIMA	Polyarthrite Rhumatoïde	1
Immunologie	Secukinumab	COSENTYX	Psoriasis	1
Immunologie	Secukinumab	COSENTYX	Rhumatisme psoriasique	1
Immunologie	Secukinumab	COSENTYX	Spondylarthrite Ankylosante	1
Immunologie	Tocilizumab	ROACTEMRA	Artérite à cellules géantes	1
Immunologie	Tocilizumab	ROACTEMRA	Arthrite juvénile	2
Immunologie	Tocilizumab	ROACTEMRA	Polyarthrite Rhumatoïde	1
Immunologie	Tocilizumab	ROACTEMRA	Syndrome de relargage de cytokines	1
Immunologie	Ustekinumab	STELARA	Maladie de Crohn	2
Immunologie	Ustekinumab	STELARA	Psoriasis	3
Immunologie	Ustekinumab	STELARA	Rectocolite Hémorragique	1
Immunologie	Ustekinumab	STELARA	Rhumatisme psoriasique	1
Maladie rare	Agalsidase alfa	REPLAGAL	Maladie de Fabry	1
Maladie rare	Nusinersen	SPINRAZA	Maladie rare	1
Maladie rare	Sebelipase alfa	KANUMA	Déficit en LAL	1
Neurologie	Ocrelizumab	OCREVUS	Sclérose en plaques	1

Annexe 2 : Caractéristiques des SMR important et ASMR V

SPECIALITE	Indication	comparaison versus CCP	non infériorité	conclusive	Intérêt de santé publique	Justification JO
ADVATE	Traitement et prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII).	non	non	oui	Absence	Arrêt de commercialisation
CIMZIA	En association au méthotrexate (MTX), traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) active, modérée à sévère, de l'adulte, lorsque la réponse aux traitements de fond (DMARDs), y compris le MTX, est inadéquate. Cimzia peut être administré en monothérapie en cas d'intolérance au MTX ou lorsque la poursuite du traitement par le MTX est inadaptée.	non	oui	oui	Absence	Non réalisé majoritairement au cours d'une hospitalisation
CIMZIA	En association au méthotrexate (MTX), traitement du rhumatisme psoriasique actif de l'adulte, lorsque la réponse aux traitements de fond (DMARDs) est inadéquate. Peut être administré en monothérapie en cas d'intolérance au méthotrexate ou lorsque la poursuite du traitement par le méthotrexate est inadaptée.	non	non	oui	Absence	Non réalisé majoritairement au cours d'une hospitalisation
CIMZIA	Le traitement du psoriasis en plaques de l'adulte, chez les patients ayant un psoriasis en plaques chronique sévère, défini par :-un échec (réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie-et une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial important.	oui	non	oui	Absence	Non réalisé majoritairement au cours d'une hospitalisation
CIMZIA	Traitement de la spondyloarthrite ankylosante active sévère de l'adulte en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)	non	non	oui	Absence	Non réalisé majoritairement au cours d'une hospitalisation
CIMZIA	Traitement de la spondyloarthrite axiale active sévère de l'adulte sans signes radiographiques de SA, mais avec des signes objectifs d'inflammation à l'imagerie par résonance magnétique (IRM) et/ou un taux élevé de protéine C réactive (CRP), en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance aux AINS	non	non	oui	Absence	Non réalisé majoritairement au cours d'une hospitalisation
COSENTYX	Traitement de la spondylarthrite ankylosante active chez l'adulte en cas de réponse inadéquate au traitement conventionnel.	non	non	oui	Absence	Non réalisé majoritairement au cours d'une hospitalisation
CUTAQUIG	Traitement de substitution chez les adultes, les enfants et les adolescents (0-18 ans) atteints de déficit immunitaire primitif avec production défailante d'anticorps	non	non	oui	Absence	Erreur fichier LES
CUTAQUIG	Traitement de substitution chez les adultes, les enfants et les adolescents (0-18 ans) atteints de hypogammaglobulinémie et infections bactériennes récurrentes chez les patients atteints de leucémie lymphoïde chronique (LLC) chez qui la prophylaxie antibiotique a échoué ou est contreindiquée	non	non	oui	Absence	Erreur fichier LES
CUTAQUIG	Traitement de substitution chez les adultes, les enfants et les adolescents (0-18 ans) atteints de hypogammaglobulinémie et infections bactériennes récurrentes chez les patients atteints de myélome multiple (MM)	non	non	oui	Absence	Erreur fichier LES

CYRDANAX	Prévention de la cardiotoxicité chronique cumulative causée par l'administration de doxorubicine ou d'épirubicine chez des patients adultes atteints d'un cancer du sein avancé et/ou métastatique ayant déjà reçu une dose cumulée antérieure de 300 mg/m ² de doxorubicine ou de 540 mg/m ² d'épirubicine, lorsqu'un autre traitement par une anthracycline est nécessaire.	non	non	oui	Non précisé	Arrêt de commercialisation
ENBREL	Traitement de la spondyloarthrite axiale non radiographique sévère de l'adulte avec des signes objectifs d'inflammation, se traduisant par un taux élevé de protéine C réactive (CRP) et/ou des signes visibles à l'imagerie par résonance magnétique (IRM), en cas de réponse inadéquate aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).	non	non	oui	Absence	Non réalisé majoritairement au cours d'une hospitalisation
GAMMANORM	Traitement de substitution chez les adultes, les enfants et les adolescents (0 à 18 ans) atteints de hypogammaglobulinémie chez des patients en pré et post transplantation de cellules souches hématopoïétiques allogéniques (GCSH).	non	non	non	Absence	Autorisation de mise sur le marché abrogées ou archivées
HELIXATE NEXGEN	Traitement et prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients présentant une hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII). Cette préparation ne contient pas de facteur von Willebrand et ne doit donc pas être utilisée dans le traitement de la maladie de Willebrand.	non	non	non	Non précisé	Arrêt de commercialisation
HUMIRA	En association au méthotrexate: traitement de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire évolutive chez l'enfant et l'adolescent de 2 à 17 ans en cas de réponse insuffisante à un ou plusieurs traitements de fond. ADALIMUMAB peut être administré en monothérapie en cas d'intolérance au méthotrexate ou lorsque la poursuite du traitement par le méthotrexate est inadaptée. ADALIMUMAB n'a pas été étudié chez l'enfant de moins de 2 ans.	non	non	oui	Absence	Non réalisé majoritairement au cours d'une hospitalisation
HUMIRA	Traitement de l'arthrite active liée à l'enthésite chez les patients à partir de 6 ans en cas de réponse insuffisante ou d'intolérance au traitement conventionnel	non	non	oui	Absence	Inscription plus restreinte que l'AMM
HUMIRA	Traitement de la maladie de Crohn active, modérée à sévère, chez les patients adultes qui n'ont pas répondu malgré un traitement approprié et bien conduit par un corticoïde et/ou un immunosuppresseur, ou chez lesquels ce traitement est contre-indiqué ou mal toléré.	non	non	oui	Absence	Non réalisé majoritairement au cours d'une hospitalisation
HUMIRA	Traitement de la maladie de Crohn active, sévère, chez les enfants et les adolescents âgés de 6 à 17 ans, qui n'ont pas répondu à un traitement conventionnel comprenant un corticoïde, un immunomodulateur et un traitement nutritionnel de première intention, ou chez lesquels ces traitements sont mal tolérés ou contre-indiqués	non	non	non	Absence	Non réalisé majoritairement au cours d'une hospitalisation
HUMIRA	Traitement de la rectocolite hémorragique active, modérée à sévère chez les patients adultes qui n'ont pas répondu de manière adéquate à un traitement conventionnel comprenant les corticoïdes et l'azathioprine ou la 6-mercaptopurine, ou chez lesquels ce traitement est mal toléré ou contre-indiqué.	non	non	oui	Non évaluable	Non réalisé majoritairement au cours d'une hospitalisation
HUMIRA	Traitement du psoriasis en plaques chronique sévère chez les enfants à partir de 4 ans et les adolescents défini par:– un échec (réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques	non	non	non	Absence	Non réalisé majoritairement

	non biologiques et la photothérapie, – et une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial important.					au cours d'une hospitalisation
HUMIRA	Traitement du psoriasis en plaques chronique sévère de l'adulte, défini par : – un échec (réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie – et une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial important.	oui	oui	oui	Absence	Non réalisé majoritairement au cours d'une hospitalisation
INSUMAN INFUSAT	Diabète sucré nécessitant un traitement à l'insuline	non	non	non	Non précisé	Inscription plus restreinte que l'AMM
KIOVIG	Traitement substitutif chez les adultes et les enfants et adolescents (0 à 18 ans) : Déficits immunitaires secondaires (DIS) chez les patients souffrant d'infections sévères ou récurrentes, sous traitement antibiotique inefficace et présentant soit un déficit avéré en anticorps spécifiques (DAAS)*, soit un taux d'IgG < 4 g/l.	non	non	oui	Absence	Erreur fichier LES
KOVALTRY	Traitement et prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients présentant une hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII). KOVALTRY peut être administré à tous les groupes d'âge.	non	non	oui	Absence	Non précisé
NOVOSEVEN	Traitement des épisodes hémorragiques et dans la prévention des hémorragies survenant lors d'interventions chirurgicales ou de procédures invasives pour les groupes de patients suivants : chez les patients ayant un déficit congénital en FVII	non	non	oui	Absence	Arrêt de commercialisation
NOXAFIL	Le traitement des infections fongiques suivantes chez l'adulte: Fusariose chez les patients réfractaires à l'amphotéricine B ou chez les patients intolérants à l'amphotéricine B. Le caractère réfractaire est défini par la progression de l'infection ou l'absence d'amélioration après un minimum de 7 jours de traitement par un antifongique efficace aux doses thérapeutiques.	non	non	non	Absence	Inscription plus restreinte que l'AMM
NOXAFIL	Le traitement des infections fongiques suivantes chez l'adulte: Aspergillose invasive chez les patients réfractaires à l'amphotéricine B ou à l'itraconazole ou chez les patients intolérants à ces médicaments. Le caractère réfractaire est défini par la progression de l'infection ou l'absence d'amélioration après un minimum de 7 jours de traitement par un antifongique efficace aux doses thérapeutiques.	non	non	non	Absence	Inscription plus restreinte que l'AMM
NOXAFIL	Le traitement des infections fongiques suivantes chez l'adulte: Chromoblastomycose et mycétome chez les patients réfractaires à l'itraconazole ou chez les patients intolérants à l'itraconazole. Le caractère réfractaire est défini par la progression de l'infection ou l'absence d'amélioration après un minimum de 7 jours de traitement par un antifongique efficace aux doses thérapeutiques.	non	non	non	Absence	Inscription plus restreinte que l'AMM
NOXAFIL	Le traitement des infections fongiques suivantes chez l'adulte: Coccidioïdomycose chez les patients réfractaires à l'amphotéricine B, à l'itraconazole ou au fluconazole ou chez les patients intolérants à ces médicaments. Le caractère réfractaire est défini par la progression de l'infection ou l'absence d'amélioration après un minimum de 7 jours de traitement par un antifongique efficace aux doses thérapeutiques.	non	non	non	Absence	Inscription plus restreinte que l'AMM
ORENCIA	En association avec le méthotrexate dans le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire (AJIp) active modérée à sévère chez les patients	non	non	non	Absence	Non réalisé majoritairement

	pédiatriques âgés de 6 ans et plus ayant présenté une réponse inadéquate à un traitement antérieur par DMARD. ORENCIA peut être administré en monothérapie en cas d'intolérance au méthotrexate ou si le traitement par méthotrexate est inadapté.					au cours d'une hospitalisation
ORENCIA	En association avec le méthotrexate, dans le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire (AJI) active modérée à sévère chez les patients pédiatriques âgés de 6 ans et plus ayant eu une réponse insuffisante à d'autres DMARDs incluant au moins un anti-TNF.	non	non	non	Absence	Non réalisé majoritairement au cours d'une hospitalisation
ORENCIA	En association avec le méthotrexate, dans le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire (AJIp) active modérée à sévère chez les patients pédiatriques âgés de 2 ans et plus ayant présenté une réponse inadéquate à un traitement antérieur par DMARD. ORENCIA peut être administré en monothérapie en cas d'intolérance au méthotrexate ou si le traitement par méthotrexate est inadapté.	non	non	non	Absence	Non réalisé majoritairement au cours d'une hospitalisation
ORENCIA	En association avec le méthotrexate, dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) active modérée à sévère chez les patients adultes ayant eu une réponse inadéquate à un traitement antérieur par un ou plusieurs traitements de fond (DMARDs) incluant le méthotrexate (MTX) ou un inhibiteur du facteur de nécrose tumorale (TNF). Une réduction de la progression des dommages structuraux et une amélioration des capacités fonctionnelles ont été démontrées lors du traitement associant l'abatacept au MTX.	non	oui	oui	Absence	Non réalisé majoritairement au cours d'une hospitalisation
REFACTO AF	Traitement et prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII). ReFacto AF peut être utilisé chez l'adulte et chez l'enfant de tout âge, y compris chez le nouveau-né. ReFacto AF ne contient pas de facteur von Willebrand, et n'est donc pas indiqué chez les sujets atteints de la maladie de von Willebrand	non	non	oui	Non retrouvé	Pas de JO retrouvé
REMSIMA	En association avec le méthotrexate, indiqué pour la réduction des signes et symptômes mais aussi l'amélioration des capacités fonctionnelles chez les patients adultes ayant une polyarthrite rhumatoïde active lorsque la réponse aux traitements de fond antirhumatismaux (DMARDs), dont le méthotrexate, a été inappropriée.	oui	oui	oui	Absence	Non réalisé majoritairement au cours d'une hospitalisation
ROACTEMRA	En association au méthotrexate (MTX) dans le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire (AJIp : facteur rhumatoïde positif ou négatif et oligoarthritis étendue) chez les patients âgés de 2 ans et plus, qui ont présenté une réponse inadéquate à un précédent traitement 3 par MTX. RoActemra peut être utilisé en monothérapie en cas d'intolérance au MTX, ou lorsque la poursuite du traitement par MTX est inadaptée.	non	non	oui	Absence	Non réalisé majoritairement au cours d'une hospitalisation
ROACTEMRA	En association au méthotrexate (MTX), dans le traitement de la PR active, modérée à sévère, chez les patients adultes qui ont présenté soit une réponse inadéquate, soit une intolérance à un précédent traitement par un ou plusieurs traitements de fond (DMARDs) ou par un ou plusieurs antagonistes du facteur de nécrose tumorale (antiTNF). Chez ces patients, ROACTEMRA peut être utilisé en	oui	oui	oui	Absence	Non réalisé majoritairement au cours d'une hospitalisation

	monothérapie en cas d'intolérance au MTX, ou lorsque la poursuite du traitement par MTX est inadaptée.					
ROACTEMRA	Le traitement des patients adultes atteints d'artérite à cellules géantes (ACG).	non	non	oui	Absence	Inscription plus restreinte que l'AMM
ROACTEMRA	Traitement de l'arthrite juvénile idiopathique systémique (AJIs) active chez les patients âgés de 2 ans et plus, qui ont présenté une réponse inadéquate à un précédent traitement par AINS et corticoïdes systémiques. RoActemra peut être utilisé en monothérapie (en cas d'intolérance au MTX ou lorsque le traitement par MTX est inadapté) ou en association au MTX.	non	non	oui	Absence	Non réalisé majoritairement au cours d'une hospitalisation
ROACTEMRA	Traitement du syndrome de relargage de cytokines (SRC) sévère ou menaçant le pronostic vital induit par les traitements par lymphocytes T à récepteur antigénique chimérique (CART) chez l'adulte et chez l'enfant âgé de 2 ans et plus	non	non	non	Absence	Inscription plus restreinte que l'AMM
SIMPONI	En association avec le méthotrexate (MTX), traitement de la polyarthrite rhumatoïde active, modérée à sévère chez les adultes, lorsque la réponse aux traitements de fond antirhumatismaux (DMARD), y compris le MTX, a été inadéquate. Il a été démontré que Simponi, en association avec le MTX, ralentit la vitesse de progression de la destruction articulaire, mesurée par radiographie et améliore la fonction physique.	non	non	oui	Absence	Non réalisé majoritairement au cours d'une hospitalisation
SIMPONI	Seul ou en association avec le MTX, traitement du rhumatisme psoriasique actif et évolutif chez les adultes, lorsque la réponse à un précédent traitement par DMARD a été inadéquate. Il a été démontré que Simponi ralentit la vitesse de progression de la destruction articulaire périphérique, mesurée par radiographie chez les patients présentant des formes polyarticulaires symétriques de la maladie et améliore la fonction physique	non	non	oui	Absence	Non réalisé majoritairement au cours d'une hospitalisation
SIMPONI	Spondyloarthrite axiale non radiographique (SpA axiale NR) : Traitement de la spondyloarthrite axiale active non radiographique sévère de l'adulte avec des signes objectifs d'inflammation, se traduisant par un taux élevé de protéine C réactive (CRP) et/ou de signes visibles à l'imagerie par résonance magnétique (IRM), en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)	non	non	oui	Absence	Non réalisé majoritairement au cours d'une hospitalisation
SIMPONI	Traitement de la rectocolite hémorragique active, modérée à sévère, chez les patients adultes qui n'ont pas répondu de manière adéquate à un traitement conventionnel comprenant les corticoïdes et la 6-mercaptopurine (6-MP) ou l'azathioprine (AZA), ou chez lesquels ce traitement est mal toléré ou contre-indiqué	non	non	oui	Non évaluable	Non réalisé majoritairement au cours d'une hospitalisation
SIMPONI	Traitement de la spondylarthrite ankylosante active sévère chez les adultes qui n'ont pas répondu de manière adéquate à un traitement conventionnel	non	non	oui	Absence	Non réalisé majoritairement au cours d'une hospitalisation
SPINRAZA	Le traitement de l'amyotrophie spinale 5q de type III	non	non	non	Absence	Inscription plus restreinte que l'AMM

STELARA	Le traitement de 3ème ligne de la rectocolite hémorragique active modérée à sévère de l'adulte uniquement en cas d'échec (réponse insuffisante, perte de réponse, intolérance ou contre-indication) des traitements conventionnels (amino-5 salicylés, corticoïdes et immunosuppresseurs) et d'au moins un médicament biologique parmi les anti-TNF α et le vedolizumab	non	non	oui	Absence	Non réalisé majoritairement au cours d'une hospitalisation
STELARA	Le traitement du psoriasis en plaques chronique sévère de l'enfant âgé de 6 à 11 ans, défini par : - un échec (réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie et une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial important .	non	non	oui	Absence	Non réalisé majoritairement au cours d'une hospitalisation
STELARA	Traitement du psoriasis en plaques chronique sévère de l'adolescent à partir de 12 ans, défini par : – un échec (réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie , – et une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial important.	non	non	oui	Absence	Non réalisé majoritairement au cours d'une hospitalisation
TEGELINE	Traitement immunomodulateur : poussées aiguës de myasthénie	non	non	non	Absence	Inscription plus restreinte que l'AMM
THYMOGLOBULINE	Immunosuppression en transplantation : prévention et traitement du rejet de greffe.	non retrouvé	non retrouvé	non retrouvé	Non retrouvé	recommandation du conseil de l'hospitalisation
THYMOGLOBULINE	Prévention de la réaction du greffon contre l'hôte aiguë et chronique, en cas de transplantation de cellules souches hématopoïétiques.	non retrouvé	non retrouvé	non retrouvé	Non retrouvé	recommandation du conseil de l'hospitalisation
THYMOGLOBULINE	Traitement de la réaction du greffon contre l'hôte aiguë corticorésistante.	non retrouvé	non retrouvé	non retrouvé	Non retrouvé	recommandation du conseil de l'hospitalisation
THYMOGLOBULINE	Traitement de l'aplasie médullaire	non retrouvé	non retrouvé	non retrouvé	Non retrouvé	recommandation du conseil de l'hospitalisation
VFEND INJECTABLE	Prophylaxie des infections fongiques invasives chez les receveurs d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) à haut risque.	oui	oui	oui	Impact	Inscription plus restreinte que l'AMM

Annexe 3 : Procédures particulières de l'EMA pour les couples indications-spécialités étudiées

SPECIALITE	Classe indication niveau 2	SMR	ASMR	Conditional approval	Exceptional circumstances	Accelerated assessment
DIFICLIR	Infection bactérienne	Insuffisant	NA	non	non	non
ENBREL	Polyarthrite Rhumatoïde	Insuffisant	NA	non	non	non
EQWILATE	Hémophilie congénitale	Insuffisant	NA	non retrouvé	non retrouvé	non retrouvé
HUMIRA	Polyarthrite Rhumatoïde	Insuffisant	NA	non	non	non
HYQVIA	Déficit immunitaire primitif	Insuffisant	NA	non	non	non
HYQVIA	Greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH)	Insuffisant	NA	non	non	non
REMICADE	Polyarthrite Rhumatoïde	Insuffisant	NA	non	non	non
SIMPONI	Polyarthrite Rhumatoïde	Insuffisant	NA	non	non	non
STELARA	Maladie de Crohn	Insuffisant	NA	non	non	non
ALFALASTIN	Déficit immunitaire primitif	Faible	V	non retrouvé	non retrouvé	non retrouvé
HUMIRA	Hidrosadénite suppurée	Faible	V	non	non	non
KANUMA	Déficit en LAL	Faible	V	non	non	oui
COSENTYX	Rhumatisme psoriasique	Modéré	V	non	non	non
ENBREL	Arthrite juvénile	Modéré	V	non	non	non
ENBREL	Psoriasis	Modéré	IV	non	non	non
OCREVUS	Sclérose en plaques	Modéré	V	non	non	non
STELARA	Rhumatisme psoriasique	Modéré	V	non	non	non
ADVATE	Hémophilie congénitale	Important	V	non	non	non
CIMZIA	Polyarthrite Rhumatoïde	Important	V	non	non	non
CIMZIA	Psoriasis	Important	V	non	non	non
CIMZIA	Rhumatisme psoriasique	Important	V	non	non	non
CIMZIA	Spondylarthrite Ankylosante	Important	V	non	non	non
CIMZIA	Spondylarthrite Axiale	Important	V	non	non	non
COSENTYX	Spondylarthrite Ankylosante	Important	V	non	non	non

CUTAQUIG	Déficit immunitaire primitif	Important	V	non retrouvé	non retrouvé	non retrouvé
CUTAQUIG	Leucémie lymphoïde chronique	Important	V	non retrouvé	non retrouvé	non retrouvé
CUTAQUIG	Myélome multiple	Important	V	non retrouvé	non retrouvé	non retrouvé
CYRDANAX	Autre	Important	V	non retrouvé	non retrouvé	non retrouvé
ENBREL	Spondylarthrite Axiale	Important	V	non	non	non
GAMMANORM	Greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH)	Important	V	non retrouvé	non retrouvé	non retrouvé
HELIXATE NEXGEN	Hémophilie congénitale	Important	V	non	non	non
HUMIRA	Arthrite juvénile	Important	V	non	non	non
HUMIRA	Maladie de Crohn	Important	V	non	non	non
HUMIRA	Psoriasis	Important	V	non	non	non
HUMIRA	Rectocolite Hémorragique	Important	V	non	non	non
INSUMAN INFUSAT	Diabète	Important	V	non	non	non
KIOVIG	Déficit immunitaire secondaire	Important	V	non	non	non
KOVALTRY	Hémophilie congénitale	Important	V	non	non	non
NOVOSEVEN	Déficit congénital en facteurs de coagulation	Important	V	non	non	non
NOXAFIL	Infection fongique	Important	V	non	non	non
ORENCIA	Arthrite juvénile	Important	V	non	non	non
ORENCIA	Polyarthrite Rhumatoïde	Important	V	non	non	non
REFACTO AF	Facteur de coagulation	Important	V	non	non	non
REMSIMA	Polyarthrite Rhumatoïde	Important	V	non	non	non
ROACTEMRA	Artérite à cellules géantes	Important	V	non	non	non
ROACTEMRA	Arthrite juvénile	Important	V	non	non	non
ROACTEMRA	Polyarthrite Rhumatoïde	Important	V	non	non	non
ROACTEMRA	Syndrome de relargage de cytokines	Important	V	non	non	non
SIMPONI	Polyarthrite Rhumatoïde	Important	V	non	non	non
SIMPONI	Rectocolite Hémorragique	Important	V	non	non	non
SIMPONI	Rhumatisme psoriasique	Important	V	non	non	non
SIMPONI	Spondylarthrite Ankylosante	Important	V	non	non	non
SIMPONI	Spondylarthrite Axiale	Important	V	non	non	non

SPINRAZA	Maladie rare	Important	V	non	non	oui
STELARA	Psoriasis	Important	V	non	non	non
STELARA	Rectocolite Hémorragique	Important	V	non	non	non
TEGELINE	Myasthénie	Important	V	non retrouvé	non retrouvé	non retrouvé
THYMOGLOBULINE	Autre	Important	V	non retrouvé	non retrouvé	non retrouvé
THYMOGLOBULINE	Greffe	Important	V	non retrouvé	non retrouvé	non retrouvé
THYMOGLOBULINE	Greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH)	Important	V	non retrouvé	non retrouvé	non retrouvé
VFEND INJECTABLE	Infection fongique	Important	V	non	non	non

TITLE : AUTHORIZED NON-REIMBURSABLE THERAPEUTIC INDICATIONS : STATUS REPORT ON NON-FINANCED DRUGS « HORS GHS »

RESUME en anglais

Introduction: Innovative and expensive drugs are financed in hospitals in addition to hospitalization services. They are registered by indication on a restrictive list called the "liste en sus" (LES). The objective of this study is to determine the reasons for delisting and non-registration of indications on this list.

Material and method: The analysis was based on the Ministry's LES referential as of 31/12/2021. For indications not registered on the LES, our database was completed with Transparency Committee opinions (in particular SMR: medical service rendered and ASMR: improvement in medical service rendered) as well as publications in the JO (reason for delisting).

Results: In total, 114 speciality-indication pairs are not registered on the LES (excluding biosimilars and generics). These were 27 non-registrations and 87 delistings. The reasons for delisting cited in the JO are mainly administration in the city (42%), followed by marketing discontinuation or archived/revoked authorization (21%). The SMR and ASMR levels did not allow the listing on the LES in 17% and 46% of cases respectively.

Conclusion: While the reasons for delisting are indisputable with regard to the criteria for listing on the LES, non-listing based on SMR and ASMR is more debatable and raises the difficulty of making decisions on the basis of partial and evolving scientific data.

KEY WORDS : Drug Evaluations ; Health Equity ; Healthcare Financing

AUTEUR : GONZALEZ Cyrielle

TITRE : INDICATIONS THERAPEUTIQUES AUTORISEES NON REMBOURSABLES : ETAT DES LIEUX SUR LES MEDICAMENTS NON FINANCES EN SUS DES GHS

LIEU ET DATE DE SOUTENANCE : 03 octobre 2022 – Hôpital Rangueil

RESUME en français

Introduction : Les médicaments innovants et onéreux sont financés à l'hôpital en sus des prestations d'hospitalisation. Ils sont inscrits par indication sur une liste limitative appelée liste en sus (LES). L'objectif de cette étude est d'étudier les motifs de radiation et de non inscription des indications sur cette liste.

Matériel et méthode : L'analyse s'est appuyée sur le référentiel LES du ministère au 31/12/2021. Pour les indications non prises en charge, le référentiel a été complété avec les avis de transparence (notamment SMR : service médical rendu et ASMR : amélioration du service médical rendu) ainsi que les publications au JO (motif de radiation).

Résultats : Au total, 114 coupes spécialités-indications ne sont pas inscrits sur la LES (hors biosimilaires et génériques). Il s'agit de 27 non-inscriptions et 87 radiations. Les motifs de radiations cités au JO sont principalement l'administration majoritaire en ville (42%) puis arrêt de commercialisation ou AMM archivée/abrogée (21%). Les niveaux de SMR et d'ASMR ne permettaient pas l'inscription sur la LES respectivement dans 17% et 46% des cas.

Conclusion : Si les motifs de radiation sont indiscutables au regard des critères d'inscription sur la LES, les non inscriptions basées sur le SMR et l'ASMR prêtent plus à débat et soulèvent la difficulté de la prise de décision sur la base de données scientifiques partielles et évolutives.

Titre et résumé en Anglais : voir au recto de la dernière page de la thèse

DISCIPLINE administrative : MEMOIRE DU DIPLOME D'ETUDE SPECIALISEES DE PHARMACIE HOSPITALIERE

MOTS-CLES : Évaluation de médicament ; Équité en santé ; Financement des soins de santé

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université Paul Sabatier – Toulouse III – Faculté des Sciences Pharmaceutiques
35 chemin des Maraîchers 31062 Toulouse CEDEX

Directeur de thèse : Dr JUILLARD CONDAT Blandine