



Inspection générale
des affaires sociales
RM2012-044P

Evaluation du dispositif de financement des médicaments en sus des prestations d'hospitalisation dans les établissements de santé

RAPPORT

Établi par

Dr. Gilles DUHAMEL

Dr. Aquilino MORELLE

Membres de l'Inspection générale des affaires sociales

Synthèse

- [1] L'Inspection générale des affaires sociales (IGAS) a inscrit à son programme de travail pour l'année 2011 l'évaluation du dispositif spécifique de financement des médicaments innovants et onéreux dans les établissements de santé.
- [2] Ce dispositif a été mis en place en 2004, lors de la mise en œuvre de la tarification à l'activité (T2A) pour garantir à tous les patients un accès à ces médicaments (et à certains dispositifs médicaux) alors que les tarifs des groupes homogènes de séjours (GHS) ne pouvaient correctement les prendre en compte. L'évolution des coûts de financement de ce dispositif a été extrêmement importante pendant les premières années de mise en route et a conduit à mettre en œuvre des mesures de régulation depuis 2009 dont l'effet a été notable. Pour autant, la difficulté à concilier les enjeux sanitaires et financiers persiste dans la mesure où la croissance de ce poste de financement reste supérieure à celle de l'ONDAM pour les établissements ayant une activité de médecine, chirurgie, obstétrique (MCO), et où des critiques ont été formulées jugeant le dispositif « dispendieux, opaque, irrationnel et non éthique profitant plus aux firmes pharmaceutiques qu'aux patients ».
- [3] Dans la mesure où la dépense est très concentrée sur certaines classes médicamenteuses, la mission conduite par le Dr. Gilles DUHAMEL et le Dr. Aquilino MORELLE, a focalisé son analyse du dispositif sur les chimiothérapies et biothérapies anticancéreuses dans les régions et les établissements les plus consommateurs. Les dispositifs médicaux n'ont pas été inclus dans l'évaluation faite par la mission du fait de leurs spécificités à la fois en termes de marché et de bon usage.
- [4] Bien que dérogatoire, le dispositif nécessite d'être maintenu pour des raisons techniques tenant aux conditions actuelles du codage des informations médicales dans les établissements. D'autant qu'il est a priori intéressant : il conditionne le financement de produits coûteux à leur bon usage ; il favorise une politique intégrée du médicament dans les établissements de santé ; en cancérologie, il sert l'articulation entre recherche translationnelle et soins.
- [5] Toutefois, le dispositif de la liste dite « en sus » n'est pas suffisamment opérationnel. La doctrine de gestion de la liste ne s'est dégagée que très progressivement et elle reste très mal connue des acteurs de terrain. Sa mise en œuvre n'est pas assez dynamique ni assez transparente. Les outils de contractualisation entre agences régionales de santé et établissements de santé (contrat de bon usage du médicament, référentiels de prescription, plans d'actions locaux) sont plutôt satisfaisants dans leur conception. Mais ils peuvent être améliorés et leur impact effectif, difficile à établir au demeurant, n'est pas suffisant, notamment pour la prise en charge des personnes dont la maladie cancéreuse progresse. On observe en particulier des taux de prescriptions hors référentiels souvent élevés et très hétérogènes selon les établissements. Bien que mobilisées sur ces aspects, les agences régionales de santé (ARS) ne sont pas toutes assez réactives.
- [6] La mission recommande des mesures supplémentaires pour garantir la qualité de la prise en charge des malades atteints de cancer dans les établissements autorisés à assurer cette prise en charge : essentiellement une évaluation plus systématique des résultats obtenus et un encadrement de la prescription des n^omes lignes de traitements anticancéreux et des chimiothérapies en fin de vie via un fonctionnement en réseau sous la supervision des centres de référence régionaux ou infrarégionaux.

- [7] Au plan économique, on ne dispose pas de bilan global du dispositif. Et, si la croissance des dépenses s'est atténuée, elle reste supérieure à celle de l'ONDAM. Aussi, au-delà des améliorations à apporter au bon fonctionnement et à la régulation du dispositif, la mission s'est-elle interrogée sur les fondements mêmes du dispositif de la « liste « en sus », un dispositif conçu pour financer des médicaments innovants et très onéreux. Les médicaments en question sont-ils réellement innovants et cela justifie-t-il leur niveau de prix ?
- [8] Le constat fait par la mission est sévère et l'a conduit à une réflexion plus générale sur les modalités d'évaluation, de fixation des prix et de régulation de ces médicaments particulièrement onéreux.
- [9] La manière dont l'innovation se définit est loin d'être univoque. L'expérience étrangère en atteste. Pour autant, la façon dont elle est prise en compte dans notre pays est fixée réglementairement, essentiellement via le service médical rendu (SMR) par le médicament et l'amélioration du service rendu (ASMR). Sous ce prisme d'analyse, de très nombreux médicaments figurant sur la liste en sus ne présentent pas ou plus de progrès thérapeutique significatif. Mais les règles suivies pour fixer leur prix ne prennent pas assez en compte ce constat et aboutissent à des résultats très discutables. Les éléments actuellement pris en compte pour fixer le prix des médicaments sont multiples (ASMR, volumes de vente, conditions d'utilisation, prix des médicaments à même visée thérapeutique, alignement sur les prix européens) et suivent des rationalités différentes. La pratique aboutit à des résultats souvent irrationnels au regard du progrès apporté réellement.
- [10] La politique publique conduite pour favoriser l'innovation médicamenteuse, notamment en matière d'anticancéreux, apparaît favorable à l'excès aux entreprises pharmaceutiques. La France est un des, sinon le pays le plus ouvert aux médicaments anticancéreux. Sans méconnaître l'intérêt des nouveaux médicaments et le progrès, souvent incrémental, qu'ils apportent, la question se pose en fait de savoir si ce ne sont pas les entreprises qui influencent trop les prix, aboutissant à des niveaux de prix de plus en plus élevés et, de l'avis de tous, de plus en plus insupportables.
- [11] Aussi, est-ce une refonte en profondeur de la politique de financement de ces médicaments qui est proposée.
- [12] La décision de prendre en charge tout nouveau médicament a priori très onéreux, devrait tenir compte de 3 critères majeurs pour apprécier l'apport du médicament et mettre en perspective le gain pour la santé et le coût prévisible.
- [13] L'évaluation de l'apport du médicament devrait se fonder essentiellement sur trois critères : 1) le bénéfice thérapeutique jugé essentiellement sur l'amélioration de l'efficacité et/ou de la tolérance du médicament par rapport à l'existant de référence ; 2) la quantité de bénéfice thérapeutique rapportée aux besoins exprimée en termes d'apport vis à vis du but à atteindre : guérison, survie, prévention, réduction des manifestations les plus graves de la maladie ; 3) la quantité de bénéfice thérapeutique exprimée en termes d'apport pour la population concernée.
- [14] La gravité de la maladie (ou du handicap), les différents aspects du bénéfice collectif, la rareté et la place dans la stratégie thérapeutique au regard des autres thérapies disponibles peuvent également entrer en ligne de compte.
- [15] Trois conditions devraient être requises pour attribuer à un médicament un prix particulièrement élevé : (1) l'affection traitée doit engager le pronostic vital ou présenter un haut degré de gravité, (2) le bénéfice thérapeutique doit être majeur ou important. Le médicament doit à la fois constituer une amélioration très nette en termes de ratio efficacité/toxicité par rapport aux alternatives existantes et apporter une réponse thérapeutique majeure ou importante par rapport aux besoins thérapeutiques pour lesquels les réponses restent inexistantes ou très insuffisantes, (3) la fixation d'un prix très élevé devrait obligatoirement se fonder sur une analyse coût/utilité.
- [16] La politique d'alignement systématique des prix au niveau des prix de nos voisins européens devrait être abandonnée.

- [17] Pour les médicaments particulièrement coûteux, des accords de partage de risque entre pouvoirs publics et entreprises pharmaceutiques devraient être développés à l'instar de ce qui est fait dans d'autres pays.

Sommaire

SYNTHESE	3
1. INTRODUCTION.....	9
1.1. <i>Le contexte de la mission</i>	9
1.2. <i>La concentration de la dépense a orienté la méthode de travail de la mission</i>	10
1.2.1. L'importance des enjeux financiers du médicament à usage hospitalier.....	10
1.2.2. La part croissante des médicaments récents et coûteux.....	11
1.2.3. L'évolution de la dépense des anticancéreux et des immunomodulateurs	12
1.2.4. La focalisation sur les 5 premières molécules de la liste en sus, les 3 premières régions et les deux premiers établissements dans la région	13
2. UN DISPOSITIF PARTICULIER, A PRIORI INTERESSANT, QUI N'EST PAS ASSEZ OPERATIONNEL	16
2.1. <i>Des dispositions dérogatoires</i>	16
2.2. <i>Qui se justifie dans le cadre actuel de la T2A</i>	18
2.2.1. Le dispositif actuel de recueil d'information et de tarification ne permet pas de prendre en compte la réalité de l'utilisation de ces médicaments.....	18
2.2.2. L'intégration de la dépense au tarif du GHS est possible techniquement mais actuellement irréaliste en pratique	21
2.3. <i>Le dispositif est a priori intéressant</i>	21
2.3.1. Il contribue à mettre en œuvre des politiques cohérentes.....	21
2.3.2. L'encadrement des médicaments en vue de leur bon usage semble s'être amélioré.....	24
2.3.3. La croissance des dépenses s'est atténuée.....	25
2.4. <i>Le dispositif n'est toutefois pas suffisamment opérationnel</i>	26
2.4.1. Une doctrine relative à l'inscription et à la radiation semble enfin avoir été dégagée mais elle reste largement mal connue des acteurs de terrain	26
2.4.2. Sa mise en œuvre n'est ni assez dynamique ni assez transparente.....	28
2.4.3. Des outils de gestion contractuelle plutôt satisfaisants, qui peuvent être améliorés	30
2.4.4. Un dispositif d'évaluation émergent dont les premiers résultats appellent une plus grande mobilisation.....	31
2.4.5. Le bilan de la régulation économique réalisée est incomplet.....	35
2.5. <i>Des interrogations sur les chimiothérapies anticancéreuses</i>	37
2.5.1. La complexité des conditions de prescription des n ^{èmes} lignes de chimiothérapie.....	37
2.5.2. Les choix thérapeutiques en fin de vie	39
2.5.3. Les chimiothérapies anticancéreuses en ville et en services de soins de suite et de réadaptation échappent au dispositif.....	41
3. UN DISPOSITIF QUI NE FAIT QUE PALLIER LES DEFATS MAJEURS DU SYSTEME DE FIXATION DU PRIX DE CES MEDICAMENTS	43
3.1. <i>Un dispositif conçu pour financer l'innovation</i>	43
3.2. <i>Un degré réel d'innovation tout à fait insuffisant</i>	43
3.2.1. La manière dont l'innovation se définit peut varier, mais la façon dont elle est prise en compte est fixée réglementairement.....	44
3.2.2. Les médicaments de la liste en sus dans leur majorité ne représentent pas ou plus de progrès réellement significatifs	51
3.3. <i>Des règles de fixation de prix qui s'avèrent irrationnelles</i>	55
3.3.1. Des règles de fixation qui suivent des rationalités différentes	55

3.3.2. Des résultats très discutables pour les médicaments très onéreux.....	58
3.4. <i>Une politique dédiée ou une politique trop favorable ?</i>	59
3.4.1. Une politique publique favorable au médicament.....	59
3.4.2. Une politique des prix trop favorable aux entreprises pharmaceutiques	60
3.5. <i>Des niveaux de prix très élevés et de plus en plus insupportables</i>	65
4. REFONDER LA POLITIQUE DE FINANCEMENT DE CES MEDICAMENTS.....	67
4.1. <i>Réaffirmer les principes qui doivent fonder la politique de financement des médicaments</i>	67
4.2. <i>Clarifier la méthode d'évaluation relative à la pertinence et aux conditions de prise en charge</i>	69
4.3. <i>Revoir la méthode de fixation du prix des médicaments très onéreux</i>	71
4.4. <i>Développer les accords de partage de risque</i>	72
4.5. <i>Quel avenir pour le dispositif spécifique de la liste « en sus » ?</i>	74
5. CONCLUSION	77
LISTE DES RECOMMANDATIONS	79
LISTE DES PERSONNES RENCONTREES OU CONSULTEES.....	85
ANNEXE : REFERENCES DE L'ARTICLE DE F.PESTY (CF. NOTES 84 ET 85).....	89

1. INTRODUCTION

1.1. *Le contexte de la mission*

- [18] Les conditions de financement des budgets hospitaliers en général et également celles de certains traitements particulièrement coûteux dont les chimiothérapies anticancéreuses étaient considérées, avant la mise en œuvre de la tarification à l'activité (T2A), comme inadéquates au plan de l'optimisation des dépenses publiques et inégalitaires entre établissements de santé¹. Cette situation ne permettait pas, notamment, d'assurer le financement de médicaments ou autres produits de santé très coûteux et d'en garantir l'accès à tous les patients le nécessitant quelque soit le lieu et le statut de l'établissement les prenant en charge ou le moment de leur prise en charge.
- [19] Lors de la mise en place de la réforme du financement des établissements de santé pour les activités de médecine, de chirurgie et d'obstétrique (MCO), il est apparu nécessaire de financer à part, selon des modalités propres, certains de ces médicaments et dispositifs médicaux coûteux dans la mesure où leur prise en charge financière ne pouvait pas être correctement prise en compte par la T2A et afin d'en garantir l'accès pour tous les patients le nécessitant dans les établissements en mesure de les prendre en charge médicalement.
- [20] Un dispositif spécifique, mis en place par la loi de financement de la sécurité sociale (LFSS) pour 2004 (loi n°2003-1199 du 18 décembre 2003) a permis que ces produits soient pris en charge à 100 % par les régimes obligatoires d'assurance maladie s'ils étaient inscrits sur une liste spécifique, liste qui dans le présent rapport sera désignée : « liste en sus ».
- [21] L'évolution des coûts de financement de ce dispositif a été extrêmement importante pour l'assurance maladie pendant les premières années de mise en route, nettement plus importante que celle des dépenses de médicaments en général, ou que celle des médicaments financés par la T2A dans le cadre des groupes homogènes de séjours (GHS) dans les établissements de santé.
- [22] Aussi un plan d'actions a-t-il été conçu puis mis en œuvre à partir de 2009. Ce dernier a notamment porté sur la réduction du tarif de certains produits, la réévaluation de la liste des produits inscrits, la radiation de certains produits et le transfert de leur financement dans le cadre de celui des GHS. Des règles de qualité d'emploi ont été fixées réglementairement et par contrat au niveau de chaque établissement de santé concerné. Plusieurs outils ont été mis en place au niveau des établissements de santé permettant d'encadrer le recours aux produits de la liste afin de tenter de garantir un usage plus pertinent et de réguler l'inflation des dépenses qu'ils généraient : des outils d'information et de suivi permettant de mieux sensibiliser les professionnels de santé, la mise en route de contrôles du bon usage de ces produits, notamment dans le cadre des contrats de bon usage des médicaments, et la fixation d'un taux cible national de dépenses annuelles et sa déclinaison locale dans une approche contractuelle avec les établissements de santé. Des sanctions financières en cas de manquement ont été rendues possibles.
- [23] Les résultats économiques obtenus ont été notables puisqu'on est passé d'une croissance à deux chiffres, allant jusqu'à 15 % par an, à une évolution actuelle entre 3,5 et 4 % par an. L'enjeu peut donc être considéré aujourd'hui comme moins prioritaire.
- [24] Pour autant, le sujet ne peut être considéré comme épuisé pour plusieurs raisons :
- On ne dispose pas d'un bilan global formalisé du plan de régulation lancé en 2009 et les données disponibles relatives au bon usage de ces produits paraissent insuffisantes.
 - La difficulté à concilier les enjeux sanitaires et financiers persiste, dans la mesure où la croissance de ce poste de financement reste supérieure à celle de l'ONDAM et à celle de sa sous enveloppe relative aux établissements ayant une activité de MCO. Dès lors, le financement des produits de la « liste en sus » se fait pour partie au détriment des tarifs

¹ Les chimiothérapies anticancéreuses notamment étaient financées à l'euro dans les établissements ex OQN et sur le budget global dans les établissements sous dotation globale.

attribués aux GHS dans le cadre de la T2A pour le financement des autres pathologies prises en charge dans ces mêmes établissements.

- Enfin, certaines analyses récentes ont souligné les limites du dispositif², jugeant notamment le système « dispendieux, opaque, irrationnel » et « profitant plus aux firmes (pharmaceutiques) qu'aux patients »³.

[25] C'est donc la question de la pertinence de la dépense qui reste posée, et, plus globalement, celle de la pertinence du dispositif spécifique lui-même et de la politique qui le sous-tend.

[26] Cette mission s'inscrit dans le cadre du programme de travail de l'inspection générale pour l'année 2011.

[27] Dans son rapport, la mission s'est focalisée sur les spécialités pharmaceutiques financées hors T2A. En effet, les spécificités des dispositifs médicaux, notamment le manque d'évaluation⁴, le peu de référentiels, l'absence de politique globale de régulation, l'effet opérateur-dépendant et son impact sur la qualité et la sécurité des prestations, ont conduit la mission à considérer que le sujet devait faire l'objet d'une analyse propre.

1.2. La concentration de la dépense a orienté la méthode de travail de la mission

1.2.1. L'importance des enjeux financiers du médicament à usage hospitalier

[28] La croissance des dépenses de médicaments en établissements de santé a été très soutenue ces dernières années.

[29] Le rythme de progression a été beaucoup plus important que celui prévu pour l'ONDAM⁵ et beaucoup plus important que celui des spécialités pharmaceutiques vendues en ville.

[30] Ainsi, le marché des médicaments à usage hospitalier a augmenté durant la période 1999 – 2009 à un taux de croissance moyen annuel de 8.8 %⁶, tandis que celui des ventes aux officines a été de 4.5 %⁷.

² Cour des Comptes « Sécurité sociale 2011 » p.127. Septembre 2011 ; Gandrée C. « Enjeux et modalités d'inscription des médicaments sur la liste des produits facturables en sus des prestations d'hospitalisation dans le cadre de la tarification à l'activité » Thèse pour le Doctorat de pharmacie. Faculté de pharmacie de Châtenay-Malabry. Mai 2011.

³ Pesty F. « La liste des médicaments onéreux : propositions pour réformer un système dispendieux, opaque, irrationnel et non éthique qui profite bien plus aux firmes qu'aux patients » Août 2011. www.puppem.com.

⁴ Duhamel G et al ; « La contribution de la Haute autorité de santé à la sécurité des soins : évaluation de son dispositif de contrôle interne ». IGAS juillet 2011.

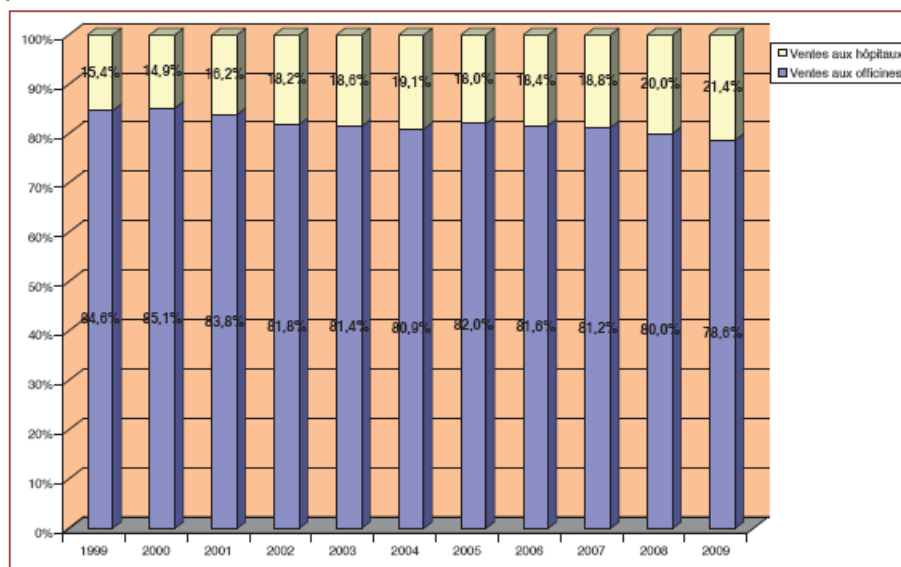
⁵ Le taux de croissance prévisionnel de l'ONDAM a varié de 2,5% à 3,8% entre 1999 et 2009 avec un pic à 5,3% en 2003 puis à 4% en 2004.

⁶ Ce taux de croissance est ramené à 8,4% si on déduit les ventes de vaccins contre la grippe A(H1N1).

⁷ Le différentiel entre ville et hôpital est encore plus important dans la mesure où la levée de la réserve hospitalière de certaines molécules ou de certaines classes médicamenteuses a représenté un allègement des dépenses à l'hôpital pour se reporter sur le marché de ville.

- [31] Comme l'indique la figure ci-dessous, le différentiel entre dépenses médicamenteuses en ville et à l'hôpital n'a pratiquement pas cessé d'augmenter depuis 2000 :

Graphique 1 : Evolution des progressions en valeur des médicaments entre 1999 et 2009



Source : AFSSAPS. Analyse des ventes de médicaments aux officines et aux hôpitaux en France 1999-2009. Juillet 2011

- [32] La tendance s'est accentuée en 2010, puisque les estimations de l'AFSSAPS prévoyaient un marché de ville stable voire en très léger recul, avec un chiffre d'affaires de l'ordre de 21,5 milliards d'euros, alors que le marché hospitalier a continué à progresser d'environ 3,5 %⁸ avec un chiffre d'affaires de l'ordre de 5,95 milliards d'euros.

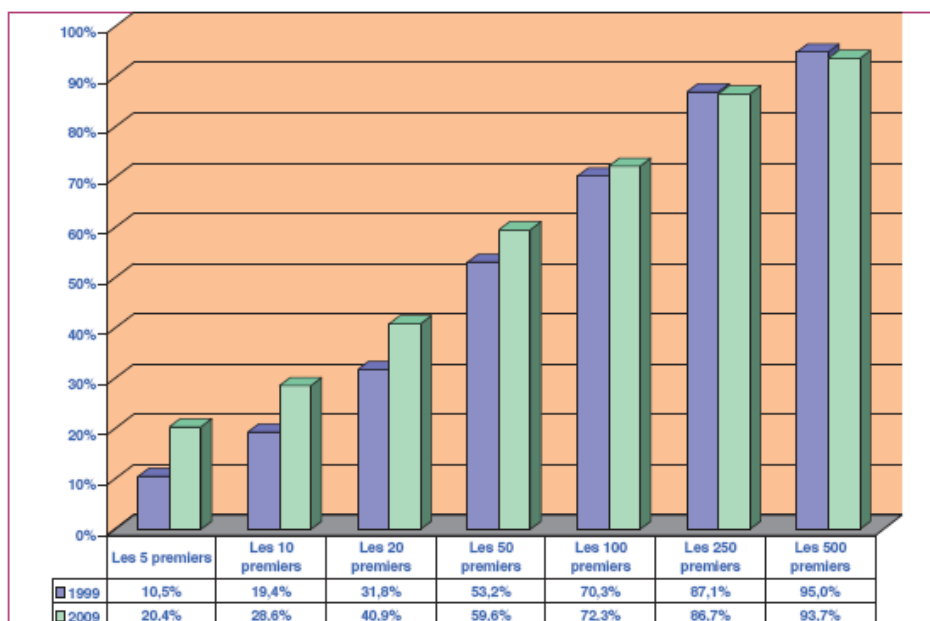
1.2.2. La part croissante des médicaments récents et coûteux

- [33] Le marché pharmaceutique hospitalier est très concentré et une grande partie de la dépense relève d'un nombre limité de produits.
- [34] Sur les quelques 2400 produits vendus sous des noms de marque différents aux établissements hospitaliers, les 500 premiers ont représenté près de 94 % des ventes en valeur en 2009. La part de marché détenue par les 10 premiers produits n'a cessé d'augmenter depuis plus de 15 ans. Elle représentait 19,6 % des dépenses en 199⁹ et 28,6 % en 2009.

⁸ La progression a été en fait plus forte si on tient compte des achats exceptionnels de vaccins contre la grippe A(H1N1).

⁹ AFSSAPS. Analyse des ventes de médicaments aux officines et aux hôpitaux en France 1994 – 2004. 6^{ème} édition. Mai 2006

Graphique 2 : Parts du marché en valeur des premiers produits hospitaliers



Source : AFSSAPS Juillet 2011

1.2.3. L'évolution de la dépense des anticancéreux et des immunomodulateurs

- [35] Les antinéoplasiques et les immunomodulateurs représentent, de très loin, le poste de dépense médicamenteuse le plus important dans les hôpitaux (36 % en 2009). C'est la classe dont le taux de croissance a été le plus élevé ces dernières années : l'accroissement moyen annuel a été de 17,7 % entre 1999 et 2009), le cancer étant la cause de décès la plus fréquente dans notre pays depuis 2004, devant les maladies cardiovasculaires.

Tableau 1 : Classes médicamenteuses les plus vendues en valeur sur le marché hospitalier

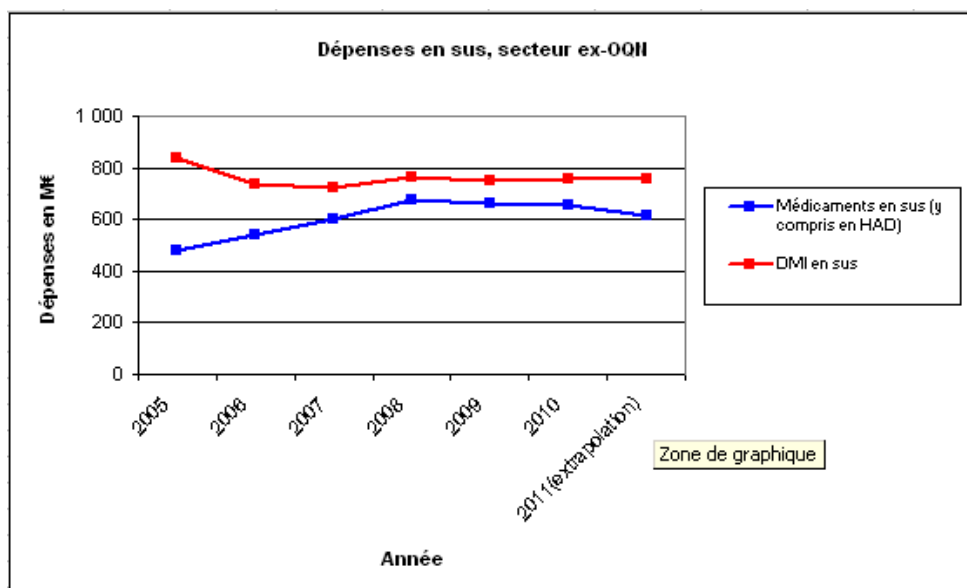
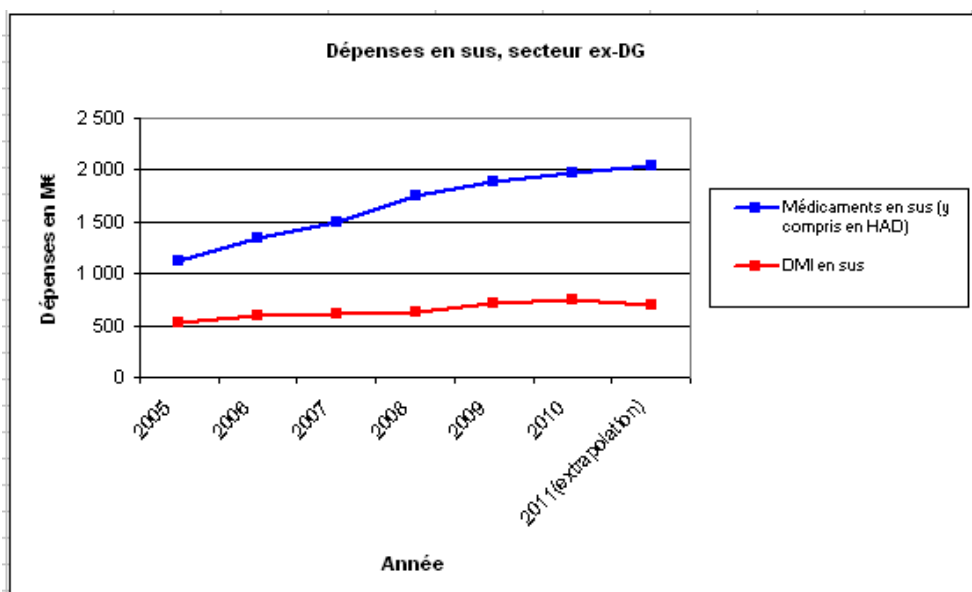
RANG 2009 (rang 2008)	ATC niveau 1	Part du marché hospitalier	
		2009	1999
1 (1)	L - Antinéoplasiques et immunomodulateurs	36,0%	20,1%
2 (3)	J - Antiinfectieux	20,5%	25,4%
3 (2)	B - Sang et organes hématopoïétiques	19,4%	21,5%
4 (4)	N - Système nerveux	7,2%	11,2%
5 (5)	V - Médicaments divers	5,3%	7,4%
6 (6)	A - Voies digestives et métabolisme	4,3%	4,0%
7 (7)	C - Système cardio-vasculaire	2,7%	2,5%
8 (8)	M - Muscle et squelette	1,4%	2,2%
9 (9)	D - Dermatologie	0,8%	1,7%
10 (11)	H - Hormones systémiques	0,8%	1,1%

Source : AFSSAPS Juillet 2011. Le niveau 1 de la classification ATC correspond à l'organe sur lequel agit le médicament.

[36] La croissance des antinéoplasiques s’explique principalement par le coût unitaire très élevé de nouvelles substances commercialisées. Parmi les dix premiers produits coûteux les plus vendus aux établissements hospitaliers en 2009, six sont des antinéoplasiques. Mais elle tient également à une progression assez importante des ventes en quantités (5,7 % en moyenne annuelle). Un facteur déflationniste notable est intervenu en 2009 du fait de l’introduction de génériques s’accompagnant d’une diminution très importante des prix d’achat¹⁰, alors que les quantités vendues sont restées stables.

1.2.4. La focalisation sur les 5 premières molécules de la liste en sus, les 3 premières régions et les deux premiers établissements dans la région

[37] Les dépenses des médicaments de la liste « en sus » ne font qu’augmenter année après année, en particulier dans les établissements anciennement financés par dotation globale, comme l’indique les figures ci-dessous :



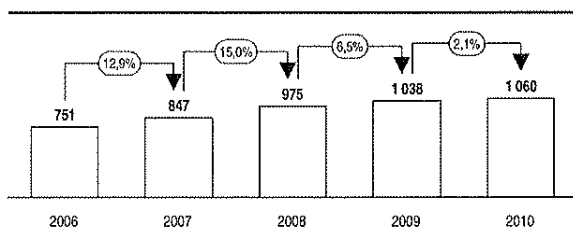
Source : ATIH

¹⁰ L’impact de l’arrivée des génériques sur les prix à l’hôpital serait, selon l’AFSSAPS (opus cité) de l’ordre de 70 % en moyenne.

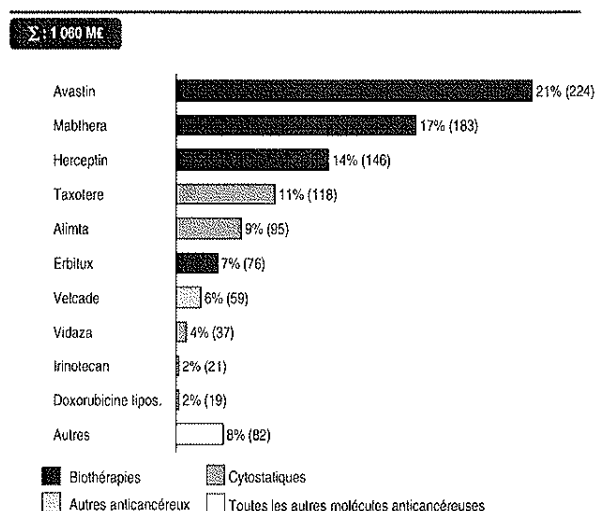
- [38] Les médicaments de la liste en sus les plus coûteux sont les premiers à porter cette évolution, notamment dans les établissements antérieurement financés par dotation globale.

Dépenses d'anticancéreux de la liste en sus des Etablissements de Santé publics en 2010

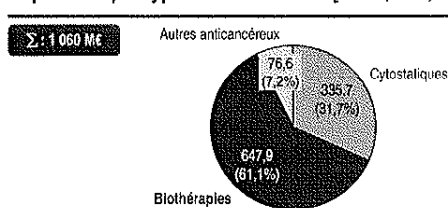
Evolution de la dépenses d'anticancéreux [M€ ; %]



Top 10 des molécules anticancéreuses [2010; % ; M€]



Répartition par type d'anticancéreux [2010 ; M€ ; %]



Note : en 2009, les anticancéreux représentent 57% des dépenses totales de la liste en sus

Source : Roland Berger Strategy Consultants¹¹

Tableau 2 : Cinq premiers médicaments en valeur de la liste « en sus » en 2010 dans les établissements antérieurement financés par dotation globale

Médicaments							
Source : SNATIH							
2010 ex-DG	Nom de la spécialité	Nombre en année n-1	Nombre en année n	Evolution en nombre	Montant en année n-1	Montant en année n	Evolution en dépenses
1	AVASTIN	199 360	211 777	6,2 %	200 222 612	223 894 935	11,8 %
2	REMICADE	319 432	371 556	16,3 %	179 923	200 450	11,4 %
3	MABTHERA	180 466	188 803	4,6 %	172 556 716	182 770 123	5,9 %
4	HERCEPTIN	214 502	236 695	10,3 %	130 701 578	144 298 901	10,4 %
5	TEGELINE	319 349	327 337	2,5 %	117 529 735	120 553 964	2,6 %

- [39] La mission a choisi de focaliser son évaluation de la mise en œuvre du dispositif au plan local sur les trois premières régions dépensant le plus en matière de médicaments financés par la « liste en sus » : l'Ile-de-France, la région Rhône-Alpes et la région PACA, et dans ces régions sur le CHU (ou le plus gros des deux CHU) et sur le plus gros des centres de lutte contre le cancer.

¹¹ Roland Berger Strategy Consultants « Etude sur la maîtrise de la dépense de la liste en sus dans une approche médico-économique » Paris février 2012.

- [40] Dans chacune de ces trois régions et dans chacun des deux établissements ciblés dans ces régions on observe une concentration de la dépense des médicaments de la liste en sus comparable à celle observée au niveau national. Dans chacun des établissements de santé étudiés, au moins trois des 5ères spécialités pharmaceutiques en valeur figurent parmi les cinq premiers médicaments au niveau national. Ainsi, à l'AP-HP, REMICADE®, MABTHERA® et AVASTIN® ont représenté à eux seuls 34 % des médicaments facturables en sus des GHS durant le premier semestre 2011 et les 5ers médicaments de la liste ont représenté 50 % de la dépense médicamenteuse « en sus ».
- [41] L'évaluation des rapports d'activité des OMEDIT de ces régions et les échanges avec ces organismes ont permis à la mission d'avoir une vision plus globale de la situation dans ces régions. La mission a également pris connaissance des rapports d'OMEDIT d'autres régions ou inter-régions, notamment ceux d'Aquitaine, de Bretagne - Pays de Loire, de Basse-Normandie, de Haute-Normandie, de la région Centre, et du Nord-Pas de Calais.

2. UN DISPOSITIF PARTICULIER, A PRIORI INTERESSANT, QUI N'EST PAS ASSEZ OPERATIONNEL

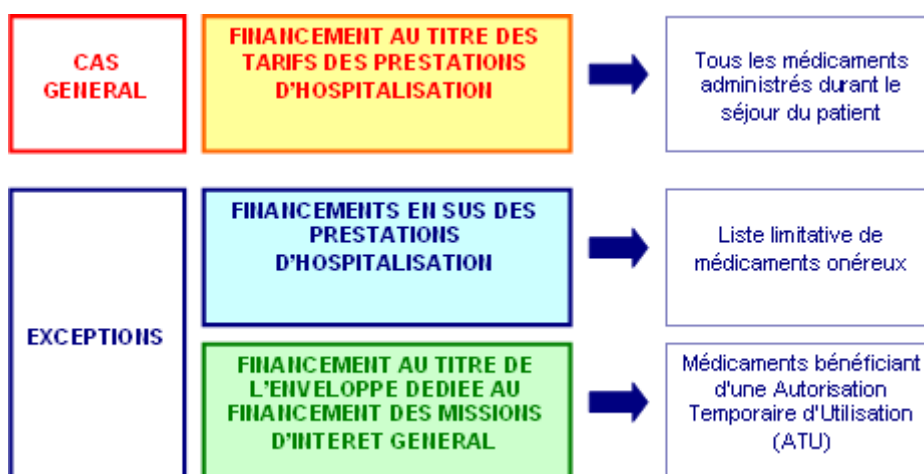
2.1. Des dispositions dérogatoires

[42] La règle générale veut que le financement des médicaments dans les établissements de santé soumis à la tarification à l'activité soit assuré au titre des tarifs des prestations d'hospitalisation afférents aux groupes homogènes de séjour (GHS). Ces tarifs sont forfaitaires et sont destinés à couvrir l'ensemble des charges supportées par l'établissement pour la prise en charge du patient, et notamment l'ensemble des médicaments administrés durant son séjour hospitalier, qu'il s'agisse d'une hospitalisation complète ou d'une hospitalisation de jour.

[43] Deux autres possibilités ont été mises en place à titre dérogatoire pour permettre l'accès et financer certains médicaments, essentiellement des médicaments considérés comme innovants :

- Le dispositif spécifique de la « liste en sus » qui relève de l'article L. 162-22-7 du code de la sécurité sociale¹² est destiné à garantir le financement de produits particulièrement onéreux disposant déjà d'une autorisation de mise sur le marché et dont l'introduction dans les tarifs des GHS n'est pas adaptée. Dans le cadre de ce dispositif, les spécialités pharmaceutiques et les dispositifs médicaux concernés sont inscrits sur la liste dite « liste des médicaments et dispositifs facturables en sus des prestations d'hospitalisation » ou « liste en sus ».
- Le deuxième dispositif dérogatoire concerne les médicaments qui n'ont pas d'autorisation de mise sur le marché mais qui peuvent être prescrits dans le cadre des autorisations temporaires d'utilisation (ATU nominative ou ATU de cohorte. Ces médicaments sont financés par l'enveloppe dédiée au financement des missions d'intérêt général et de l'aide à la contractualisation (MIGAC).

Tableau 3 : Modes de financement des médicaments dans les établissements de santé financés par la T2A



¹² L'article L. 162-22-7 du code de la sécurité sociale dispose : « L'Etat fixe la liste des spécialités pharmaceutiques bénéficiant d'une autorisation de mise sur le marché dispensées aux patients hospitalisés dans les établissements de santé mentionnés à l'article L. 162-22-6 qui peuvent être prises en charge, sur présentation des factures, par les régimes obligatoires d'assurance maladie en sus des prestations d'hospitalisation mentionnées au 1° du même article, ainsi que les conditions dans lesquelles certains produits et prestations mentionnés à l'article L. 165-1 peuvent faire l'objet d'une prise en charge en sus des prestations d'hospitalisation susmentionnées. »

- [44] Conformément aux dispositions prévues à l'article R. 162-42-7 du code de la sécurité sociale, la liste des produits financés en sus des prestations d'hospitalisation est fixée par arrêté des ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale sur recommandations du conseil de l'hospitalisation¹³.
- [45] Les inscriptions des produits sur la liste en sus (spécialités pharmaceutiques et dispositifs médicaux) ne sont pas définitives. Ces produits peuvent être radiés de la liste. Toute évolution de la liste, notamment le cas des radiations, est précédée d'une évaluation permettant de s'assurer de la continuité de l'accès des patients aux produits en question.
- [46] Toute inscription ou radiation d'une spécialité pharmaceutique (ou d'un dispositif médical) donne lieu à la publication au Journal Officiel d'un arrêté du ministre en charge de la Santé et de la Sécurité Sociale. Un premier arrêté en date du 4 avril 2005 publié au Journal Officiel du 10 mai 2005 a fixé une première liste des spécialités pharmaceutiques et dispositifs médicaux pris en charge en sus des prestations d'hospitalisation. Depuis cette date, de nombreuses modifications (inscriptions, radiations, changements de code relatif à l'unité commune de dispensation (UCD), etc...) ont été apportées au fil de l'eau par publication d'arrêtés au Journal Officiel, modifiant l'arrêté du 4 avril 2005.
- [47] Des tarifs de responsabilité qui servent de base de remboursement par l'assurance maladie à l'établissement de santé, sont fixés pour les produits de la liste en sus par le Comité Economique des Produits de Santé (CEPS) et publiés au Journal Officiel sous la forme d'avis de prix. Ces tarifs ne sont pas opposables mais vont dans la pratique à l'encontre d'une totale liberté des prix dans les établissements de santé à l'inverse des dispositions générales relatives aux médicaments à l'hôpital existant depuis 1986.

Principales étapes et intervenants du dispositif

- Inscriptions sur la liste et radiations (Conseil de l'hospitalisation)
- Tarification (CEPS)
- Achat, prescription, préparation, dispensation, délivrance, administration (établissements de santé)
- Contrôle interne aux établissements : sécurité pharmaceutique et bon usage médical
- Facturation à, financement par, contrôle, sanctions éventuelles de l'assurance maladie
- Interventions des OMEDIT¹⁴ : contribution au CBUM, suivi et analyse des dépenses et du bon usage
- Interventions de l'ARS : CBUM, contrôle, éventuel plan d'action, éventuelles sanctions

¹³ Le conseil de l'hospitalisation, conformément aux dispositions prévues à l'article L. 162-21-2 du code de la sécurité sociale, contribue à l'élaboration de la politique de financement des établissements de santé ainsi qu'à la détermination des objectifs de dépenses d'assurance maladie relatives aux frais d'hospitalisation. Sa composition a été fixée par l'arrêté du 8 octobre 2004. Elle associe la DGOS, la DSS, la DGS et l'assurance maladie. Les recommandations du conseil relatives à la liste « en sus » sont établies après consultation de la Fédération hospitalière de France, de la Fédération de l'hospitalisation privée, de la Fédération des établissements hospitaliers et d'assistance privés, et de la Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer.

¹⁴ Observatoires des médicaments, des dispositifs médicaux et des innovations thérapeutiques, créés par la LFSS pour 2004 et dont les missions sont codifiées à l'article D. 162-16 du code de la sécurité sociale

2.2. Qui se justifie dans le cadre actuel de la T2A

[49] Sans remettre en cause la pertinence d'un financement mettant fin à la situation antérieure des enveloppes globales qui conduisaient à des inégalités d'accès en fonction des statuts d'établissements, des localisations et de la période de soins et permettant un accès large et précoce à des médicaments a priori utiles, on peut s'interroger sur la nécessité de modalités spécifiques : en quoi le financement de ces médicaments n'est-il pas intégrable aujourd'hui au dispositif de financement de la T2A ?

2.2.1. Le dispositif actuel de recueil d'information et de tarification ne permet pas de prendre en compte la réalité de l'utilisation de ces médicaments

[50] La classification des groupes homogènes de malades (GHM) qui fonde la tarification à l'activité, vise à regrouper des entités nosologiques qui se ressemblent en termes médicaux mais aussi en termes de durées de séjours et/ou de coûts. Les regroupements s'effectuent à partir des diagnostics ou des actes, plus rarement sur des variables autres comme le poids à l'entrée ou le décès. A un GHM est associé un tarif GHS. Parfois plusieurs GHS sont associés à un GHM pour prendre en compte dans les tarifs des spécificités que le niveau GHM ne peut prendre en compte. Mais il n'existe pas de GHM basé sur la seule délivrance d'un médicament car, selon l'ATIH, la stabilité de la classification serait difficile à maintenir dans le temps et sa maintenance très compliquée.

[51] La précision du codage actuel du PMSI qui conditionne le financement à l'activité, ne permet pas d'associer à un GHS spécifique, l'utilisation de telle ou telle spécialité pharmaceutique dans telle pathologie.

[52] Le codage relatif à un séjour ou à une séance pour chimiothérapie ne renseigne pas sur la pathologie sous jacente. Tout au plus distingue t'il entre pathologie tumorale (cancéreuse) et affection non tumorale.

[53] Le codage permet d'associer le recours à une spécialité pharmaceutique à un ou plusieurs GHS en pratique à un petit nombre de GHS de chimiothérapie (essentiellement les GHS 9606, 6491, et 6487). Ainsi, comme l'indique le tableau ci-dessous, 80 % des recours aux 5 premières spécialités les plus coûteuses dans la région Ile-de-France en 2010 sont associés aux 3 GHS sus-désignés de chimiothérapie pour tumeur.

Tableau 4 : Principaux GHS dans lesquels ont été prescrits les 5ers médicaments en valeur en Ile-de-France en 2010

GHS		Total cinq premiers	%	% cumulé
9606	Chimiothérapie pour tumeur, en séances	237 973 826	77,0	77,0
9616	Chimiothérapie pour affection non tumorale, en séances	38 817 569	12,6	89,6
6491	Chimiothérapie pour autre tumeur, très courte durée	8 286 863	2,7	92,3
6487	Chimiothérapie pour autre tumeur, niveau 1	3 395 214	1,1	93,4
7967	Autres facteurs influant sur l'état de santé, très courte durée	2 701 713	0,9	94,3
	Total dépenses 2010	308 926 960	100	100

Source : OMEDIT Ile-de-France, données PMSI

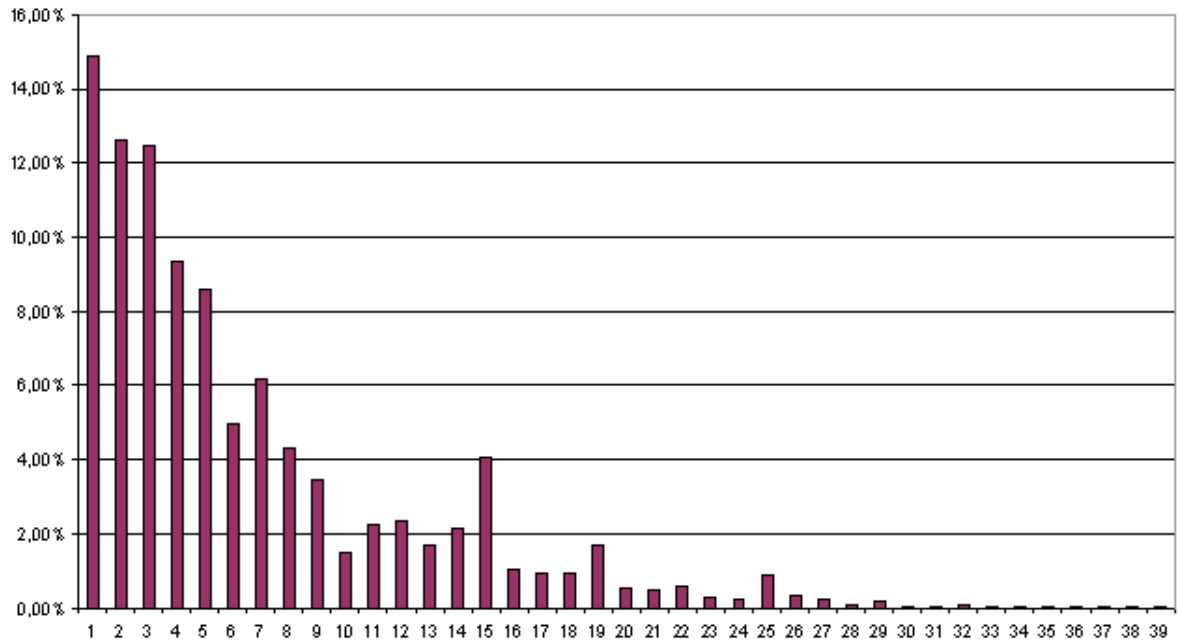
[54] Mais, à un même GHS de chimiothérapie pour cancer peuvent être associés plusieurs médicaments anticancéreux. Et, la valorisation (via le tarif T2A) du (ou des) GHS chimiothérapie(s) ne distingue pas s'il y a eu prescription et utilisation de telle molécule ou de telle autre au moment de la séance de chimiothérapie.

- [55] Du fait du prix élevé des médicaments de la liste « en sus » (et donc de l'incidence de ce prix sur le tarif GHS du séjour) et de la non homogénéité de leur prescription selon les séjours d'un même groupe homogène de séjours (GHS), leur financement ne pouvait être intégré de façon égalitaire dans le dispositif de tarification à l'activité par GHS au moment où et tel qu'il a été conçu en se fondant sur le système de recueil d'information du programme de médicalisation du système d'information (PMSI).
- [56] En effet, appliquer le même tarif de GHS à tous les mêmes séjours dans tous les établissements alors que le poste de dépenses correspondant au recours à ces médicaments est lourd mais que la dépense effective varie grandement selon les séjours et les établissements, aurait créé une inégalité de traitement et un effet d'aubaine pour certains établissements contraires aux principes mêmes qui ont prévalu dans la conception du dispositif de tarification à l'activité.
- [57] Une étude réalisée par la mission T2A en 2008 à partir des données FICHCOMP des 9 premiers mois de 2007 a montré que le GHM 28Z07Z « chimiothérapie en séances » regroupait 60 % des dépenses d'anticancéreux alors inscrits sur la « liste en sus ».
- [58] Mais chacun des produits ne représentait que 10 % ou moins des séjours du GHM ; et, en dehors de quelques exceptions, que le prix moyen par séjour de l'UCD était de 300 € ou plus, soit 70 % ou plus du tarif du GHS.

code		nb séjours du GHM avec l'UCD	Nb d'UCD*tarif de responsabilité	taux de séjours du GHM avec l'UCD	pxmoy_sej med	taux dépenses de l'UCD dans le tarif du GHS pour tous les séjours	taux dépenses de l'UCD dans le tarif du GHS pour les séjours avec UCD	Part du nb de séjours de l'UCD
9220097	HERCEPTIN 150 mg INJ FL	44443	69 310 166	7,02	1 559,53	25,9%	389,2%	86,7%
9178099	TAXOTERE 80mg INJ FL+FL	51943	51 891 881	8,20	999,02	19,4%	236,5%	77,8%
9197719	MABTHERA 500 mg PERF FL 50ml	24184	36 015 487	3,82	1 489,23	13,5%	352,5%	55,4%
9260599	ERBITUX 2 mg/ml INJ FL 50 ml	24378	26 380 973	3,85	1 082,16	9,9%	256,2%	77,0%
9261110	AVASTIN 25mg/ml perf fl 16ml	20707	25 674 904	3,27	1 239,91	9,6%	293,5%	83,6%
9173311	CAMPTO 100mg/5ml PERF FL	46329	23 631 968	7,16	521,34	8,8%	123,4%	78,7%
9182190	GBMZAR 1000 mg, lyophilisat pour usage	67217	20 782 296	10,62	309,18	7,8%	73,2%	79,0%
9260010	VELCADE 3,5 mg INJ FL 1	19253	19 775 755	3,04	1 027,15	7,4%	243,1%	78,9%
9261771	ALIMTA 500 mg PERF FL	9027	19 393 763	1,43	2 148,42	7,3%	508,6%	75,7%
9266567	ELOXATINE 5mg/ml PERF FL 20ml	30568	15 759 640	4,83	515,56	5,9%	122,0%	78,1%
9219467	TAXOL 6mg/ml INJ FL 50 ml	21508	9 178 733	3,40	426,76	3,4%	101,0%	80,3%
9261104	AVASTIN 25mg/ml perf fl 4ml	12507	9 024 390	1,98	721,55	3,4%	170,8%	81,1%
9197702	MABTHERA 100 mg PERF FL 10ml	15606	7 335 197	2,47	470,02	2,7%	111,3%	57,5%
9178082	TAXOTERE 20mg INJ FL+FL	23984	7 139 968	3,79	297,70	2,7%	70,5%	78,4%
9183077	ELOXATINE 100 mg PERF FL	13720	6 862 322	2,17	500,17	2,6%	118,4%	80,3%
9290637	ELOXATINE 5 mg/ml, poudre pour solution	9968	5 526 886	1,57	554,46	2,1%	131,2%	71,8%
9229483	CAELYX 2mg/ml PERF FL 25ml	4043	4 160 750	0,84	1 029,12	1,6%	243,6%	83,3%
9194460	CAELYX 2mg/ml PERF FL 10ml	4451	3 665 417	0,70	823,50	1,4%	194,9%	81,0%
9189944	TAXOL 6mg/ml INJ FL 17 ml	11982	3 417 748	1,89	285,24	1,3%	67,5%	82,2%
9137189	NAVELBINE 50 mg INJ FV 5ml	23086	3 016 150	3,65	130,65	1,1%	30,9%	75,4%
9187023	HYCAMTIN 4mg PERF FL 5ml	7476	2 853 773	1,18	381,72	1,1%	90,4%	82,5%
9266550	ELOXATINE 5mg/ml PERF FL 10ml	13507	2 652 175	2,13	196,36	1,0%	46,5%	79,5%
SS-TOTAL			373 450 342					

Source : Mission tarification à l'activité 2008

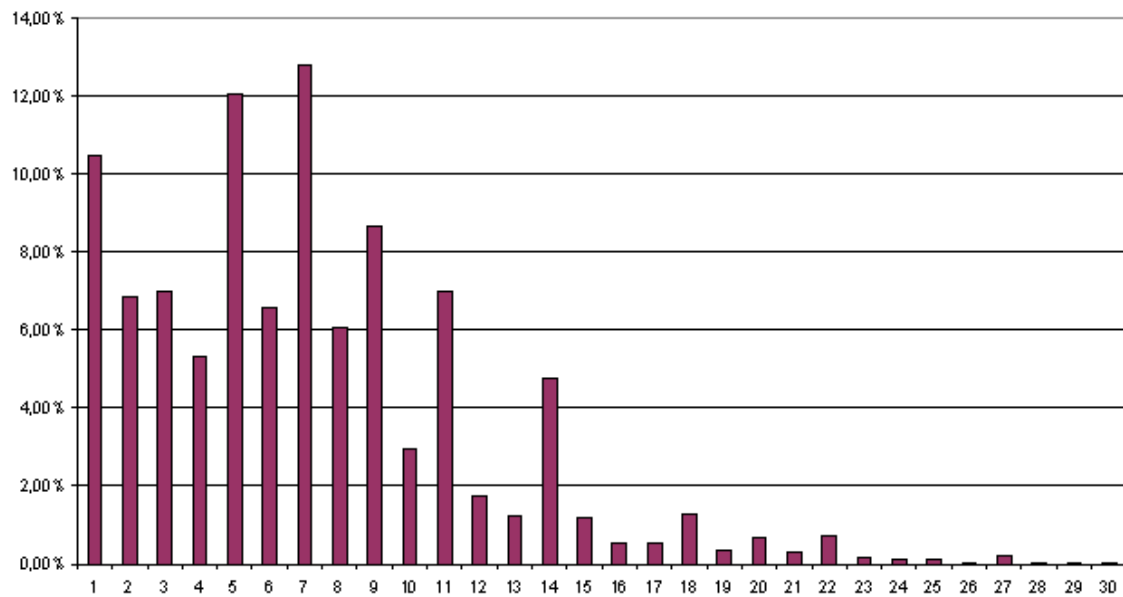
Répartition des séances de chimio par tranches de 100€ de consommations de médicaments



Source : Mission tarification à l'activité 2008

- [59] L'hypothèse d'une tarification à la pathologie semblait irréaliste du fait de l'hétérogénéité des prix des médicaments pour le traitement d'une même pathologie (comme l'indique le graphique ci-dessous relatif au GHM 28Z07Z pour le cancer colo-rectal), et de l'évolutivité des protocoles thérapeutiques.

Cancer colo-rectal : repartition des séances en fonction de la consommation de médicaments par tranches de 100 euros



Source : Mission tarification à l'activité 2008

2.2.2. L'intégration de la dépense au tarif du GHS est possible techniquement mais actuellement irréaliste en pratique

- [60] Il n'est pas impossible de concevoir un système d'information qui permettrait de connaître et de prendre en compte très précisément les conditions d'utilisation des médicaments les plus onéreux, notamment en oncologie. En Allemagne le système d'information hospitalier prévoit le codage spécifique de chaque molécule anticancéreuse prescrite et la fourchette posologique à laquelle elle a été utilisée. Ce choix a conduit à créer un très grand nombre de lignes complémentaires dans le répertoire de codage. Le financement est forfaitisé par tranche posologique.
- [61] Il paraît toutefois irréaliste d'envisager un tel dispositif dans notre pays tant qu'il n'y aura pas de saisie informatique systématique par le prescripteur au moment de la prescription, tant il complexifierait la tâche des responsables du recueil d'information qui interviennent secondairement.
- [62] La mission T2A dans le cadre de son étude de 2008 avait envisagé le scénario d'une tarification suivant des tranches de prix. Celui-ci conduisait à créer une quarantaine de GHS : GHS de chimio de base avec moins de 100€ de dépense de produits et un tarif T inférieur au tarif de l'époque ; GHS+1 entre 100 et 200 € et un tarif T+100 € ; GHS+2 entre 200 et 300 € et un tarif T+200...etc. Toutefois le dispositif ne permettait pas de radier l'ensemble des médicaments anticancéreux de la liste en sus dans la mesure où ils sont aussi prescrits dans d'autres GHM.

2.3. Le dispositif est a priori intéressant

- [63] Le dispositif spécifique de la « liste en sus » est a priori séduisant¹⁵. Il permet un large accès à des médicaments nouveaux dont on attend beaucoup en termes de service rendu aux personnes malades, notamment dans le cadre de la lutte contre le cancer. De surcroît, il conjugue cette garantie d'accès financier avec la mise en œuvre d'une politique de bon usage dans un cadre plus large de sécurisation du circuit du médicament dans les établissements de santé.

2.3.1. Il contribue à mettre en œuvre des politiques cohérentes

- Le dispositif conditionne le financement de médicaments coûteux à leur bon usage

- [64] Compte tenu de l'importance des dépenses occasionnées par le dispositif de la « liste en sus » et de la nécessité d'en garantir l'équité d'accès, une politique cherchant à rationaliser le recours à ces produits a été mise en œuvre qui répond aux préoccupations exprimées par de nombreux professionnels dans différents pays¹⁶. Un dispositif spécifique de financement pour ces médicaments a d'ailleurs été mis en place dans plusieurs pays européens, notamment en Allemagne¹⁷, en Angleterre, au Danemark, aux Pays-Bas. En France, la prise en charge financière de ces produits par l'assurance maladie a été conditionnée au respect d'un certain nombre d'engagements destinés à en garantir le bon usage dans les établissements de santé.
- [65] L'utilisation des produits concernés a été encadrée réglementairement. Le décret du 24 août 2005 a défini le cadre de bon usage de ces produits. Leur utilisation doit être conforme :
- soit à l'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour les spécialités pharmaceutiques ;
 - soit aux indications prévues à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale pour les dispositifs médicaux et prestations concernés (LPP) ;

¹⁵ Bussièrès JF et al. « Doit-on s'inspirer de la tarification à l'activité pour le financement des médicaments onéreux en établissements de santé ? » Can J Hosp Pharm 2010;63(3) :236-243.

¹⁶ Garattini S et al « Enhancing the rational use of new medicines across European health care systems ». Eur J Clin Pharmacol 2008;64:1137-1138.

¹⁷ Henschke C et al. "Extrabudgetary (NUB) payments : a gateway for introducing new medical devices into the german inpatient reimbursement system?" Journal of Management & Marketing in Healthcare 2010;3:119-133.

- soit à des protocoles thérapeutiques définis par l'agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS), la Haute autorité de santé (HAS) ou l'Institut national du cancer (INCa).

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

[67] Le décret a prévu des conditions d'utilisation plus larges qui doivent demeurer l'exception. Lorsque le prescripteur du produit ne se conforme pas aux dispositions précédentes, il doit porter au dossier médical l'argumentation qui l'a conduit à prescrire, en faisant référence aux travaux des sociétés savantes ou aux publications des revues internationales à comité de lecture qui ont conforté son choix.

[68] Le dispositif de la liste en sus prévoit que l'impact de ce cadre de bon usage sur les pratiques et son évolution doivent bénéficier d'une évaluation intervenant à deux niveaux.

[69] A l'échelon local, l'établissement est incité à mettre en place une procédure d'auto-évaluation fondée sur un dispositif de suivi et d'audit interne des pratiques de prescriptions devant porter notamment sur les produits facturables en sus des GHS.

[70] De plus, une évaluation collégiale devait être mise en œuvre au niveau régional ou interrégional par les Observatoires des médicaments, dispositifs médicaux et des innovations thérapeutiques (OMEDIT), structures d'observation et d'analyse créées auprès des agences régionales de l'hospitalisation (ARH)¹⁸, chargées d'animer une politique coordonnée de bon usage en la matière.

[71] Dans le cadre de la circulaire DHOS 2088/240 du 18 juillet 2008 relative au dispositif d'observation et d'évaluation des pratiques de prescription des produits facturables en sus des prestations d'hospitalisation, les établissements sont tenus de respecter les engagements qu'ils avaient pris dans le cadre de leur contrat de bon usage des médicaments (et des produits et prestations) établi conjointement par le directeur de l'agence régionale de l'hospitalisation et l'assurance maladie pour bénéficier du remboursement intégral de la part prise en charge par les régimes obligatoires d'assurance maladie. Le contrat vise d'une part à inciter les établissements de santé à s'engager dans une démarche d'amélioration continue de la qualité et de la sécurité des soins, et d'autre part à garantir la pertinence des prescriptions des produits concernés.

[72] Dans le cas où l'établissement ne respecte pas les stipulations de ce contrat et après qu'il a été mis en demeure de présenter ses observations, ce remboursement peut être réduit dans la limite de 30 % de la part prise en charge par l'assurance maladie et en tenant compte des manquements constatés. Les établissements qui n'ont pas adhéré au contrat de bon usage des médicaments et des produits et prestations bénéficient d'un remboursement à hauteur de 70 % de la part prise en charge par les régimes obligatoires d'assurance maladie. Dans tous les cas, la différence entre le montant remboursable et le montant remboursé ne peut être facturée aux patients.

[73] La circulaire de 2008 prévoyait également la mise en place d'un dispositif national d'observation et d'évaluation assurant notamment le suivi qualitatif des données de prescription d'un nombre restreint de produits facturables « en sus » et poursuivant plusieurs objectifs parmi lesquels :

- évaluer l'impact de la mise en œuvre des référentiels nationaux de bon usage sur les pratiques de prescription ;
- connaître les conditions réelles d'utilisation des médicaments et dispositifs médicaux ;

¹⁸ devenues agences régionales de santé (ARS) depuis la loi n°2009-879 du 21 juillet 2009 dite hôpital, patients, santé, territoires HPST.

- informer et échanger avec les professionnels de santé sur le bon usage en permettant aux professionnels de confronter leurs propres pratiques à celle de leurs pairs ;
- détecter le cas échéant des situations thérapeutiques émergentes ;
- disposer d'une source d'information pour l'évolution des référentiels de bon usage.

- [74] Les principaux critères qui devaient être pris en compte pour retenir les produits ciblés au niveau national étaient les suivants : produits nouveaux avec un impact de santé publique et/ou un impact économique importants, forte croissance en volume et en coûts, traçabilité par les établissements de santé, niches potentielles d'économies, existence de référentiels nationaux, écarts importants par rapport aux référentiels, nouvelle inscription sur la liste, modification récente du rapport bénéfice/risque.
- [75] Les médicaments ciblés à titre expérimental en 2008 ont été les suivants : HERCEPTIN®, AVASTIN®, GEMZAR®, REMICADE®, ENBREL®, et HUMIRA®.
- [76] Les circulaires qui ont suivi¹⁹ sont venues renforcer le dispositif et éclairer ses conditions de mise en œuvre, avec la diffusion d'un guide méthodologique relatif à la contractualisation.
- [77] Un taux national prévisionnel d'évolution annuelle a été défini pour encadrer la dépense, sans qu'il soit opposable ni aux ARS ni aux établissements de santé. Ce taux a été fixé à 10 % en 2009, à 8 % en 2010 et à 3 % en 2011. Des programmes ont été élaborés pour le ciblage du suivi des établissements, le contrôle, la détection des pratiques de prescription non-conformes, l'identification des écarts par rapport à taux d'évolution prévisionnel annuel, et, le cas échéant, la mise en œuvre de mesures correctrices (sanctions et/ou plans d'actions locales).
- Il favorise une politique du médicament intégrée dans les établissements de santé
- [78] Le dispositif de la « liste en sus » en renforçant les conditions de prescription, de dispensation, de traçabilité et d'analyse pharmaceutique de la prescription vient favoriser les efforts voulus par les pouvoirs publics en matière d'amélioration, de sécurisation et d'optimisation du circuit du médicament dans les établissements de santé.
- [79] L'articulation faite entre les requis propres du dispositif, le contrat de bon usage du médicament que les établissements passent avec l'ARS et l'évaluation du circuit du médicament dans le cadre de la certification des établissements témoigne de la double préoccupation de vouloir décloisonner les approches des différents acteurs de terrain et de simplifier les procédures et la charge de travail qui leur incombent dans les établissements.
- [80] Pour ce qui concerne les anticancéreux, le dispositif s'inscrit dans la dynamique du plan cancer qui favorise une plus grande collégialité dans la prise de décision thérapeutique. A noter qu'une incitation plus efficace à une préparation centralisée des chimiothérapies anticancéreuses permettrait l'optimisation de l'utilisation du nombre de flacons réellement ouverts et donc des économies de dépenses.
- En cancérologie il sert la politique articulant recherche translationnelle et soins
- [81] La recherche sur le cancer est un objectif prioritaire de santé publique. Les grands enjeux portent à la fois sur la recherche fondamentale et sur la recherche appliquée dont l'objectif est de transférer les résultats du laboratoire au patient et d'aboutir rapidement à des médicaments et des techniques guidant la prise en charge des malades. Ces enjeux sont au mieux servis par l'existence de centres de recherche intégrée bien identifiés où sont présentes des forces vives dans le domaine fondamental et où l'interaction directe avec des médecins cliniciens et avec les malades est possible.

¹⁹ Circulaire DSS : DHOS 2009/180 du 16 juin 2009, circulaire DSS/1C/DGOS/PF2/2010/389 du 12 novembre 2010, circulaire DSS/1C/DGOS/PF2 n°2011-448 du 1^{er} décembre 2011.

[82] Les phases précoces de mise en œuvre de recherche sur les médicaments et notamment les thérapies biologiques ciblées sont de plus en plus critiques pour les développements ultérieurs et leur utilisation validée pour les malades. A cet effet, et compte tenu de la complexité des procédures et des requis en matière de compétences et de plateaux technologiques (banque de tissus, cellules fluides biologiques, plate formes d'analyse à haut débit, bio-informatique...), une politique de sites pluridisciplinaires labellisés a été définie. Le développement de plates-formes de génétique moléculaire, l'accès aux tests permettant le ciblage des caractéristiques biologiques des tumeurs conduisant à un traitement personnalisé, et le fonctionnement en réseau s'inscrivent pleinement dans cette perspective. La politique menée relative au bon usage des médicaments anticancéreux couplée à la systématisation du recours aux tests prédictifs ne peut que renforcer la pratique en équipe et le développement de l'interaction entre soins et recherche.

2.3.2. L'encadrement des médicaments en vue de leur bon usage semble s'être amélioré

- Un encadrement accepté

[83] L'appréciation générale des différents acteurs rencontrés par la mission (cf. annexe 1), et notamment celle des établissements de santé, concernant le dispositif dans son ensemble est globalement positive :

- Il permet un meilleur accès aux traitements concernés.
- Il a favorisé le développement de la prescription nominative.
- Il a entraîné une prise de conscience parmi les prescripteurs de l'importance du respect des règles de bon usage, de la nécessité de justifier leurs pratiques, de la nécessité de limiter leurs prescriptions hors référentiels.
- Il incite à renforcer le dialogue entre acteurs concernés et la collégialité des décisions.
- Il permet un suivi des pratiques (traçabilité qualitative des indications) même si les outils informatiques des établissements ne sont pas optimums.

- Des risques d'effets négatifs non mis en évidence

[84] Les effets négatifs potentiels d'une radiation de la liste ont été analysés dans le cadre d'un autre rapport de l'IGAS portant sur les Agents stimulant l'érythropoïèse (ASE)²⁰. Certains effets négatifs sont spécifiques aux ASE ou aux patients concernés, essentiellement un effet report sur les traitements martiaux.

[85] D'autres avaient été soulignés en 2007 par la Cour des Comptes qui indiquait que le dispositif de la liste en sus favorisait l'effet structure.

[86] La mission n'a pas mis en évidence un tel effet négatif. Dans les trois régions analysées, les radiations intervenues ne semblent pas avoir eu d'effet délétère sur le recours aux médicaments ayant fait preuve de leur utilité.

[87] Outre les impressions orales recueillies, une région, l'Ile-de-France a conduit une étude cherchant un éventuel effet report de prescription entre deux spécialités anticancéreuses, après radiation de l'une d'elles. Il n'y a pas eu d'effet report entre les molécules étudiées, comme le montre le tableau ci-dessous, mais il est vrai que les indications et les utilisations des deux molécules ne sont pas strictement superposables.

²⁰Bensadon AC et al « Pertinence d'une intégration du montant des agents stimulant l'érythropoïèse dans les tarifs de dialyse » ; IGAS Juillet 2010.

Tableau 5 : Consommation comparée en UCD de paclitaxel et de docetaxel en 2009 et 2010 pour la région Ile-de-France

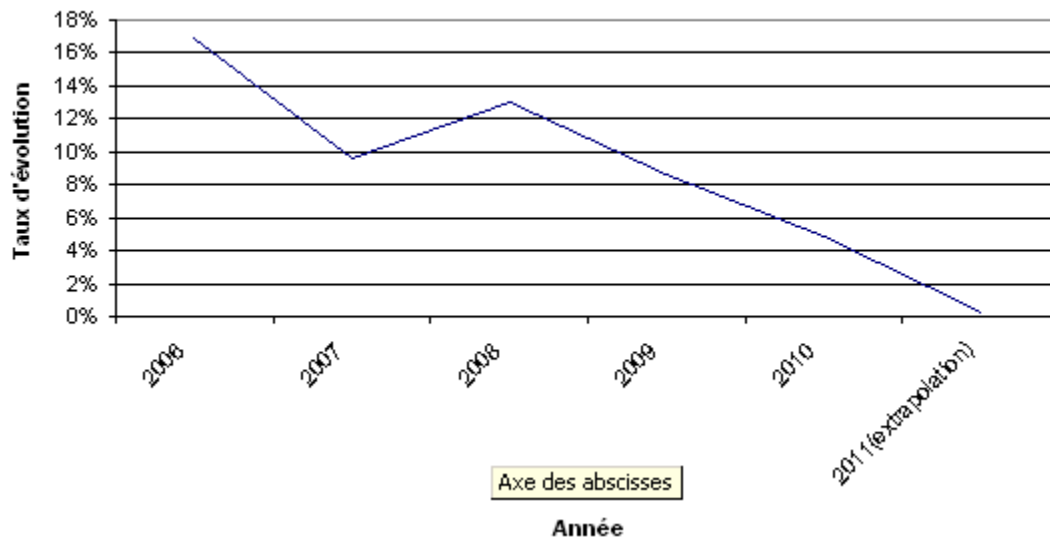
	2009	2010
Paclitaxel	63 050 UCD	56 102 UCD
Docetaxel	72 990 UCD	68 854 UCD

Source : DREES 2009-2010

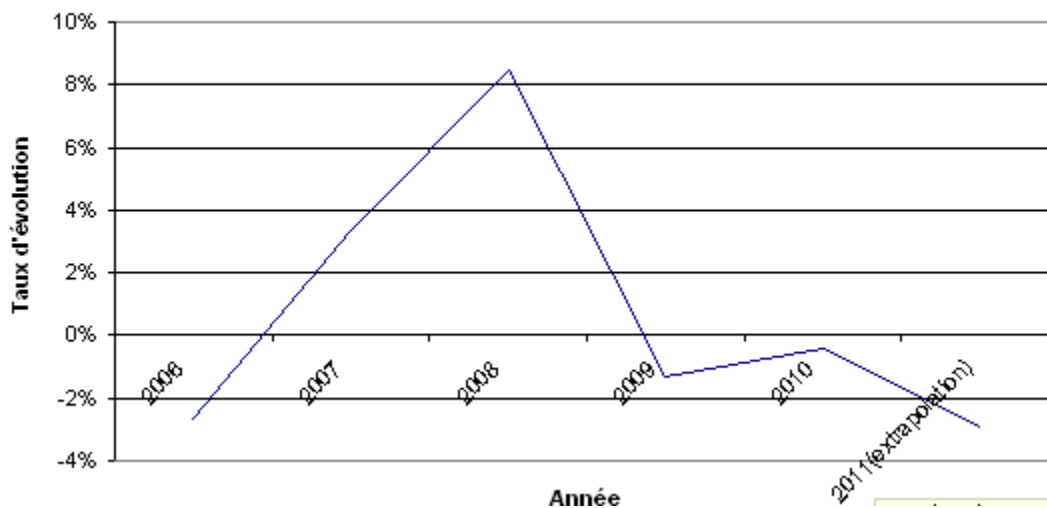
2.3.3. La croissance des dépenses s'est atténuée

[88] La croissance des dépenses a globalement diminué dans l'ensemble des établissements. Elle a grosso-modo suivi voire même anticipé le taux prévisionnel annuel de dépenses qui a été de 10 % en 2009, de 8 % en 2010, de 3 % en 2011 et qui est fixé à 1,5 % en 2012. Certains gros établissements toutefois conservent des taux d'évolution supérieurs au taux prévisionnel national, en particulier en 2011 alors que le taux national a été très franchement abaissé.

Evolution des Dépenses des médicaments et DMI, secteur ex-DG



Evolution des Dépenses des médicaments et DMI, secteur ex-00H



Source : ATIH

2.4. Le dispositif n'est toutefois pas suffisamment opérationnel

2.4.1. Une doctrine relative à l'inscription et à la radiation semble enfin avoir été dégagée mais elle reste largement mal connue des acteurs de terrain

- [89] La doctrine relative à l'inscription et à la radiation n'a été forgée que très progressivement. Les objectifs et critères pris en compte par le conseil de l'hospitalisation pour recommander d'inscrire les produits concernés sur la liste en sus ont évolué dans le temps.
- [90] Dans les premières recommandations de janvier 2005 aucun critère n'est apparu à lui seul déterminant au conseil de l'hospitalisation et ce dernier a recommandé de prendre en compte des considérations de trois ordres :
- des considérations statistiques qui permettent d'établir si la dispersion des coûts risque de poser des problèmes d'hétérogénéité de la distribution des coûts par GHS ;
 - des considérations médicales, prenant en compte l'impact éventuel sur les pratiques médicales d'une intégration dans les GHS ou à l'inverse d'une prise en charge en sus ;
 - des considérations relatives au schéma cible de convergence de la tarification à l'activité entre établissements publics et privés.
- [91] Celles de décembre 2005 ont préconisé de retenir le principe selon lequel le même mode de tarification devait être appliqué aux catégories de produits et prestations et aux médicaments ayant les mêmes finalités thérapeutiques.
- [92] Le conseil de l'hospitalisation a considéré qu'il convenait d'inscrire sur la liste « en sus » :
- les produits et prestations, dont les dispositifs médicaux implantables (DMI) innovants pour « maîtriser leur utilisation et poursuivre l'évaluation » ;
 - les DMI coûteux dont la pose intervient dans un grand nombre de GHM avec une forte hétérogénéité des prix des différents DMI au sein des GHS (est-ce parce qu'on escomptait que cela permettrait une homogénéisation des prix via un tarif de responsabilité homogène ?) ;
 - les produits et prestations pour lesquels il est constaté une variabilité des prix moyens des produits par établissement justifiée par des référentiels qui identifient des indications par sous-populations spécifiques au sein d'un même GHM, sauf si l'hétérogénéité des sous-populations permet de créer des GHS spécifiques par évolution de la classification.
- [93] En juin 2008 les recommandations du conseil préconisaient une méthode considérée comme « plus précise et plus rigoureuse » tenant compte de la dispersion statistique au sein des GHS, de l'application du principe d'égalité de traitement des produits comparables et du niveau d'ASMR²¹.
- [94] De fait, la préconisation du conseil était claire dans certains cas. Ainsi, lorsque le pourcentage de séjours susceptible de comporter une prescription médicamenteuse donnée rapporté au total des séjours du ou des GHM considérés était inférieur à 80 %, on devait considérer le pourcentage représenté par le prix du traitement par rapport au(x) tarif(s) du (des) GHS ; et un prix de traitement supérieur à 50 % du tarif dans tous les GHS concernés était en faveur d'une inscription sur la liste.
- [95] En revanche, la situation se compliquait si la proportion du prix par rapport au tarif était variable selon les GHS concernés. Il convenait alors a priori de ne pas inscrire le produit sur la liste, mais de rechercher une algorithmie des GHM plus adaptée et de voir si un codage plus précis ne permettait pas de concentrer les prescriptions dans l'un des GHM concernés afin de permettre la prise en charge par tarification du GHS correspondant. Concernant le niveau d'ASMR, le conseil estimait qu'il soit « un élément de la méthode de travail » et se contentait de recommander de ne pas inscrire les médicaments à ASMR V que lorsque les médicaments comparables n'étaient pas eux-mêmes inscrits sur la liste en sus.

²¹ Alors que la notion d'innovation apparaît dès 2005 pour les dispositifs médicaux de la liste en sus, l'innovation via la notion d'amélioration du service rendu (ASMR) n'apparaît pour les médicaments qu'en 2008.

- [96] En novembre 2010, le conseil a précisé sa méthodologie, notamment pour la prise en compte de l'usage majoritairement hospitalier des produits, de l'hétérogénéité des prescriptions, et du coût de traitement. Il s'est également positionné en matière d'amélioration requise du service médical rendu.
- [97] Il indique fonder sa recommandation d'inscription sur la prise en compte de l'ensemble des éléments suivants :
- l'usage attendu du médicament, toute utilisation marginale n'ayant pas vocation à être prise en charge par le dispositif de la liste « en sus » ;
 - le niveau de service médical rendu (SMR) apprécié par l'avis de la commission de la transparence placée auprès de la Haute autorité de santé (HAS), un niveau insuffisant justifiant une non inscription, un niveau faible constituant un élément en défaveur de l'inscription ;
 - le niveau d'amélioration du service médical rendu (ASMR) apprécié par le même avis ; l'absence d'amélioration (ASMR V) ou une amélioration mineure (une ASMR de niveau IV) portant sur l'ensemble de la population cible de l'indication concernée par rapport à tous les comparateurs ou alternatives thérapeutiques financés dans les tarifs de prestations d'hospitalisation ne devant pas conduire à une inscription ;
 - l'estimation de la fréquence de la prescription au sein des GHM ;
 - l'estimation du coût de traitement moyen par séjour de la spécialité concernée ;
 - l'application du principe d'égalité de traitement des produits comparables.
- [98] Une fréquence de prescription inférieure à 80 % et un coût moyen de traitement par séjour élevé, supérieur à 30 % du montant total du (des) tarif(s) du (des) GHS concerné(s) constituent des éléments déterminants pour inscrire le produit sur la liste « en sus ».
- [99] Une fréquence de prescription élevée, supérieure à 80 % quelque soit le coût ou un coût inférieur à 30 % du (des) tarif(s) du (des) GHS concerné(s) quelque soit la fréquence de prescription constituent des éléments déterminants de radiation de la liste.
- [100] Toute modification des indications thérapeutiques de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) donne lieu à un nouvel examen.

Critères d'inscription	Coût élevé > 30 % montant tarif GHS	Coût < 30 % total GHS	Critères de radiation	Coût élevé > 30 % montant tarif GHS	Coût < 30 % total GHS
Fréquence prescription < 80 % non quasi systématique	liste en sus	GHS	Fréquence prescription < 80 % non quasi systématique	maintien liste en sus	radiation
Fréquence de prescription élevée > 80 %	GHS	GHS	Fréquence de prescription élevée > 80 %	radiation	radiation

- [101] En dépit de ces évolutions, les critères de gestion de la liste par le conseil de l'hospitalisation demeurent très peu connus des acteurs de terrain : OMEDIT et établissements de santé. Il en est de même des objectifs poursuivis par le conseil en matière de gestion de la liste.
- [102] Ainsi, la liste a-t-elle vocation à assurer un dispositif pérenne de financement ou à n'être qu'un dispositif transitoire ? De même, les médicaments inscrits sur la liste sont-ils destinés à y rester de façon pérenne tant que les critères de radiation ne sont pas remplis ou la vocation du dispositif est-elle de ne les financer dans ce cadre que de façon transitoire ?

2.4.2. Sa mise en œuvre n'est ni assez dynamique ni assez transparente

- La dynamique de gestion de la liste en sus paraît insuffisante : la veille est trop limitée, le nombre de radiations insuffisant

[103] L'activité de veille se heurte à deux difficultés : celle de l'agenda du conseil de l'hospitalisation qui pourrait être revu et resserré, et celle de l'expertise. Cette dernière, et en particulier les capacités d'anticipation en matière d'arrivée de nouveaux candidats à l'inscription, pourraient être améliorés grâce à une meilleure articulation des travaux du conseil avec l'ANSM, la HAS, l'INCa et le CEPS et au recours aux expertises de terrain (comme deux récents rapports de l'IGAS l'ont préconisé à propos des dispositifs médicaux²²). De son côté, l'ATIH devrait être sollicitée pour intervenir de façon systématique et proactive pour repérer les radiations possibles et non seulement à la demande, de façon ponctuelle et allongeant d'autant les délais de décision.

[104] Le nombre de radiations a été limité, mais semble être en augmentation :

- en 2010. : 5 molécules anticancéreuses génériquées, représentant 178 présentations ;
- en 2011 : 2 molécules anticancéreuses génériquées + 3 autres pour des motifs divers non liés à la régulation (arrêt de commercialisation, retrait de l'agrément collectivité, demande du laboratoire) soit au total 104 présentations différentes ;
- depuis début 2012 : 2 molécules anticancéreuses génériquées + 12 molécules ne répondant plus aux critères introduits fin 2010, soit 45 présentations.

[105] Au 1^{er} décembre 2011, la liste des spécialités pharmaceutiques inscrites sur la « liste en sus » comprenait 2543 unités communes de dispensation (UCD), une même spécialité pouvant exister sous différentes formes de conditionnement, chacune représentant une UCD. Comme l'indique le tableau ci-dessous, la révision périodique de la liste, engagée depuis 2009, n'a pas conduit à un nombre significatif de radiations. Plus du quart (26,5 %) des UCD inscrites fin 2011 le sont depuis plus de 5 ans.

Tableau 6 : Ancienneté des UCD de la liste en sus

Année d'inscription	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
Nombre d'UCD	501	174	227	348	454	522	317

Source : données ATIH

- La mise en œuvre des recommandations du Conseil de l'hospitalisation n'est pas satisfaisante

[106] Lors de sa séance de décembre 2009, le conseil recommandait que soient radiées de la liste les érythropoïétines (EPO) arguant de ce que leur fréquence d'utilisation au cours des séances de dialyse pour des patients atteints d'insuffisance rénale chronique était de 70 % et de ce que leurs prix d'achat moyens apparaissaient compatibles avec les seuils de coût²³. Cette dernière recommandation qui pose des problèmes d'acceptabilité de la part de certains prescripteurs, n'a toujours pas été mise en œuvre.

²² Morel A et al « Evolution et maîtrise de la dépense des dispositifs médicaux » IGAS Novembre 2010. Duhamel G et al « La contribution de la Haute autorité de santé à la sécurité des soins : évaluation de son dispositif de contrôle interne » IGAS Juillet 2011.

²³Bensadon AC et al Juillet 2010, cité.

- [107] Suite aux recommandations du conseil de l'hospitalisation de décembre 2009, la forme injectable de cinq molécules (princeps et génériques) anticancéreuses ont été radiées (Epirubicine, Paclitaxel, Vinorelbine, Oxalipolatine, Fludarabine), l'inscription de génériques sur la liste en sus en 2007 ayant conduit à de fortes baisses de prix d'achat et les prix étant désormais compatibles avec les seuils de coûts retenus dans les recommandations de juin 2008. La recommandation du conseil préconisait que les spécialités pharmaceutiques inscrites sur la liste « en sus » dont les indications thérapeutiques étaient proches de celles des cinq spécialités radiées, fassent l'objet d'un suivi de leur consommation. Celui-ci n'a été réalisé que partiellement.
- [108] Il a fallu plus d'un an au conseil pour recommander (en décembre 2010) la radiation des spécialités (princeps et génériques) ayant pour molécule la gemcitabine et l'irinotecan alors que leurs génériques étaient commercialisés depuis 2009.
- [109] En application de sa recommandation de novembre 2010 relative à la prise en compte du niveau d'ASMR, le conseil a recommandé que la spécialité MYOZYME® soit inscrite dans son indication chez les personnes atteintes de la forme infantile de la maladie de Pompe, mais qu'elle ne le soit pas dans la forme tardive²⁴. Cette recommandation n'avait toujours pas été suivie d'effet fin 2011.
- Les conditions de réintégration dans les GHS ne sont pas assez transparentes
- [110] Les établissements rencontrés, relayés par leurs fédérations, soulignent le manque de transparence des conditions de réintégration des médicaments radiés de la liste en sus dans les tarifs des GHS.
- [111] Deux problèmes se posent :
- la non réintégration visible à l'euro - l'euro des coûts des médicaments concernés dans les tarifs des GHS concernés ;
 - l'impact inhomogène de cette réintégration sur les établissements en fonction de leur recours variable au médicament, notamment du fait de la variabilité de leur case-mix, créant un effet de rente pour les faibles prescripteurs et à l'inverse, pénalisant les forts prescripteurs et créant un risque théorique d'éviction de malades de leur part.
- [112] Si la réintégration à l'euro - l'euro est bien opérée, elle n'apparaît pas forcément dans le tarif dans la mesure où la réintégration n'est pas le seul élément de passage entre le tarif de l'année N-1 et le tarif de l'année N, l'évolution des tarifs des GHS en général dépendant de plusieurs facteurs : changement de la classification, changement du périmètre des tarifs (notamment lorsqu'interviennent des mesures de transfert d'une part de la masse tarifs vers une enveloppe MIG), mesures d'économies, taux d'évolution des tarifs en vue du calage de la masse tarifaire par rapport à l'ONDAM.
- [113] L'impact financier local, variable selon l'activité de l'établissement, bien qu'amointri puisque c'est une des conditions de la radiation, n'en reste pas moins potentiellement non négligeable pour certains établissements concentrant leur activité sur un petit nombre de GHS.
- [114] Dans un souci de plus grande transparence, il est recommandé à ces établissements qui disposent localement des éléments permettant d'évaluer l'impact de la radiation dans leur établissement, d'alimenter le dialogue de gestion qu'ils ont avec l'ARS de leur région sur la base de leurs analyses pour que l'ARS puisse, le cas échéant, en tenir compte, notamment dans le cadre des crédits d'aide à la contractualisation (AC) de l'enveloppe MIGAC dont elle dispose.

²⁴ Voir infra la position suisse.

2.4.3. Des outils de gestion contractuelle plutôt satisfaisants, qui peuvent être améliorés

- Les outils de gestion

- [115] Globalement, l'équilibre trouvé, dans le cadre du dispositif de la liste « en sus », entre encadrement réglementaire et mobilisation locale des établissements, des professionnels et des équipes de soins n'est pas contesté.
- [116] Plus précisément, les différents outils de gestion contractuelle mobilisés sont globalement reconnus, c'est-à-dire connus et acceptés : qu'il s'agisse du contrat de bon usage des médicaments, des référentiels de pratique ou du taux annuel prévisionnel d'évolution des dépenses. Ce dernier en particulier, bien qu'il ne soit pas opposable ou parce qu'il n'est pas opposable, est perçu comme utile du fait de sa souplesse permettant de prendre en compte la situation différente des différents établissements.
- [117] Pour autant, des améliorations pourraient être apportées sur un certain nombre de points.
- [118] Certaines dispositions des circulaires de la politique nationale en matière de suivi et de contrôle ont un caractère qui selon les régions peut paraître trop contraignant, trop limitatif ou trop flou, et n'est pas adapté à la situation de chacun des établissements. Une évolution possible consisterait à définir pour le ciblage des établissements et des molécules un axe national tout en laissant une marge de choix supplémentaire aux régions.
- [119] Les déclinaisons régionales des contrats de bon usage paraissent assez inhomogènes. Le peu de mutualisation et l'absence de visibilité sur la conduite à tenir dorénavant, ceux-ci étant arrivés à échéance début 2012, risque d'amplifier ces différences²⁵. La mission n'a pas eu connaissance du bilan des contrats passés sur le sujet. Mais, là encore un équilibre devrait être recherché entre un nombre limité de priorités nationales et une latitude laissée aux ARS sous réserve que celles-ci justifient leurs choix.
- [120] Ailleurs, des lacunes existent dont la correction ne paraît pas aisée.
- [121] La visibilité des prix des médicaments réellement pratiqués dans les établissements est très insuffisante²⁶. L'absence de transparence sur la réalité des prix d'achat dans les établissements tient au dispositif lui-même. L'établissement étant remboursé à l'euro (sauf insuffisance de bon usage), l'incitation à obtenir un prix inférieur au tarif de responsabilité fixé par le CEPS qui consiste à lui faire partager l'économie réalisée avec l'assurance maladie, peut lui paraître insuffisante au regard de la capacité qu'il a à afficher un prix facial pour les médicaments de la liste en sus, prix qui peut être de fait modulé par des remises consenties sur d'autres produits, notamment ceux dont la prescription hospitalière influencera celle au décours de l'hospitalisation, et/ou par des avoirs de fin d'année.
- [122] Cette absence de transparence sur la réalité des prix dans les établissements a plusieurs conséquences :
- elle ne permet pas de comparer les prix d'achat et le tarif de responsabilité établi par le CEPS ;
 - elle ne permet pas d'estimer l'intérêt respectif d'une politique d'achat locale ou centralisée ou d'une régulation nationale quasi opposable des prix ;
 - elle ne permet pas d'évaluer leur effet régulateur cumulatif, limitant ou divergeant ;
 - elle ne permet pas d'évaluer la pertinence ou les éventuelles limites de la politique d'intéressement instaurée dans le cadre du dispositif de la « liste en sus ».
- [123] Les dépassements tarifaires pratiqués par certaines entreprises demeurent également largement méconnus du CEPS qui dès lors ne peut les prendre en compte dans le cadre de sa politique conventionnelle.

²⁵ Un décret en cours de préparation devrait clarifier la situation.

²⁶ Comme l'a souligné un précédent rapport de l'IGAS : Cubaynes MH et al « Le circuit du médicament à l'hôpital » IGAS Mai 2011.

[124] Le niveau national perd toute information sur les médicaments radiés de la liste. Et, plus globalement, le CEPS reste largement tributaire des entreprises pharmaceutiques pour suivre les niveaux de dépenses France entière par produit et par entreprise

[125] Le niveau de preuve exigible en ce qui concerne les références admissibles de la littérature scientifique et médicale et les critères de jugement cliniques à prendre en compte pour étayer toute décision de traitement hors AMM, hors PTT ne sont pas explicites. Dès lors le niveau de ressource et de compétence requis dans les ARS et les OMEDIT pour évaluer le bien fondé de la prescription et les arguments inscrits par le prescripteur dans le dossier du patient pour justifier la prescription « à titre exceptionnel » paraît hors de portée et tout contrôle réel quasi impossible. Une réponse pragmatique serait de distinguer dans le ciblage des établissements entre centres très spécialisés et autres établissements, au moins pour ce qui concerne les établissements ayant recours à des protocoles non avalisés par la tête de réseau (voir infra).

- Les référentiels

[126] Concernant les référentiels de bon usage, on peut estimer disposer d'éléments de réponse suffisants vis-à-vis de certains constats ou de certaines critiques. Ainsi :

- l'existence de quelques différences en termes de contenu entre référentiels institutionnels et référentiels de sociétés savantes ne constitue pas aux yeux de la mission de problème majeur dans la mesure où certaines informations contenues dans les référentiels de sociétés savantes peuvent venir soutenir la prescription locale hors PTU si elles sont suffisamment fondées ;
- les délais d'actualisation des référentiels de l'INCA, généralement annuels voire infra annuels, ne paraissent pas dirimants ;
- la non actualisation de certaines AMM ne semblent pas non plus constituer un obstacle majeur pour les prescripteurs.

[127] En revanche, certaines critiques ou certaines attentes peuvent difficilement recevoir de réponses satisfaisantes. Cela concerne en particulier les stratégies thérapeutiques, les protocoles à suivre, notamment en n^{èmes} lignes de traitement²⁷, et les conseils en matière d'arrêt de traitement. Compte tenu de la multiplicité des réponses possibles, ceux-ci doivent plutôt être cherchés dans le cadre des réseaux régionaux qu'attendus des référentiels nationaux²⁸.

[128] Dans certaines régions, certains référentiels peuvent se différencier des référentiels nationaux par leur présentation ou en signalant les discordances existantes entre référentiels nationaux et référentiels de sociétés savantes. Ces distinctions ne posent pas de problème aux yeux de la mission. En revanche OMEDIT et ARS n'ont pas à se substituer aux agences et instances nationales pour apporter d'autres contenus aux référentiels recommandés. Et, lorsque se pose aux médecins cliniciens la question de la stratégie thérapeutique à retenir pour les malades, il est de leur responsabilité d'établir les protocoles de prise en charge qu'ils jugent pertinents et d'être en mesure de rendre compte de leur validité scientifique.

2.4.4. Un dispositif d'évaluation émergent dont les premiers résultats appellent une plus grande mobilisation

[129] La mission, sans prétendre à une vision exhaustive, a analysé les rapports d'activité des OMEDIT de pratiquement la moitié des régions métropolitaines dont les 3 plus grosses.

²⁷ Lorsque le patient a déjà reçu un ou une ou plusieurs cures de chimiothérapie, lorsqu'il ne répond plus au traitement et que la maladie cancéreuse reprend ou progresse.

²⁸ Les référentiels de bon usage établis par les agences nationales sont conçus pour répondre à l'exigence réglementaire de définir les situations d'utilisation scientifiquement justifiées ou non (AMM, PTT, situations non acceptables). Ils n'ont pas vocation à donner des indications en termes de stratégies thérapeutiques ou de protocoles les plus adaptés.

- [130] Les mobilisations locales dans les établissements semblent s'être opérées de façon globalement assez progressive et surtout très hétérogène. Le degré d'implication des directions et des professionnels, entre pairs, semble très variable selon les établissements. Les outils permettant d'encadrer la prescription médicale et/ou d'œuvrer au bon usage des médicaments sont très disparates selon le degré de développement ou d'adaptation de leur système d'information.
- [131] A titre d'exemple, à l'AP-HP les consommations de médicaments hors GHS sont suivies par pôle. Les actions encadrant le bon usage se font au niveau des services et des pharmacies de différents sites et au niveau du siège. Dans les services et les pôles, outre l'accompagnement et l'enseignement des médecins juniors, certaines évaluations des pratiques professionnelles portent sur la prescription médicamenteuse, et notamment celle des médicaments de la « liste en sus ». Le contrôle de la prescription se fait également dans les pharmacies. Les prescriptions se font soit sous forme nominative sur document papier pré-imprimé puis les dispensations sont saisies nominativement dans le logiciel de gestion de la pharmacie du site, soit via un logiciel de prescription qui permet de distinguer entre prescripteur junior ou senior et entre prescription conforme à l'AMM ou au PTT, ou non. Dans ce cas, l'indication n'étant pas autorisée par les référentiels, le prescripteur doit renseigner une case expliquant son choix et le pharmacien du site est en mesure de vérifier l'existence d'une référence bibliographique le motivant. Les pharmacies analysent ces prescriptions au regard des AMM, des référentiels nationaux (ceux de l'INCa en cancérologie, ceux de l'AFSSAPS pour les autres médicaments) et des référentiels de l'AP-HP dits de « juste prescription ». Les indications hors référentiels sont discutées localement dans le cadre des COMEDIMS, comités du médicament ou de leur équivalent. Le siège de l'AP-HP procède pour sa part à des analyses globales ponctuelles. Dernièrement, il a évalué les conditions de prescriptions des douze médicaments dont la dépense a été la plus importante durant le 1er semestre de 2011, vérifié leur conformité aux référentiels existants et fait le bilan des utilisations hors référentiels.
- [132] Mais cette situation n'est pas rencontrée dans tous les établissements. En région Centre, par exemple, en 2010 seule une grosse moitié des établissements (55 %) déclaraient s'assurer de la présence des indications des médicaments facturés en sus des GHS dans le dossier patient par audit interne.
- [133] Le taux de prescriptions hors référentiels (hors AMM, hors PTT) constitue le critère d'évaluation principal du bon usage des médicaments. Ce taux s'avère parfois très élevé.
- [134] Ainsi, à l'AP-HP, REMICADE®²⁹ le premier médicament de la liste en sus en valeur à l'AP-HP durant les 6 premiers mois de 2011 (12,2 % du montant total de la dépense de médicaments facturés en sus des GHS) a été prescrit hors référentiel chez 4,6 % des patients traités par le médicament. La prescription de la spécialité dans la sarcoïdose a concerné 32 % des utilisations hors référentiel. De multiples publications dont des résultats de plusieurs essais contrôlés sortis après parution du référentiel AFSSAPS de 2008 ont été mises en avant pour la motiver.
- [135] La prescription de MABTHERA®³⁰ (10,8 % du total de la dépense) hors référentiel a concerné 24,7 % des patients traités par ce produit (et 21,6 % de la dépense pour ce produit). Plus de la moitié l'ont été en cancérologie, 26 % d'entre ces derniers pour une maladie de Waldenström. La Direction de la politique médicale de l'établissement semble entériner le fait en indiquant: « Le Rituximab est devenu un standard en hématologie et est largement utilisé par les hématologues notamment en cas de pathologie agressive et d'impasse thérapeutique ».

²⁹ Infliximab, anticorps monoclonal de la classe des anti-TNF α , indiqué dans la polyarthrite rhumatoïde, la spondylarthrite ankylosante, le psoriasis, la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique

³⁰ Rituximab, anticorps monoclonal indiqué à la fois en cancérologie (lymphomes non hodgkiniens, leucémie lymphoïde chronique) et en rhumatologie (polyarthrite rhumatoïde)

- [136] Les conditions de prescription de AVASTIN®³¹ interpellent davantage encore. Le médicament qui a représenté 10,1 % du montant total de la dépense de médicaments facturables en sus des GHS durant les 6ers mois de 2011 à l'AP-HP, a été prescrit hors référentiel chez plus d'un patient sur trois (34 % ; soit 30,1 % de la dépense pour ce produit). Le pourcentage de patients traités hors référentiel s'élève à 75 % en cancérologie.
- [137] Un pourcentage important de prescriptions hors référentiel est également intervenu pour d'autres médicaments hors cancérologie : 17 % des prescriptions d'immunoglobulines humaines normales intraveineuses (soit 14,1 % des 10,8 % du total de la dépense que représentent les IGIV) ; 24 % des prescriptions de NOVOSEVEN®³² (médicament qui a représenté 4,9 % du total de la dépense de médicaments « en sus »).
- [138] Pour autant, le pourcentage de prescription jugée non acceptable par l'établissement est très limité à la fois en nombre de patients et en pourcentage de dépenses.
- [139] Un constat similaire (forte proportion de prescriptions hors référentiel et justification scientifique validée localement) a été fait dans les trois centres de lutte anticancéreux étudiés en Ile-de-France, en Rhône-Alpes et en PACA. Un contrôle sur dossier réalisé en mai 2011 par la CPAM de Marseille à l'AP-HM a montré un taux de prescription hors référentiel inférieur à 10 %. L'AP-HM estime ce taux à 13,3 % sur les trois premiers trimestres de 2011. Toutefois ce taux est de 54,6 % pour AVASTIN® et de 22,5 % pour MABTHERA®.
- [140] On retrouve également un pourcentage notable de prescriptions hors référentiels (hors AMM, hors PTT) dans d'autres régions. Ainsi, à titre d'exemple :
- en Haute Normandie le pourcentage de prescriptions hors référentiels déclaré par les établissements en 2008 était de 15 % pour AVASTIN®, de 16 % pour HERCEPTIN®³³, de 30 % pour GEMZAR®³⁴ notamment sur la base d'un référentiel régional pris « dans l'attente de parution des référentiels nationaux » ;
 - lors d'un contrôle réalisé sur dossiers début 2011 en Basse Normandie : 47 % de prescription d'AVASTIN® hors référentiels, 37 % pour MABTHERA®, 24 % pour TAXOTERE® ; au CLCC : sur 29 dossiers tirés au sort, 3 n'ont pu être retrouvés, 8 n'étaient pas conformes soit 38 % d'anomalies ; même taux de non-conformité au CHU, 10/26 dossiers ;
 - les résultats pour PACA, la Corse et Monaco au 2^e trimestre de 2011 montraient un taux de prescription hors référentiels de 7 % pour les antinéoplasiques ;
 - en région Centre, le pourcentage de prescriptions hors référentiels pour les anticancéreux est en progression : 11,3 % sur les 9ers mois de 2011, 11,4 % en 2010, 9 % en 2009.
- [141] Mais la justification scientifique de ces pratiques est loin d'être toujours établie. L'OMEDIT Centre a cherché à analyser la pertinence des publications apportées par les établissements de la région pour justifier leurs prescriptions hors référentiels et a constaté une grande hétérogénéité en la matière. Sur 103 publications analysées, seulement 4 étaient citées par plusieurs établissements. Le quart des publications étaient identifiées en « insuffisances de données » dans l'annexe des référentiels de bon usage de l'INCa. La moitié des publications datent de plus de 3 ans et sont des études cliniques de phase II. Un tiers des articles sont des études rétrospectives ou des revues générales. La plupart des articles font référence à de petites cohortes de patients³⁵.
- [142] Dans ce contexte, l'évaluation réalisée au niveau régional et l'appui national paraissent insuffisants.

³¹ Bevacizumab, anticorps monoclonal antiangiogénique, indiqué dans plusieurs formes de cancers avancés ou métastatiques (colorectal, sein, bronches, rein ovaire, trompes de Fallope, péritonéal)

³² Eptacog alpha, facteur de coagulation indiqué dans certaines formes d'hémophilies et certaines pathologies en hématologie

³³ Trastuzumab, anticorps monoclonal indiqué dans certains cancers du sein, en adjuvant ou métastatiques

³⁴ Gemcitabine, indiqué dans plusieurs formes de cancers avancés ou métastatiques (vessie, pancréas, bronchique, ovaire, sein)

³⁵ OMEDIT Centre « Suivi des prescriptions hors référentiels des médicaments de la liste en sus en région Centre » Décembre 2011.

- [143] Bien que la régulation de la dépense de la liste en sus fasse partie des 10 priorités nationales de gestion du risque fixées aux ARS, la mobilisation de ces dernières a été tout à fait insuffisante : en 2009, la majorité des régions (13/25) n'avaient pas conduit les actions de suivi demandées³⁶. Et l'engagement des agences, nonobstant les points de vue loco-régionaux et celui de l'administration centrale qui estimait qu'il s'était significativement intensifié en 2011, ne peut toujours pas être considéré comme satisfaisant. Ainsi, selon la circulaire ministérielle de septembre 2011³⁷ :
- en moyenne moins de la moitié (48 %) des établissements ciblés ont été effectivement contrôlés et ce pourcentage a varié de 10 à 100 % selon les régions ;
 - dans 10 régions sur 25 aucun contrôle de dossier de patient n'a été effectué ;
 - aucune récupération d'indus n'a été effectuée ;
 - dans plus de la moitié des régions (17 /25) aucun plan d'actions n'a été conclu.
- [144] L'appui national mérite également d'être développé, notamment pour ce qui concerne l'appui méthodologique car l'interprétation d'un taux élevé de prescription hors référentiel est délicate.
- [145] Une prescription hors référentiel peut correspondre soit à une prescription jugée localement pertinents compte tenu de la situation du malade et des données de la littérature soit à une prescription jugée inacceptable par les agences nationales. Et l'analyse de la pertinence des prescriptions au regard de la littérature nécessite une expertise poussée – notamment pour évaluer la pertinence des niveaux de preuves et critères de jugement mis en avant - dont l'ensemble des OMEDIT et l'ensemble des établissements ne disposent pas. Un taux similaire entre deux établissements peut donc signifier deux situations très différentes.
- [146] D'autant que les motifs de variations de pratiques dans un GHS donné sont nombreux : écarts de besoins entre patients (différence de lourdeur des pathologies au sein des populations prises en charge entre établissements) ; écarts de besoins dans le temps chez les mêmes patients du fait de l'évolution de la maladie ou d'une comorbidité ; modalités de réponse au traitement différentes (patients hypo ou non répondeurs) ; modalités de prise en charge différentes³⁸ ; variations des modes d'administration (perfusion intraveineuse, administration sous cutanée ou per os) et des dosages (fonction de la surface corporelle des patients).
- [147] Des facteurs organisationnels peuvent également intervenir : par exemple, l'accès en temps et en heure à un examen ayant une influence sur la décision de traitement.
- [148] Des facteurs économiques sont également susceptibles d'interférer avec la prescription et d'expliquer des variations de pratiques au sein d'un même GHS : du fait du coût d'un médicament par rapport à un autre, ou des modalités de son financement (produit présent ou non sur la « liste en sus »), ou du fait du coût et/ou des modalités de financement de produits dont l'utilisation est liée à celle du médicament, en ayant par exemple une influence sur les dosages à administrer (cas des traitements martiaux et des agents stimulants l'érythropoïèse chez les insuffisants rénaux).
- [149] On comprend donc que des variations importantes puissent être observées entre régions, entre établissements et même entre médecins prescripteurs dans un même établissement et qu'elles rendent l'interprétation des résultats d'évaluation et de comparaisons entre établissements difficiles, même entre établissements ayant des activités similaires et présentant des case-mix a priori comparables.
- [150] La mission en matière de bon usage souligne l'importance de rechercher un consensus entre pairs sur le bienfondé des prescriptions médicamenteuses et de le faire entériner dans le cadre de l'actualisation des référentiels nationaux.

³⁶ Circulaire DSS/1C/DGOS/PF2/2010/389 du 12 novembre 2010.

³⁷ Données septembre 2011 in Circulaire DSS/1C/DGOS/PF2 n° 2011-448 du 1^{er} décembre 2011.

³⁸ Ainsi Bensadon AC et al ont montré que les modalités de prescription des agents stimulant l'érythropoïèse peuvent varier selon la technique et la durée de dialyse chez les personnes atteintes d'insuffisance rénale chronique. Bensadon 2010 cité.

[151] Elle recommande par ailleurs que soient évalués concomitamment au bon usage des médicaments anticancéreux la bonne adéquation du recours aux tests dits « compagnons » qui accompagnent certains d'entre eux.

2.4.5. Le bilan de la régulation économique réalisée est incomplet

[152] Bien que la croissance des dépenses se soit tassée, ces dernières restent très importantes et sont restées jusqu'à 2011 constamment supérieures à l'ONDAM comme l'indiquent le tableau et le graphique ci-dessous :

Tableau 7 : Evolution des dépenses des médicaments de la liste « en sus » dans les établissements (ex DG + ex OQN)

	Médicaments en sus (y compris HAD) (M€)	Evolution N/N-1 (%)
2005	1 603,30	
2006	1 883,65	+ 17,5 %
2007	2 107,52	+ 11,9 %
2008	2 430,34	+ 15,3 %
2009	2 552,86	+ 5,0 %
2010	2 634,95	+ 3,2 %
2011 (période)		
2011 (extrapolation)	2 649,72	+ 0,6 %

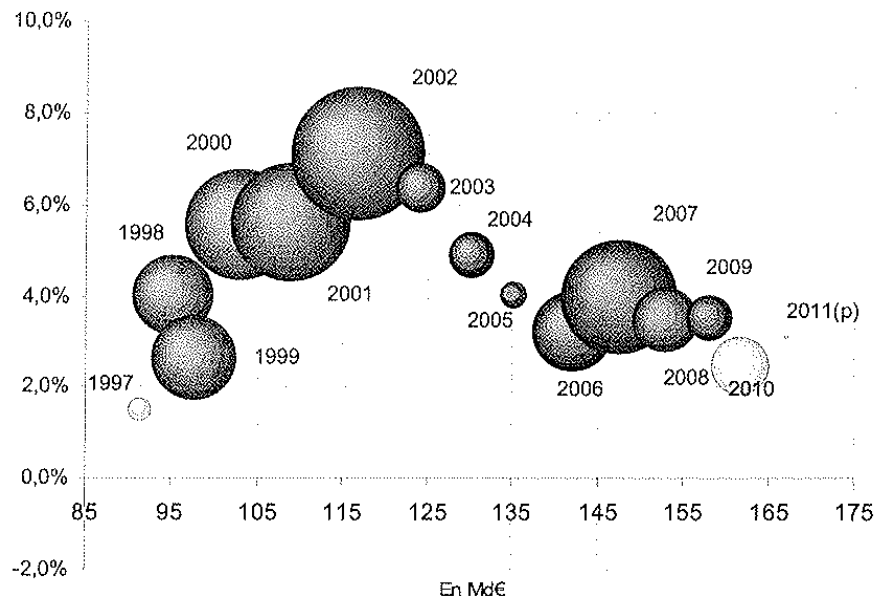
Source : données stat ATIH

2011: prévisions sur la base des données des 11 premiers mois pour le secteur ex-DG et des 10 premiers mois pour le secteur ex-OQN

Nota: les dépenses et les évolutions en 2010 incluent les dépenses des établissements ex-DG de Guyane soumis à la T2A ex-DG depuis le 01/01/2010

Nota: les dépenses et les évolutions en 2009 incluent les dépenses du Service de Santé des Armées (SSA) soumis à la T2A ex-DG depuis le 01/01/2009

Graphique 1 – Évolution des dépenses dans le champ de l'ONDAM



Note de lecture : en abscisses figure le niveau de dépenses constaté (en milliards d'euros) et en ordonnées le taux d'évolution associé ; la taille des bulles représente l'ampleur du dépassement (en gris plein) ou de la sous-consommation (en noir strié). Ainsi, en 2007, les dépenses dans le champ de l'ONDAM ont atteint 147,6 Md€ compte tenu d'un dépassement de 2,8 Md€, soit un taux d'évolution à périmètre constant de 4,0%.

Source : DSS.

- [153] De surcroît, si le dynamisme de l'évolution des dépenses s'est infléchi au plan national, une forte hétérogénéité peut être notée selon les établissements et selon les régions (-2,1 % pour le total des dépenses de la liste en sus en Bourgogne vs + 19,5 % en Champagne-Ardenne pour les trois premiers semestres de 2011).
- [154] Mais la seule constatation de l'évolution des dépenses ne suffit pas. Notamment parce que différents facteurs interfèrent : les radiations de médicaments de la liste, les politiques d'anticipation des entreprises pharmaceutiques dont le médicament va être générique, politiques qui peuvent varier selon les entreprises, dans le temps et selon les établissements acheteurs, l'inscription de nouveaux médicaments, l'absence de transparence sur la réalité des prix d'achat dans les établissements.
- [155] Et il n'y a pas de bilan économique suffisant relatif au dispositif, à la pertinence de sa gestion, à l'efficacité de sa régulation, notamment dans les établissements de santé.
- [156] On dispose, en revanche, d'une estimation de l'impact de la politique de régulation des prix de ces médicaments par le CEPS. Les révisions successives des prix (PFHT) des molécules de la liste en sus par le CEPS auraient entraîné en moyenne une baisse d'environ 10 % à volume constant³⁹.

Historique des révisions de PFHT des principales molécules de la liste en sus - Exemples

Molécule - UCD ¹⁾	Révision 1		Révision 2		Révision 3		Révision 4		Baisse de PFHT
	PFHT, €	Date d'application	PFHT, €	Date d'application	PFHT, €	Date d'application	PFHT, €	Date d'application	
Avastin - 9261110	1 281	23/09/2005	1 178	01/09/2011	1 089	01/01/2012			-15%
Avastin - 9261104	348	23/09/2005	320	01/09/2011	296	01/01/2012			-15%
Herceptin	652	11/05/2005	619	13/01/2006	597	01/01/2009			-15%
Remicade	561	11/05/2005	536	11/09/2009	509	01/10/2010	483	01/08/2011	-14%
Mablihera - 9197702	282	11/05/2005	264	01/09/2009					-6%
Mablihera - 9197719	1 410	11/05/2005	1 318	01/09/2009					-7%
Taxotere - 9353964	1 317	11/11/2010	527	01/09/2011					-60%
Taxotere - 9178082	180	11/05/2005	175	01/09/2009	70	01/09/2011			-61%
Revlimid - 9298113	172	21/05/2008							0%
Revlimid - 9298136	181	21/05/2008							0%
Tegeline - 9182847	85	11/05/2005	85	09/07/2005	98	29/09/2006	104	01/01/2011	23%
Tegeline - 9182863	170	11/05/2005	170	09/07/2005	195	29/09/2006	209	01/01/2011	23%
Alimta - 9311670	268	06/06/2008	240	01/01/2012					-11%
Alimta - 9261771	1 200	11/05/2005	1 140	01/01/2012					-5%
Advate - 9258098	780	11/05/2005							0%
Advate - 9258094	1170	11/05/2005							0%
Erbilux - 9260599	209	11/05/2005							0%
Erbilux - 9301111	1045	10/10/2007	945	15/02/2009					-10%
Tysabri	1 800	20/07/2007							0%
Velcade - 9318910	327	05/12/2008	314	01/09/2009					-4%
Velcade - 9260010	1 143	11/05/2005	1 099	01/09/2009					-4%
Aranesp ¹⁾ - 9233237	18	11/05/2005	16	01/07/2008	15	31/12/2010	13	01/07/2012	-25%

1) Aranesp - 9233237 à litre indicatif (43 UCD à date)

Source : analyse Roland Berger, Assurance maladie.

- Au total, concernant le dispositif de la liste « en sus »

Recommandation n°1 : Il paraît justifié de pérenniser le dispositif de la liste « en sus ».

Recommandation n°2 : Le dispositif devrait être réservé aux médicaments nouveaux et particulièrement onéreux (voir infra les conditions pour attribuer un prix très élevé à un médicament).

Recommandation n°3 : La dynamique de gestion de la liste par le conseil de l'hospitalisation (veille, toilettage...) doit être renforcée.

Recommandation n°4 : Un toilettage de la liste actuelle s'impose, suite à la diminution du prix de certains médicaments compte tenu du gain en santé qu'ils apportent effectivement.

³⁹ Roland Berger 2012 cité.

Recommandation n°5 : L'évaluation du bon usage des médicaments dans les établissements de santé par les ARS et les OMEDIT doit être renforcée, notamment l'analyse des prescriptions hors référentiels et celle des pratiques décisionnelles partagées entre pairs.

Recommandation n°6 : Un équilibre doit être recherché entre priorités nationales et marges régionales laissées aux ARS pour le ciblage des établissements et des molécules à suivre.

Recommandation n°7 : OMEDIT et ARS n'ont pas à se substituer aux agences et instances nationales pour apporter d'autres contenus aux référentiels nationaux de bon usage.

2.5. *Des interrogations sur les chimiothérapies anticancéreuses*

2.5.1. **La complexité des conditions de prescription des n èmes lignes de chimiothérapie**

- [157] Les situations auxquelles sont confrontés les médecins quotidiennement pour la prise en charge des personnes malades, en particulier des personnes atteintes de cancer sont très variées et souvent complexes, en particulier passée la phase de primo traitement. En effet, la situation clinique peut différer grandement d'un patient à l'autre et, dans le temps, chez un même patient.
- [158] Le patient peut répondre au traitement de première intention ou ne pas répondre. Le patient peut rechuter. L'état du patient, le degré de dissémination de sa maladie, son état général, l'antériorité des traitements qu'il a reçu, leur efficacité, leur tolérance peuvent varier, varient, et placent les médecins qui les prennent en charge dans des situations elles aussi très complexes dans la mesure où l'état des connaissances relatives au bénéfice/risque de chaque spécialité pharmaceutique dans ces différentes situations est, sauf exception, extrêmement limité, et guère traduisible en protocole opérationnel.
- [159] Cet état de fait rend le caractère scientifiquement approprié des n ème lignes de traitement incertain et, dès lors, les pratiques de certains prescripteurs très aléatoires.
- [160] En effet, même si nombre d'essais thérapeutiques ayant conduit à l'AMM ont été réalisés en n ème ligne de traitement et en réunissant des patients dans des situations cliniques très hétérogènes, les résultats de ces essais ne permettent pas d'anticiper l'efficacité du traitement dans toutes les situations cliniques rencontrées. Et la décision de traitement et des modalités de traitement est prise en situation d'incertitude, les connaissances disponibles ne permettant pas de réellement anticiper sur le bénéfice prévisible pour le patient et le risque qu'il encoure (risque d'inconfort, d'intolérance ou de complication parfois grave).
- [161] La réalité et la complexité de cet état de fait n'est pas quantifiée.
- [162] Le dispositif de recueil d'information concernant les médicaments de la liste en sus ne permet pas de distinguer si une spécialité pharmaceutique a été utilisée lors d'un séjour ou d'une séance en traitement de première ligne ou si la même spécialité a été prescrite en n ème ligne de traitement.
- [163] Le dispositif auto déclaratif relatif au bon usage des médicaments de la liste en sus dans les établissements de santé ne prévoit pas non plus de distinguer pour l'emploi d'une spécialité pharmaceutique son utilisation en première ou en n ème ligne de traitement.
- [164] Les données dont disposent les OMEDIT ne permettent pas des comparaisons aisées entre établissements, mais les taux de prescriptions hors AMM, hors PTT doit interroger sur les conditions de prescriptions - hors des très gros établissements disposant d'une expertise poussée en cancérologie - des chimiothérapies au-delà des premières lignes de traitement ou hors des situations où les protocoles de prise en charge professionnels sont suffisamment codifiés.

- [165] Il n'appartient pas aux rapporteurs d'identifier ces situations. Ils n'en auraient d'ailleurs pas l'expertise, et dès lors pas la légitimité. En revanche, la mission fait un certain nombre d'hypothèses et de recommandations pour œuvrer à garantir un meilleur niveau d'expertise partagée dans les établissements de santé prenant en charge des personnes atteintes de cancer sans pour autant disposer d'une expertise optimale en son sein.
- [166] Si la tenue de réunions de concertation pluridisciplinaire semble – de l'avis de tous - avoir amélioré la qualité globale de la prise en charge des malades atteints de cancer en général ; ces réunions telles qu'elles sont conçues hors centres très spécialisés ne sont pas à même - sauf exception - de réunir les compétences nécessaires pour répondre efficacement à la question des stratégies à adopter en cas de non réponse thérapeutique.
- [167] Outre la complexité de la décision et du choix de la stratégie thérapeutique, des difficultés notables existent également relatives aux modalités d'administration des ces médicaments qui elles aussi appellent une compétence et surtout une expérience particulières.
- [168] Une organisation graduée ou en réseau de la prise en charge de ces situations devrait être envisagée en ou au sein des régions, les modalités de fonctionnement en réseau pouvant être adaptées aux situations locales (vacations, télémedecine...). L'organisation en réseau devrait permettre de développer une capacité de décision partagée non différée et de collecter des informations sur les conditions de prise en charge et le suivi des personnes malades (études observationnelles), notamment en matière de sécurité d'emploi et de tolérance, susceptibles de mieux orienter les prescriptions futures de ces médicaments dans ces situations.
- [169] Pour s'assurer de la pertinence des prescriptions les autorités régionales devraient tenir compte du degré de compétence des établissements et distinguer entre établissements hautement compétents ou fonctionnant en réseau avec ceux-ci d'une part et autres établissements d'autre part.
- [170] Compte tenu des améliorations encore nécessaires pour harmoniser les pratiques de prescriptions et généraliser le bon usage des médicaments, en particulier des anticancéreux en n^{ème} ligne de traitement, la mission recommande qu'au-delà du volume d'activité requis pour être autorisé à prendre en charge des personnes atteintes de cancer, soit également pris en compte, pour une autorisation d'activité, le niveau de qualité des pratiques de soins dans l'établissement, notamment en matière de bon usage des médicaments.
- [171] Les établissements prenant en charge des patients atteints de maladies cancéreuses doivent faire l'objet d'une autorisation administrative pour cette activité. Actuellement seul le volume d'activité de l'établissement est pris en compte, donc l'expérience et par extrapolation la qualité supposée. Cette caractéristique devrait évoluer, aux yeux de la mission. D'une part la logique de prise en compte de la qualité pour autoriser une activité à risque devrait s'appliquer aux équipes et aux individus et pas seulement à un établissement. D'autre part les critères pris en compte pour juger de la qualité devraient plus se rapprocher du service réel rendu aux patients et donc aller vers la prise en compte des résultats cliniques. La mission est par ailleurs consciente qu'un tel objectif ne peut être poursuivi que progressivement et en accompagnant les professionnels de terrain. La recommandation qu'elle fait de prendre en compte le niveau de bon usage et son évolution dans les établissements concernés constituerait une étape.

Un dispositif spécifique en Angleterre

Depuis avril 2011, un dispositif spécifique a été mis en place en Angleterre pour financer les traitements médicamenteux anticancéreux de n^{ème} ligne qui ne figurent pas parmi les médicaments disponibles en routine au sein du National health service (NHS) suite à l'intervention du NICE (l'organisme chargé de l'évaluation médico-économique des médicaments onéreux en Angleterre)⁴⁰. Il s'agit d'un fond national, le « Cancer drug fund »⁴¹ dont la déclinaison est régionale et se fait via les 10 Strategic Health authorities (SHAs) d'Angleterre. Chaque SHA dispose d'une enveloppe financière prédéfinie pour l'année et fermée. Il n'y a pas de financement prévu au-delà de l'enveloppe si celle-ci est consommée avant la fin de l'année. C'est un dispositif de liste positive. Chaque SHA fixe sa propre liste. Celle-ci peut donc varier (en fait à la marge) d'une région à une autre. La SHA qui gère l'enveloppe régionale fait appel à un panel d'experts qui fixent le contenu de la liste et établissent les référentiels à partir desquels sera prise au cas par cas la décision de financer, ou non. Il s'agit donc d'une procédure d'entente préalable. La demande doit être motivée et émaner de l'oncologue responsable de la personne malade. La décision de la SHA peut être prise en quelques jours. Elle doit intervenir en toute hypothèse dans le mois. Sont pris en considération : le type de cancer, le stade de la maladie, l'état général de la personne malade, les traitements antérieurs, leur efficacité, leur toxicité, les alternatives thérapeutiques disponibles, l'état des connaissances relatives au bénéfice clinique potentiel du médicament sollicité, à sa toxicité et son coût. Tout refus de financement doit être motivé. Une information directe des patients est disponible sur le web, renseignant notamment sur le dispositif de leur région, la liste et les caractéristiques des médicaments disponibles ainsi que les essais thérapeutiques en cours de manière à pouvoir entrer dans un essai et accéder au médicament par le biais de la recherche clinique en cas de refus de financement de la SHA.

2.5.2. Les choix thérapeutiques en fin de vie

- [172] De nombreux témoignages font état de prescriptions de chimiothérapies anticancéreuses en services de soins palliatifs. Les chiffres de l'ATIH ne corroborent pas cette impression. Le nombre de séjours de la racine « 23702 Soins palliatifs » ayant eu des consommations d'anticancéreux en 2010 est faible par rapport au nombre de séjours où un diagnostic associé de soins palliatifs a été côté (3629 vs 76 446). De surcroît, les données disponibles ne permettent pas d'analyser finement le recours à ces chimiothérapies anticancéreuses, notamment parce que le codage ne permet pas de distinguer le but poursuivi entre chimiothérapie à visée curative, palliative, antalgique ou compassionnelle.
- [173] Quoiqu'il en soit, la question plus globale de la prise en charge et de la prescription de chimiothérapies anticancéreuses en fin de vie se pose de façon particulièrement délicate pour les malades, leur famille et les équipes soignantes. La peur de la mort, le désir des patients de ne pas perdre espoir, celui des médecins et des équipes soignantes de répondre à leur détresse, la difficulté à pronostiquer et à prédire la durée de survie conduisent probablement (mais à une fréquence inconnue) à des décisions et des prises en charges non étayées par les données de la science.

⁴⁰ Ce dispositif vient en sus d'une ligne spécifique de financement pour les médicaments de prescription non courante existant au sein des cabinets de premier recours, les Primary care trust (PCT) qui gèrent la prise en charge des personnes inscrites auprès d'eux en ambulatoire et, le cas échéant, en cas d'hospitalisation.

⁴¹ Voir le site web du Cancer Drugs Fund.

- [174] Une étude britannique a analysé les conditions de prise en charge de patients décédés dans les 30 jours après avoir reçu une chimiothérapie systémique anticancéreuse, notamment pour évaluer le caractère approprié de la décision de traiter ces patients et la qualité des soins qu'ils ont reçus. Les données cliniques et biologiques recueillies de façon prospective de quelques 600 malades ont été exploitées par un panel d'experts multidisciplinaire⁴². Parmi les résultats obtenus :
- 35 % des patients ont reçu un traitement satisfaisant. Mais chez 49 % des patients, des améliorations auraient pu être apportées à la prise en charge (des améliorations cliniques dans 38 % des cas, des améliorations organisationnelles dans 6 % des cas, des améliorations cliniques et organisationnelles chez 5 % des patients) ;
 - 86 % des patients ont été traités dans un but palliatif ;
 - un peu moins du quart des patients (21 %) avaient une altération importante de leur état général avant de commencer la chimiothérapie ;
 - le panel a estimé que pour 19 % des patients la décision de traiter était inappropriée ;
 - le protocole de traitement n'a été discuté que pour 58 % des patients ;
 - 35 % des derniers cycles ont été administrés à des doses jugées inappropriées ;
 - chez 12 % des patients, le traitement a été poursuivi alors que la progression de la tumeur était manifeste ;
 - 43 % des patients ont subi un effet indésirable grave du fait de la toxicité du traitement ;
 - la chimiothérapie est apparue avoir causé ou accéléré le décès dans 27 % des cas ;
 - le décès n'a fait l'objet d'une discussion en réunion multidisciplinaire que pour une toute petite minorité des patients (16 %).
- [175] Une étude conduite fin 2007 dans deux établissements de santé du Mans relative à la dernière ligne de thérapeutique anticancéreuse palliative a montré que la moitié des patients décédaient dans les 60 jours après le traitement, avec une médiane de survie de 22 jours⁴³.
- [176] Ces résultats doivent être interprétés avec précaution et ne sauraient être extrapolés aux conditions de prise en charge en France en général. Mais l'importance des constats de cette étude et la complexité à la fois clinique, psychologique et éthique de la gestion de telles situations au quotidien dans les établissements de santé doivent conduire à s'interroger collectivement sur nos pratiques en la matière.
- [177] Au-delà de l'objectif « d'acculturation » à la démarche palliative que prône la HAS et que prend en compte la procédure de certification (critère 13.a), une réflexion commune devrait être conduite sur une approche plus systématisée- même si chaque situation doit faire l'objet d'une démarche propre, au cas par cas⁴⁴ - notamment en ce qui concerne :
- ✓ la prédiction pronostique relative à l'échéance vitale⁴⁵ ;
 - ✓ les éléments conduisant à la décision de traiter ou de ne pas traiter⁴⁶ ;

⁴² Mort D. "For better, for worse ? A review of patients who died within 30 days of receiving systemic anti-cancer therapy". NCEPOD. 2008

⁴³ Source OMEDIT Pays-de-Loire.

⁴⁴ A cet égard, la mission ne partage pas le point de vue du comité « Ethique et cancer » qui suggère que les règles d'arrêt de traitement soient intégrés dans les référentiels existants voir Comité éthique et cancer « Du bon usage des molécules onéreuses en cancérologie et avis sur les choix inhérents aux contraintes imposées par le coût des molécules » Avis n°17 du 30 septembre 2011.

⁴⁵ La réflexion pourra notamment s'inspirer des recherches conduites par l'OMIT Bretagne – Pays de Loire qui, après avoir travaillé sur l'évaluation de la performance d'un score pronostique chez les personnes atteintes de cancer, coordonne une étude prospective multicentrique (Palliachim) sur la pertinence d'une thérapeutique anticancéreuse hors hormonothérapie et un outil d'aide à la décision pour les praticiens. Voir aussi : Barbot AC et al. « Assessing 2-month clinical prognosis in hospitalised patients with advanced solid tumor » J Clin Oncol, 26 :2538-2543, 2008. Gripp S et al. "Prediction in terminally ill cancer patients by clinical estimates, laboratory tests, and self related anxiety and depression." J Clin Oncol, 25:3313-3320, 2007. Glare PA et al. "Diagnostic accuracy of the palliative prognosis score in hospitalized patients with advanced cancer." J Clin Oncol, 22:4823-4828,2004. Tassinari D et al. "The palliative prognostic score and survival in patients with advanced solid tumors receiving chemotherapy." Support Care cancer, 16:359-370, 2008.

- ✓ l'information du patient et les conditions de la décision partagée entre l'équipe soignante, le patient, sa famille⁴⁷ ;
- ✓ la discussion pluridisciplinaire relative à la décision de traitement et aux modalités thérapeutiques appropriées ;
- ✓ les conditions de surveillance et de prise en charge des effets indésirables, notamment chez des patients neutropéniques en état de choc septique ;
- ✓ les conditions de décisions d'arrêt de traitement ;
- ✓ la discussion en réunion de morbi-mortalité (locale, régionale ou interrégionale) de tous les cas de décès dans les 30 jours suivants une chimiothérapie systémique anticancéreuse.

[178] En toute hypothèse, les situations de « fin de programme thérapeutique » ne devraient pas conduire à laisser les malades et leur famille à l'abandon.

2.5.3. Les chimiothérapies anticancéreuses en ville et en services de soins de suite et de réadaptation échappent au dispositif

[179] Le recours à des chimiothérapies anticancéreuses en ville et en services de soins et de réadaptation va augmenter. Plusieurs raisons vont y contribuer : la faisabilité en termes de conditions d'administration (produits efficaces per os) et de préférence du point de vue du patient car permettant d'éviter des séjours ou des séances hospitalières astreignantes et non dénuées de risque (infections nosocomiales) pour eux et coûteux pour la collectivité

[180] Ces pratiques vont générer des dépenses qui seront croissantes et importantes car les prix unitaires des produits sont élevés voire très élevés et les durées de traitements prolongées voire très prolongées (> 5 ans) du fait de l'efficacité des traitements.

[181] Outre les conditions de financement qui appelleront peut-être des dispositifs propres, 3 enjeux majeurs devront être pris en compte et pour lesquels aucune réponse n'est aujourd'hui apportée :

- ✓ les conditions de garantie de bon usage ;
- ✓ la toxicité de ces produits qui diffère de celle des médicaments actuellement disponibles en ville dans ces maladies ;
- ✓ l'enjeu de la bonne observance, particulièrement important pour ces malades du fait de l'enjeu curatif, de la toxicité particulière des ces médicaments et de leurs coûts.

[182] Les conditions pour répondre à ces enjeux doivent faire l'objet d'une réflexion collective. Parmi les éléments à prendre en compte :

- ✓ les conditions de prescription initiale en établissement labellisé « réseau » selon un protocole défini par le réseau ;
- ✓ les conditions de suivi protocolisées par l'établissement tête de réseau.

[183] La situation dans les établissements de soins de suite et de réadaptation semble très inhomogène, qu'il s'agisse :

- ✓ des conditions de financement des médicaments anticancéreux, malgré la mesure 21.1 du plan caner qui prévoit explicitement un financement à partir d'une liste en sus ;
- ✓ des conditions de prise en charge des malades qui sont traités sur place ou retransférés dans leur établissement de court séjour d'origine pour la réalisation des chimiothérapies ;
- ✓ des conditions de bon usage des médicaments qui sont mal suivies et évaluées par les ARS.

⁴⁶ Craig C et al. "Aggressiveness of cancer care near the end of life: is it a quality of care issue?" J Clin Oncol, 26:3860-3866,2008. La revue Prescrire. "Savoir ne pas traiter par chimiothérapie anticancéreuse en fin de vie". Petit manuel de pharmacovigilance et pharmacologie clinique. Paris 2011.

⁴⁷ Matsuyama R et al. "Why do patients choose chemotherapy near the end of life ?" J Clin Oncol 24:3490-3496,2006. Audrey S et al. "What oncologists tell patients about survival benefits of palliative chemotherapy and implications for informed consent : qualitative study." BMJ, 337:741-752, 2008.

➤ Concernant les chimiothérapies anticancéreuses

Recommandation n°8 : L'évaluation du bon usage des médicaments anticancéreux devrait se faire concomitamment à celui des tests dits « compagnons ».

Recommandation n°9 : L'encadrement des n^èmes lignes de chimiothérapies anticancéreuses devrait être renforcé et les critères d'éligibilité des établissements pour ces prises en charge revus.

Recommandation n°10 : L'accès à ces traitements, et leur financement, devraient être conditionnés à un fonctionnement au sein d'un réseau (régional, infra régional ou interrégional).

Recommandation n°11 : Les stratégies thérapeutiques devraient être établies par ou avec l'établissement (CLCC ou CHU) tête de réseau.

Recommandation n°12 : Les protocoles de prise en charge des patients concernés devraient être validés dans le cadre de réunions communes régulières au sein du réseau.

Recommandation n°13 : Les personnes traitées devraient faire l'objet d'un recueil d'informations dans le cadre d'études systématisées (études observationnelles...) régulièrement analysées dont le financement pourrait être soutenu dans le cadre des MIGAC.

Recommandation n°14 : Les pratiques locales, les actions de gestion des risques, dont les analyses de morbi-mortalité devraient faire l'objet d'échanges réguliers au sein du réseau.

Recommandation n°15 : L'autorisation d'activité en cancérologie de ces établissements devrait être conditionnée à leur bon fonctionnement au sein du réseau et au niveau de bonnes pratiques constatées dans l'établissement.

Recommandation n°16 : Une réflexion commune devrait être menée sur l'encadrement et le bon usage des médicaments anticancéreux en ville chez les malades ambulatoires.

Recommandation n°17 : Une réflexion commune devrait être conduite pour une approche plus systématisée des prises en charge en fin de vie en ce qui concerne les chimiothérapies anticancéreuses, même si chaque situation doit faire l'objet d'une démarche propre.

3. UN DISPOSITIF QUI NE FAIT QUE PALLIER LES DEFATS MAJEURS DU SYSTEME DE FIXATION DU PRIX DE CES MEDICAMENTS

3.1. *Un dispositif conçu pour financer l'innovation*

- [184] La mission s'est posé la question de la pertinence de la création, et aujourd'hui du maintien du dispositif.
- [185] Le dispositif doit sa création et sa légitimité à la conjugaison de différents éléments : la volonté de garantir l'accès de ces médicaments pour toutes les personnes malades, partout⁴⁸ et l'impossibilité de les financer dans le cadre actuel de la T2A du fait de la conjonction du prix très élevé des médicaments que justifierait leur caractère innovant, du fait de l'hétérogénéité du recours et des modalités d'utilisation de ces médicaments dans les différentes situations pathologiques où ils sont prescrits, et de l'impossibilité pour le dispositif actuel de tarification dans le cadre de la T2A de prendre en compte cette hétérogénéité dans les différents séjours hospitaliers.
- [186] Si le prix de ces médicaments n'avait pas été très élevé, la question d'un dispositif spécifique de financement ne serait pas posée. Il n'y aurait pas eu d'obstacle à intégrer la dépense médicamenteuse dans les tarifs T2A des GHS durant lesquels ils sont prescrits, les variations du poids de la dépense effective pouvant être considérées comme acceptables malgré les variations entre séjours et établissements. De fait, quand on considère à la fois les critères d'inscription sur la liste en sus et les critères de radiation de cette liste, si le coût du produit est limité (ie. inférieur à 30 % du coût global du GHS) le produit n'est pas éligible au dispositif : il ne peut être inscrit sur la liste, il est radié de la liste s'il y figurait et le coût du produit transféré sur le tarif du GHS⁴⁹.
- [187] Evaluer la pertinence du dispositif c'est donc s'interroger sur (1) les possibilités actuelles du système de codage dans les établissements et la pertinence des pratiques de prescription pour lesquels la mission a déjà apporté des éléments de réponse, (2) la pertinence des prix pratiqués et des tarifs de responsabilité accordés par le CEPS dans le cadre du dispositif (car le tarif accordé conditionne en très grande partie les prix de vente pratiqués par les entreprises pharmaceutiques⁵⁰), et (3) la réalité de l'innovation qui motiverait de tels niveaux de prix.
- [188] A ces égards, le constat fait par la mission est sévère et appelle une réflexion plus générale sur les modalités d'évaluation, de fixation des prix et de régulation de ces médicaments particulièrement onéreux.

3.2. *Un degré réel d'innovation tout à fait insuffisant*

- [189] Si la question de la définition de l'innovation n'est univoque ni en France ni dans les autres pays, l'attention doit se porter sur le progrès apporté par les nouveaux médicaments.

⁴⁸ C'est-à-dire dans tous les établissements où les patients le nécessitant sont pris en charge.

⁴⁹ On pourrait même s'interroger sur l'adéquation du tarif actuel de la séance de chimiothérapie pour cancer dont le niveau élevé s'expliquerait par le recours à des médicaments ne figurant pas sur la liste en sus. Il s'agirait de voir si l'inscription de tous les médicaments anticancéreux sur la liste en sus ne permettrait pas de réduire de façon significative le tarif GHS de la séance et si la prise en charge des chimiothérapies en ambulatoire ne serait pas plus efficiente. Ce faisant, le risque d'effet report, favorisant le recours à une molécule prise en charge à 100% mais dont le coût serait plus élevé, serait annihilé.

⁵⁰ C'est en tout cas l'analyse de Roland Berger (cité), mais comme le relevait la Cour des comptes dans son rapport de 2007, les données disponibles sont loin d'être exhaustives.

3.2.1. La manière dont l'innovation se définit peut varier, mais la façon dont elle est prise en compte est fixée réglementairement

- La question de la définition et de la prise en compte de l'innovation n'est pas univoque

- [190] S'il existe des définitions générales de l'innovation, celles-ci ne sont pas univoques lorsqu'il s'agit du médicament. Doit-on retenir la conception commerciale et la nouveauté qui arrive sur le marché, une modification de forme pharmacologique, fusse la modification minimale d'une molécule existante (isomères, sels, esters, métabolite actif...), une modification de dosage, ou de mode d'administration, l'approche physio-pathologique nouvelle, la nouvelle entité chimique, la nouvelle classe thérapeutique, l'innovation technologique ou l'avancée thérapeutique ?
- [191] Les propositions formulées varient avec l'origine de leurs auteurs, selon qu'il s'agit par exemple d'industriels du médicament, de consultants prestataires de services⁵¹, de pharmaciens ou de journalistes médicaux indépendants. Ainsi, si l'on suit la prescription de C.Lajoux, président du LEEM (le syndicat national de l'industrie pharmaceutique) : « Il faut que les évaluations des médicaments [nécessaires à la fixation des prix] intègrent les progrès scientifiques et technologiques »⁵². Le pharmacologue insiste lui sur l'approche pharmacologique : nouvelle cible, nouveau mécanisme d'action, pharmacocinétique améliorée, meilleure délivrance au site d'action...⁵³ L'International society of drug bulletins⁵⁴ retient la notion d'avancée thérapeutique évaluée sur l'efficacité, entendue à la fois comme une valeur absolue – une balance bénéfices-risques positive – et comme un progrès relatif par rapport aux autres traitements disponibles⁵⁵, sur la sécurité et sur l'aide apportée au patient et aux professionnels pour un bon usage du médicament (convenience) que la revue *Prescrire* traduit par le concept de « praticité »⁵⁶.
- [192] Les éléments retenus dans différents pays pour juger de l'innovation et la manière dont l'innovation est prise en compte dans les décisions de prise en charge varient⁵⁷.
- [193] De nombreux pays procèdent à une évaluation relative visant à positionner le nouveau médicament par rapport à ceux qui existent déjà sur le marché dans la même classe thérapeutique pour rechercher une éventuelle valeur thérapeutique ajoutée du nouveau venu.
- [194] Cette notion a été reprise par le Conseil européen⁵⁸, qui d'ailleurs recommande de distinguer cette évaluation du processus d'autorisation de mise sur le marché⁵⁹.
- [195] Cette évaluation comparative revêt des formes variées, utilisant des grilles et des échelles plus ou moins précises et intervient seule ou au sein de procédures plus élaborées pour aboutir à une décision de prise en charge et à la fixation de prix (là où les prix ne sont pas libres).

⁵¹ Arlington S et al. « Pharma 2010 : the threshold of innovation ». IBM Business consulting services. 2002

⁵² Kahn A. « Les relations complexes entre l'Etat et l'industrie du médicament » *Le Monde* jeudi 26 janvier 2012.

⁵³ Ferner RE et al "NICE and new : appraising innovation" *BMJ* 2010;340:b5493.

⁵⁴ ISDB Declaration on therapeutic advance in the use of medicines. Paris november 2001.

⁵⁵ La déclaration d'Helsinki d'octobre 2000 (section C clause 29) stipulait que la comparaison soit faite « against those of the best current...therapeutic methods ».

⁵⁶ *Prescrire* Rédaction « Amélioration du service médical rendu (ASMR) : en France la Commission de la transparence n'est pas assez exigeante ». *Rev Prescrire* 2004 ; 24 (258) : 859-864.

⁵⁷ Sermet C « La prise en compte de l'innovation thérapeutique dans les politiques de prix et de remboursement des médicaments ». *Revue F Aff Soc* 2007 ;3-4 : 319-341. Schreyögg J et al. « Defining the « health benefit basket » in nine european countries. Evidence from the european BASKET project ». *Eur J Health Econ* 2005 ;Dec Supp : 2-10.

⁵⁸ Conclusion du Conseil du 29 juin 2000 sur les médicaments et la santé publique 2000/C218/04, *Journal officiel des Communautés européennes*, 31 juillet 2000. Conclusions du Conseil sur l'innovation et la solidarité dans le domaine des produits pharmaceutiques 7 décembre 2010.

⁵⁹ Résolution du Conseil du 2 décembre 2003, médicaments et santé publique : les défis – priorité aux patients, *Journal officiel des Communautés européennes*, n°C020 du 24 janvier 2004, p.0002-0004. Règlement (CE) n° 726/2004 du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments.

- [196] Mais les critères pris en compte sont souvent similaires : efficacité (efficacy), effets indésirables, utilité (effectiveness), applicabilité, confort d'administration, prise en compte de la mortalité, de la morbidité, de la qualité de vie, place relative du médicament par rapport aux alternatives, bénéfique pour un sous-groupe de patients ou pour une majorité de patients⁶⁰.
- [197] Une mention particulière peut être faite concernant l'Angleterre dans la mesure où la méthode utilisée par le NICE basée sur la clinical effectiveness et la cost effectiveness a conduit certains à estimer qu'elle ne favorisait pas suffisamment l'innovation⁶¹. En réponse, l'évaluation indépendante faite par Kennedy⁶² n'a pas prôné de réviser l'approche du NICE et a retenu comme critères d'innovation : la nouveauté qui apporte une amélioration, à savoir un bénéfice clinique par rapport à l'existant.
- [198] Les tableaux ci-dessous reprennent les critères pris en compte dans plusieurs pays pour recommander la prise en charge des nouveaux médicaments :

Tableau 8 : Les 9 critères de décision en Nouvelle-Zélande (Source : PHARMAC)







Besoins de santé de la population
Besoins de santé propres aux Maoris et personnes vivant dans le Pacifique
Alternatives thérapeutiques existantes
Bénéfices/risques cliniques
Coût/utilité
Impact sur le budget de la santé
Coût pour les patients
Priorités gouvernementales en santé
Autre critère jugé approprié

⁶⁰ Pour l'Angleterre voir le site de NICE ; Cohu S et al "La régulation du médicament au Royaume-Uni" Revue F Aff Soc 2007 ;3-4 :257-277 ; Office of fair trading "The pharmaceutical price regulation scheme. An OFT market study » 2007; Department for business innovation & skills « Final government response to recommendations aimed at government contained in the OFT report The pharmaceutical price regulation scheme » June 2009. Pour l'Allemagne voir Busse R et al "Determining the health benefit basket of the Statutory health insurance scheme in Germany : methodologies and criteria". Eur J Health Econ 2005;Dec Suppl:30-36; Bekkering GE et al "Procedures and methods of benefit assessments for medicines in Germany" Eur J Health Econ 2008;9(sup 1):5-29; Paris V. "La politique du médicament en Allemagne" Revue F Aff Soc 2007 ;3-4 :279-308. Pour l'Australie, voir Pharmaceutical benefit scheme et Pharmaceutical benefits advisory committee. Pour la Belgique, voir Loi du 10 août 2001 portant sur des mesures en matière de santé. Arrêté royal du 21 décembre 2001 sur <http://www.inami.be/drug/fr/drugs/general-information>. Pour le Canada, voir Health Canada S.C., « Access to therapeutic products : the regulatory process in Canada » 2006. Pour le Danemark voir Bilde L et al. "The health benefit basket in Denmark: a description of entitlements, actors, and decision-making process in the curative health sector". Eur J Health Econ 2005Dec Supp: 11-17. Pour l'Espagne, voir Planas-Miret I et al. "Spanish health benefits for service of curative care" Eur J Health Econ 2005; Dec Supp : 66-72. Pour l'Italie voir Torbica A et al "The essential levels of care in Italy : when being explicit serves the devolution of powers" Eur J Health Econ 2005 Dec Supp: 46-52; Folino-Gallo P et al "Pricing and reimbursement of pharmaceuticals in Italy" Eur J Health Econ 2008;9(3):305-310. Pour la Nouvelle-Zélande voir PHARMAC's decision criteria

⁶¹ Cooksey D « Review and refresh of bioscience 2015. A report to government by the bioscience innovation and growth team » Department for business, enterprise and regulatory reform. 2009. Daumann F. "The impact of economic evaluation on innovation in the pharmaceutical industry" ISRICH Working paper n° 08. 2009

⁶² Kennedy I. "Appraising the value of innovation and other benefits. A short study for NICE" Juillet 2009.

Table 7.2.1 : Drug Value Assessment: Main criteria on which recommendations are based across 6 HTA agencies

		 CDR/CEB	 NICE	 PPAC	 HAS	 TLV	 SEK
Clinical efficacy	Non-inferiority/superiority	Non-inferiority vs placebo		Non-inferiority vs comparator	Superiority vs therapeutic comparators	Non-inferiority to comparator	Superiority/non-inferiority vs comparators
	Clinical benefit	✓	✓	✓	✓	✓	✓
	Strength of trial design	✓	✓	✓			
Economic evaluation	Cost-effectiveness (low, certain)	✓	✓	✓		✓	✓
	Cost vs comparators	✓		✓		✓	
	Economic model validity (inputs, methods)	✓	✓	✓		✓	✓
	Value for money/Budget impact	✓	✓	✓			
Need	Alt alternatives available/not	✓		✓	✓	✓	
	Population/medical need		✓	✓		✓	
Safety	Toxicity/safety profile			✓			✓
	Efficacy/safety rate (high)				✓	✓	✓

Source: Kanavos et al., Euro-Observer, December 2010.

Table 4.2.1: Criteria for assessment of therapeutic value of new products in selected EEA countries, 2010*

Criteria	AT ⁴	BE	CH	DE	FI	FR	NL	NO	SE	UK
Therapeutic benefit	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Patient benefit	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Cost-effectiveness	X	X			X		X	X	X	X
Budget impact		X			X	X	X	X		X
Pharmaceutical/innovative characteristics	X	X				X	X			X
Availability of therapeutic alternatives	X						X		X	X
Equity considerations								X	X	X
Public health impact						X				
R&D					X					

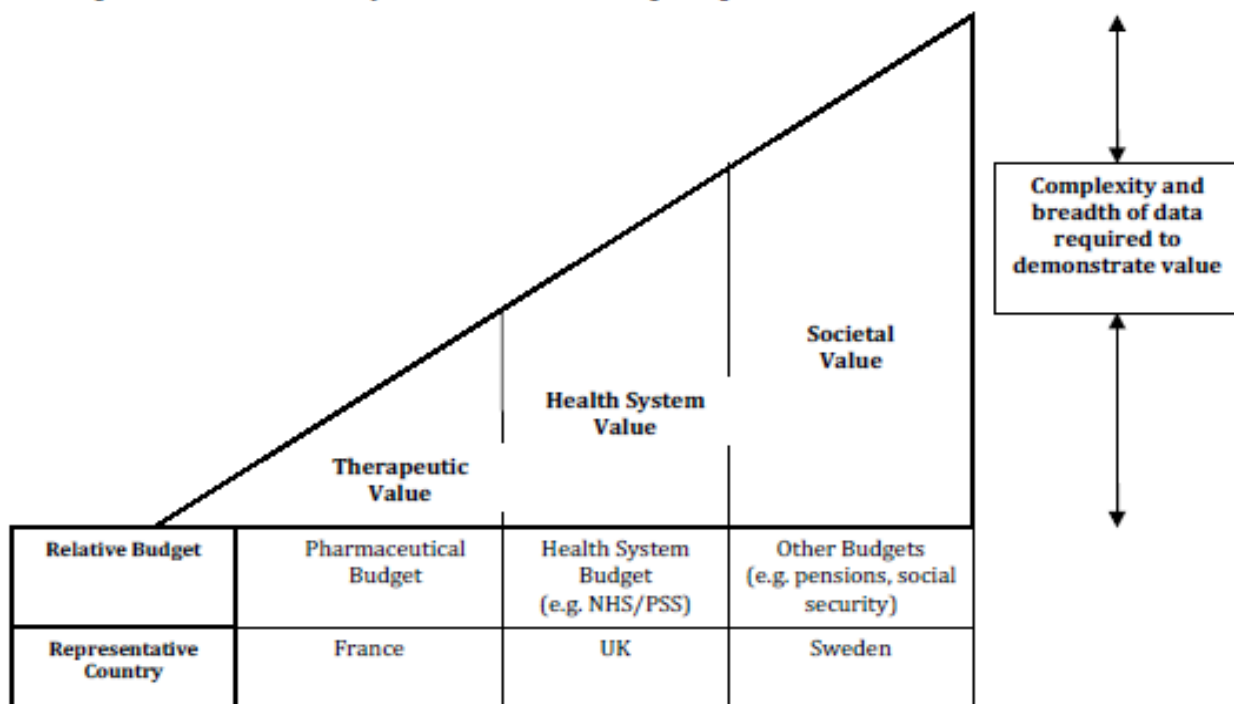
Note: * Country abbreviations: AT – Austria; BE – Belgium; CH – Switzerland; DE – Germany; FI – Finland; FR – France; NL – The Netherlands; NO – Norway; SE – Sweden; UK – United Kingdom.

Source: Adapted from Zentner et al. (2005) and case studies.

[199] Les critères communément pris en compte ne se focalisent pas uniquement sur le ratio bénéfice/risque thérapeutique, mais prennent souvent en compte le ratio coût/utilité et laissent la place à des considérations plus larges.

[200] Ainsi alors que l'Angleterre élargit le spectre des valeurs prises en compte de l'aspect thérapeutique à l'aspect médico économique et au bénéfice rapporté au coût pour le système de santé dans le cadre du budget du National Health Service (NHS), la Suède pour sa part embrasse une perspective sociétale plus large cherchant à évaluer comment maximiser l'allocation de la ressource publique⁶³ comme le schématise la figure ci-dessous :

Figure 7.2.1 : Spectrum of value in pharmaceutical assessments; from therapeutic, to health system, to societal perspective in value assessment



Source : Kanavos et al Euro-Observer Décembre 2010⁶⁴

[201] La prise en compte de multiples critères et le poids respectif de chacun d'entre eux conduit parfois à en favoriser certains. Il en serait ainsi, au Canada, de l'accès aux médicaments onéreux qui serait favorisé au détriment de l'efficience et de l'équité⁶⁵.

⁶³ Johanesson M et al "Why should economic evaluations of medical innovations have a societal perspective ?" Office of Health Economics Briefing n° 51 October 2009 32 p.

⁶⁴ Kanavos P et al « Short- and long-term effects of value-based pricing vs external price referencing » http://ec.europa.eu/entreprise/sectors/healthcare/files/docs/valuebased_pharmapricing_012010_en.pdf

⁶⁵ Hugues D « L'accès aux médicaments anticancéreux onéreux au Canada : une comparaison entre le Québec, l'Ontario et la Colombie Britannique » Prat Org Soins 2012 ;43(1) : 9-18.

Le cas de MYOZYME®⁶⁶ en Suisse

Saisi à propos de la prise en charge du financement de Myozyme® chez une personne âgée de 70 ans atteinte de la maladie de Pompe, le tribunal fédéral de Suisse en novembre 2010 a nié l'obligation de prendre en charge, au terme d'un raisonnement en trois étapes⁶⁷.

Il a d'abord rappelé que selon sa jurisprudence un médicament ne figurant pas sur la liste des spécialités prises en charge ne pouvait être financé par l'assurance obligatoire des soins que pour une maladie mortelle ou causant des séquelles graves et chroniques pour autant qu'il n'y ait pas d'autre option thérapeutique efficace et que le médicament présente une utilité thérapeutique élevée.

Il a estimé que la maladie de Pompe entrainait dans ce cadre mais qu'il n'y avait pas de preuve apportée quant à l'utilité thérapeutique élevée du médicament ni en général sur la base des études cliniques ayant conduit à l'AMM, ni dans le cas individuel de la personne concernée.

Le tribunal a invoqué le principe d'économicité et de proportionnalité, en indiquant que la question de l'utilité thérapeutique élevée devait être appréciée de façon graduelle et en relation avec les coûts : plus l'utilité est élevée et plus les coûts élevés sont légitimes.

Il a également estimé que même si le Myozyme® représentait une utilité thérapeutique élevée, son coût⁶⁸ serait disproportionné compte tenu de la nécessité d'appliquer le principe d'égalité de traitement qui voudrait qu'une dépense comparable soit consacrée à la prise en charge de malades souffrant de maladies ou d'états comparables, ce qui représenterait des coûts insupportables, le principe d'équité réclamant une répartition équitable des ressources financières publiques.

Cet arrêt a fait l'objet de vives discussions, certains considérant qu'il y avait là un rationnement inacceptable, d'autres à l'inverse qu'il fallait le considérer comme l'une des expressions de la justice distributive⁶⁹.

- [202] En France, bien que la vocation de la « liste en sus » soit de financer des produits innovants et onéreux, il n'y a pas de définition réglementaire relative au caractère innovant de ces produits.
- [203] L'agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS) devenue agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), dans son programme d'accompagnement de l'innovation destiné à accompagner le développement d'un nouveau produit, ne fait pas de distinction nette entre nouveauté et innovation, même si elle prend en compte dans ce cadre les limites actuelles de la prise en charge thérapeutique⁷⁰.
- [204] A l'évidence l'évaluation faite dans le cadre de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) ne permet pas de juger du caractère réellement innovant d'un nouveau médicament.

⁶⁶ Myozyme® (alpha alglucosidase) est un médicament dit orphelin (Voir Règlement (CE) n° 141/2000 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 1999 concernant les médicaments orphelins), indiqué dans une maladie rare, la maladie de Pompe (déficit en α -glucosidase acide). Son service médical rendu (SMR) dans les formes tardives (non infantiles) a été évalué en France par la Haute autorité de santé comme étant faible, et l'amélioration du service médical rendu (ASMR) comme mineure.

⁶⁷ Arrêt du Tribunal fédéral de Suisse 9C 334/2010.

⁶⁸ L'estimation du coût de Myozyme® dépend de chaque patient, le dosage administré dépendant du poids de chaque patient. En l'occurrence, le tribunal fédéral a estimé le coût annuel de traitement pour la patiente concernée à plus de CHF 500 000 soit quelques 415 000 euros. Le prix d'achat d'une ampoule de 50 mg de Myozyme® en Suisse était au moment du jugement de CHF 1105,70 soit quelques 917 euros.

⁶⁹ Guillot O « Un appel au pouvoir politique » Bioethica forum 2011; 4(3):92-94.

⁷⁰ Voir le site web de l'AFSSAPS et notamment le formulaire de demande de rencontre innovation V2.0 août 2010.

- [205] Malgré les tentatives faites pour y pallier⁷¹, les insuffisances de l'AMM sont connues et aujourd'hui de plus en plus contestées notamment parce que l'absence trop fréquente encore de données comparatives conduit à s'interroger sur la réelle valeur ajoutée des médicaments nouveaux venus⁷² et peut conduire à ce que soient très largement diffusés des médicaments qui s'avèrent moins efficaces ou plus dangereux⁷³.
- [206] Des difficultés et des critiques relatives à l'évaluation des médicaments anticancéreux viennent s'ajouter aux critiques générales :
- l'insuffisance de données comparatives : qu'il s'agisse de données permettant d'évaluer l'*efficacy* dont le but est de savoir si le(s) bénéfice(s) l'emporte(nt) sur le(s) risque(s) en situation optimisée d'essais thérapeutiques (*comparative efficacy*) ou l'*effectiveness* dont le but est de savoir ce qu'il en est en situation réelle (*comparative effectiveness*)⁷⁴ ;
 - les limites des critères de jugement habituels. Pour les malades atteints de cancer, le but premier d'un traitement anticancéreux est d'augmenter la durée et/ou d'améliorer la qualité de leur survie. Or plutôt que de reposer sur l'évaluation de la durée de la survie, les essais conduits pour l'AMM se basent généralement sur la durée de survie sans progression de la maladie (*progression-free survival*) ou la durée de survie sans récurrence (*disease-free survival*) qui présentent des avantages en ce qu'ils permettent de diminuer le nombre de patients à inclure et la durée de suivi des essais, et ne dépendent pas des traitements ultérieurs reçus par les malades, mais qui présentent de grosses difficultés notamment parce que l'aggravation se mesure essentiellement à partir d'images radiologiques, que la date d'aggravation est rarement univoque, et que la corrélation entre durée de survie globale et survie sans progression ou sans récurrence est loin d'être établie dans les différents types et les différents stades de cancers⁷⁵. L'agence européenne des médicaments (EMA) vient de lancer une consultation publique sur le sujet mais sans remettre en cause ces deux critères d'évaluation⁷⁶ ;
 - l'insuffisance de données relatives aux effets indésirables⁷⁷.
- [207] Les définitions relatives à l'innovation en santé retenues par diverses institutions plus directement parties prenantes au dispositif de la « liste en sus » ne sont pas univoques non plus.
- [208] Si l'on retient les propos introductifs de la session consacrée à l'innovation lors des Rencontres annuelles de la Haute autorité de santé (HAS) en novembre 2011, les éléments caractérisant l'innovation en santé sont la nouveauté conjuguée à une efficacité pour les patients, un bénéfice, un service rendu majeurs. Ainsi : « Dans la réalité médicale, l'innovation est le plus souvent une nouvelle technologie de santé qu'il s'agisse d'un médicament, d'un dispositif médical ou d'un geste médico-chirurgical qui sauve ou change la vie ».

⁷¹ Falissard B et al "Relative effectiveness assessment of listed drugs (REAL): a new method for an early comparison of the effectiveness of approved health technologies". Int J Technol Assess Health Care 2010;26(1):124-130.

⁷² Garattini S et al. "Patients and the public deserve big changes in the evaluation of drugs". BMJ 2009;338:b1025.

⁷³ Juurlink DN et al. "Rosiglitazone and the case for safety over certainty". JAMA 2010;304:469-471. Nissen S. « Rosiglitazone : a critical overview ». 2010.

⁷⁴ Sorenson C et al. "Evidence of comparative efficacy should have a formal role in European drug approvals". BMJ 2011 ; 343 : d4849.

⁷⁵ Prescrire rédaction « Effets des anticancéreux sur la durée de survie : souvent mal évalués ». Rev Prescrire 2009 ; 29 (305) :218-221.

⁷⁶ European medicines agency. "Appendix 1 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. Methodological consideration for using progression-free survival (PFS) or disease-free survival (DFS) in confirmatory trials" December 2011.

⁷⁷ Sharf O et al. « Adverse event reporting in publications compared with sponsor database for cancer clinical trials ». J Clin Oncol 2006; 24 (24) : 3933 – 3938.

- [209] L'Institut national du cancer (INCa) retient les mêmes critères de nouveauté et de bénéfice pour le patient, mais sans quantifier ce bénéfice. Ainsi : « les critères d'inscription d'une nouvelle molécule (sur la « liste en sus ») répondent généralement au principe d'innovation : la molécule est jugée comme innovante (récemment mise sur le marché et onéreuse). Au regard des alternatives thérapeutiques existantes, elle apporte un bénéfice dans la prise en charge du patient ; ... »⁷⁸.
- [210] La manière dont sont évalués les médicaments dans le cadre de leur prise en charge par l'assurance maladie est fixée réglementairement
- [211] La commission de la transparence, au sein de la HAS, est, en France, l'instance à qui revient de quantifier le progrès thérapeutique résultant ou susceptible de résulter de l'emploi de nouveaux médicaments⁷⁹. La commission doit décrire et apprécier les performances attendues des nouveaux produits dans leurs indications – à cet effet elle évalue le service médical rendu (SMR) par le médicament ou attendu de lui - et situer ces performances par rapport à celles des traitements déjà disponibles qu'ils soient médicamenteux ou non : à cet effet elle évalue l'amélioration du service médical rendu (ASMR) par rapport à l'existant⁸⁰.
- [212] Le SMR qui sert à évaluer la pertinence de la prise en charge du médicament par la collectivité, prend en compte⁸¹ :
- la gravité de l'affection à laquelle le médicament est destiné ;
 - le caractère préventif, curatif ou symptomatique du traitement ;
 - l'efficacité et les effets indésirables du médicament ;
 - sa place dans la stratégie thérapeutique, notamment au regard des autres thérapies disponibles, de l'existence d'alternatives ;
 - l'intérêt pour la santé publique du médicament qui est susceptible de prendre en compte l'impact du médicament sur la santé de la population, sur les besoins de santé publique, ou l'impact sur le système de soins.
- [213] Le SMR est qualifié d'important, de modéré, de faible ou d'insuffisant pour justifier la prise en charge par la solidarité nationale. Si antérieurement le niveau de SMR était particulièrement dépendant de la gravité de la pathologie concernée, une évolution s'est opérée au sein de la commission qui attache de plus en plus d'importance à la quantité d'effet, de bénéfice thérapeutique apporté par le médicament⁸². En témoigne l'avis défavorable à l'inscription sur la liste des médicaments remboursables d'une extension d'indication de TARCEVA® relative au cancer du pancréas métastatique en mars 2008 au motif que la quantité d'effet thérapeutique du médicament - un gain de 26 jours de la médiane de survie globale – n'avait pas de sens clinique au regard de ses effets indésirables, l'effet se faisant au prix, pour au moins la moitié des patients, d'effets indésirables notables ayant conduit dans plus de 10 % des cas à un arrêt de traitement et que le SMR a été estimé insuffisant⁸³.
- [214] Le caractère comparatif de l'évaluation initiale réalisée par la commission se fait assez souvent par l'intermédiaire de comparaisons indirectes aux produits existants car les dossiers déposés par les firmes pharmaceutiques comportent rarement des essais comparatifs directs contre les produits de référence.

⁷⁸ INCa. Situation de la chimiothérapie des cancers en 2010, p.28

⁷⁹ Plusieurs articles réglementaires définissent les missions de la commission de la transparence, notamment les articles R. 163-4, R. 161-72, R. 163-2, R. 163-19, R. 163-21 du code de la sécurité sociale.

⁸⁰ Bouvenot G. Quantification et valorisation du progrès thérapeutique médicamenteux par la Haute Autorité de santé.

Bull Acad Nat Méd 2006 ; 190 : 893-904.

⁸¹ Règlement intérieur de la commission de la transparence. HAS. Septembre 2011.

⁸² Bouvenot G. « Les apports et les limites de la notion de service médical rendu » Revue de droit sanitaire et social 2011 ; 3 :403-408.

⁸³ Cet avis a fait l'objet d'un recours devant le Conseil d'Etat pour excès de pouvoir. Mais la requête de l'entreprise a été rejetée. CE 12 mai 2010, *Société Roche*, n°316859.

- [215] Selon le président de cette commission, innovation et progrès ne sont pas superposables. L'innovation c'est la nouveauté, la découverte, au mieux la trouvaille. L'innovation suscite un espoir de progrès. Mais il n'est pas constant qu'elle produise ce progrès. Elle n'est le plus souvent qu'une promesse. Et une nouveauté ne correspond pas toujours à une innovation facteur de progrès. Tandis que le progrès suppose une amélioration prouvée et c'est le progrès reconnu par la commission qui valorise l'innovation⁸⁴.
- [216] La commission pour apprécier le progrès thérapeutique indique si le nouveau produit apporte ou non une ASMR et si oui, quantifie ce progrès en lui attribuant le degré mérité d'ASMR :
- ASMR de niveau I qui témoigne d'un progrès thérapeutique majeur ;
 - ASMR II qui qualifie une amélioration importante en termes d'efficacité thérapeutique et/ou de réduction des effets indésirables ;
 - ASMR III qui correspond à une amélioration modérée en termes d'efficacité thérapeutique et/ou de réduction des effets indésirables ;
 - ASMR IV qui caractérise une amélioration mineure en termes d'efficacité thérapeutique et/ou de réduction des effets indésirables ;
 - ASMR V en l'absence d'amélioration du service médical rendu.
- [217] Une amélioration des modalités d'utilisation susceptible d'entraîner une meilleure prise en charge du patient avec un bénéfice clinique, une meilleure observance, le fait qu'un médicament constitue une alternative supplémentaire utile à la stratégie thérapeutique peuvent également participer à la détermination du niveau d'ASMR.

3.2.2. Les médicaments de la liste en sus dans leur majorité ne représentent pas ou plus de progrès réellement significatifs

- [218] De très nombreux médicaments figurant sur la liste en sus ne présentent pas ou plus de progrès thérapeutique significatif.
- [219] Un faisceau de données conduit à ce constat :
- une étude rétrospective portant sur les caractères innovant et coûteux des médicaments de la liste ;
 - un niveau d'ASMR majoritairement faible pour les molécules les plus onéreuses de la liste ;
 - un niveau d'ASMR majoritairement faible pour les molécules inscrites sur la liste en sus ces deux dernières années.
- [220] Gridchyna et al⁸⁵ ont analysé le caractère innovant et coûteux des médicaments figurant sur la liste en sus en février 2009.
- [221] Pour définir le caractère innovant des médicaments, ont été pris en compte :
- l'ancienneté de leur mise sur le marché ;
 - le bénéfice rendu tel qu'évalué par le service médical rendu (SMR) par la commission de la transparence ;
 - la valeur thérapeutique ajoutée telle qu'estimée par l'amélioration du service médical rendu (ASMR) par la commission de la transparence ;
 - l'impact sur la santé de la population tel qu'exprimé par intérêt de santé public lorsqu'il a été évalué par la commission de la transparence.

⁸⁴ Bouvenot G. La commission de la transparence, le progrès et l'innovation thérapeutique. *Thérapie* 2006 ; 61 : 13-16.

⁸⁵ Gridchyna I et al. « How innovative are pharmaceutical innovations ? The case of medicines financed through add-on payments outside the french DRG-based hospital payment system ». *Health Policy* 104 (2012) : 69-75.

[222] En ce qui concerne le caractère coûteux, c'est le prix du médicament (le prix déclaré de l'unité commune de dispensation) qui a été retenu et estimé au regard des propositions faites en 2005 de retenir un coût journalier supérieur à 300 € ou à 150 € pour les médicaments anticancéreux.

[223] L'étude montre que la durée moyenne de présence sur le marché était de 9 ans, allant de 1 à 35 ans. L'information relative à l'évaluation de la commission de la transparence pour ces produits a concerné 79 des 109 ingrédients actifs présents dans les 519 médicaments de la liste analysés. Pour 77 des 79 produits, le SMR était important. Il était faible pour les 2 autres. L'ASMR n'était notoire (ASMR de niveau I majeure ou II importante) que pour la moitié des médicaments (51 %), modérée dans un quart (24 %) et insuffisante ou nulle dans le quart restant (25 %).

[224] Le prix variait de 3 € à 31 000 €. Seule la moitié des médicaments avaient un coût élevé (49 %).

[225] Le tableau ci-dessous indique qu'elle était, aux yeux des signataires, la distribution en pourcentage des médicaments au regard de l'ASMR et du prix :

	ASMR I à III	Autre ASMR
Coût élevé	25.5 %	23.5 %
Coût non élevé	22.9 %	28.1 %

[226] Seuls le quart des médicaments de la liste correspondaient selon eux aux caractéristiques attendues des médicaments de la liste : 25,5 %, ce pourcentage diminuant si l'on ne retient que les ASMR de niveau I et II qui, selon le président de la commission de la transparence, reconnaissent le progrès thérapeutique⁸⁶.

[227] Pesty⁸⁷ dans son analyse des onze molécules les plus onéreuses qui représentent 26 groupes d'indications thérapeutiques et 37 situations différentes, montre que dans plus de 80 % des cas l'amélioration est seulement nulle à modeste et dénombre :

- Seulement 2 progrès majeurs (5,4 %)
- Seulement 5 progrès importants (13,5 %)
- 8 améliorations modérées (21,6 %)
- 9 améliorations mineures (24,3 %)
- 9 absences d'amélioration (24,3 %)
- 4 situations non évaluées par la commission de la transparence (10,8 %).

⁸⁶ Voir référence 35 supra.

⁸⁷ Pesty F. « La liste des médicaments onéreux : propositions pour réformer un système dispendieux, opaque, irrationnel et non éthique qui profite bien plus aux firmes qu'aux patients » Août 2011. www.puppem.com

Tableau 9 : Evaluation du « progrès thérapeutique » dans les indications principales des 10 premières molécules onéreuses en 2008 et 2009

Molécule	Nom de marque	Classement 2009	% dépenses 2009	Classement 2008	% dépenses 2008	Indications	ASMR	Remarques
Bévacizumab	AVASTIN®	1	19,3 %	2	16 %	Colorectal	IV ^a	Indication retirée aux USA
						Sein	V ^b	
						Poumon non à petite cellule	V ^c	
						Rein	IV ^d	
Rituximab	MABTHERA®	2	16,8 %	1	17 %	Lymphomes	I ^{e,1}	
						Polyarthrite rhumatoïde	II ^g	
						Leucémie lymphoïde Chronique	IV ^h , III ⁱ	
Trastuzumab	HERCEPTIN®	3	12,8 %	3	14 %	Sein	I ^j , II ^k , V ^l , absenc e ^{k,m}	
						Estomac	IV ⁿ	
Docétaxel	TAXOTERE®	4	11,5 %	4	12 %	Poumon non à petite cellule	IV ^o	
						Sein	II ^{o, p, q}	
						Prostate	III ^r	
						Estomac	IV ^s	
						carcinomes épidermoïdes	III ^t , II ^u	
Pémetrexed	ALIMTA®	5	8,1 %	6	6 %	Mésothéliome pleural malin	III ^v	
						Poumon non à petite cellule	V ^{v, w} , IV ^x	
Cétuximab	ERBITUX®	6	6,7 %	5	7 %	Colorectal	V ^{y, z} , IV ^z	
						Tête et cou (c. épidermoïde)	III ^{aa, ab}	
Bortézomib	VELCADE®	7	5,5 %	8	5 %	Myélome multiple	II ^{ac} , V ^{ad} , IV ^{ae} , III ^{af}	
Irinotécan	CAMPTO®	8	4,8 %	7	6 %	Colorectal	absenc e ^{ag}	Radié en mars 2010
Gemcitabine	GEMZAR®	9	3,4 %	9	5 %	Poumon non à petite cellule	absenc e ^{ah}	Radiée en mars 2010
						Sein	V ^{ai}	
Doxorubicine	CAELYX®	10	2,0 %			Ovaire	V ^{aj}	
						Sein	III ^{ak}	
						Myélome multiple	V ^{al}	
Oxaliplatine	ELOXATINE®			10	4 %	Colorectal / Colon	III ^{am} , absenc e ^{an}	Radiée en mars 2010
		Totaux	90,9 %		92 %			

Source : Pesty F Remarque importante : La présence d'une ASMR de niveau I (majeure) ou II (importante) dans le tableau ne signifie pas pour autant qu'il n'existe pas d'autres alternatives apportant un bénéfice de même niveau à un moindre coût. Exemple : Tout en accordant le 9 janvier 2002 une ASMR de niveau II au TAXOTERE® en association à la doxorubicine dans le cancer du sein localement avancé ou métastasé, la commission de transparence fait remarquer que « En revanche, en raison de la fréquence des effets indésirables et des arrêts de traitement occasionnés, le TAXOTERE ne constitue pas un réel progrès en terme de tolérance par rapport au TAXOL » (docétaxel) et renvoie à son avis du 10/01/1996. Voir les références du tableau en annexe.

[228] Si l'on recense les avis les plus récents de la commission de la transparence concernant les médicaments de la liste en sus, le tableau ci-dessous montre qu'entre février 2010 et septembre 2011, près de 60 % (59 %) des médicaments ne présentaient aucune amélioration du service médical rendu (ASMR V) et que moins de 10 % (9 %) ont été évalués comme apportant une amélioration majeure ou importante.

DATE DERNIER AVIS	NOM DE SPECIALITE	DCI	ASMR
10/02/10	Eporatio	Epoétine θ	V
06/10/10	Aranesp	Darbépoétine α	V
06/10/10	Eprex	Epoétine α	I
06/10/10	Flebogammadif	Ig	V
06/10/10	Kiovig	Ig	V
06/10/10	Levact	Bendamustine	III (LLC), III (LNH), V (MM)
20/10/10	Abseamed	Epoétine α	radiée
20/10/10	Kogenate	Octocog α	V
05/12/10	Stelara	Ustekinumab (psoriasis)	V
15/12/10	Vpriv	(M de Gaucher)	V
05/01/11	Flolan	Epoprosténol (HTAP)	II
05/01/11	Orencia	Abatacept (ACJ)	V
05/01/11	Remodulin	Treprostinil (HTAP)	IV
05/01/11	Ventavis	Iloprost (HTAP)	IV
19/01/11	Epoprostenol	(HTAP)	V
02/02/11	Helixate	Octocog (Hémophilie)	V
02/02/11	Idarubicine	(Leucémie aiguë myéloblastique)	V
16/02/11	Binocrit	Epoétine α	V
16/02/11	Cancidas	Caspofungine	
16/02/11	Herceptin	Trastuzumab (estomac)	IV
20/02/11	Mircera	Epoétine β	
09/03/11	Riastap	Fibrinogène	I
09/03/11	Ruconest	Conestat α (Angiooedème)	V
20/04/11	Retacrit	Epoétine ζ	V
11/05/11	Topotécan	(Cancer du poumon)	V
25/05/11	Avastin	Bevacizumab (K du sein)	V
25/05/11	Mabthera	Rituximab (LLC)	III

Source : HAS

[229] La revue Prescrire qui estime par ailleurs que la commission de la transparence n'est pas assez exigeante en général⁸⁸, fait une analyse tout aussi critique. Dans son étude des apports de l'année 2010, elle ne reconnaît un apport thérapeutique notable que pour 4 des 97 médicaments et situations thérapeutiques analysés⁸⁹. Plus encore, elle estime que la balance bénéfices-risques est défavorable dans environ 20 % (19 sur 97) des cas dans une ou plusieurs des indications autorisées. La moitié des médicaments concernés sont des cytotoxiques autorisés en cancérologie ou en hématologie et figurent sur la liste en sus.

⁸⁸ Prescrire Rédaction « Amélioration du service médical rendu (ASMR) : en France, la commission de la transparence n'est pas assez exigeante » Rev Prescrire 2004 ; 24(256) :859-864.

⁸⁹ Prescrire Rédaction « L'année 2010 du médicament : évaluation insuffisante, patients trop exposés » Rev Prescrire 2011 ; 31(128) :134-141.

3.3. *Des règles de fixation de prix qui s'avèrent irrationnelles*

3.3.1. **Des règles de fixation qui suivent des rationalités différentes**

- [230] Les règles de fixation du prix du médicament en France sont multiples et leur rationalité paraît ambiguë. Elles ne tiennent pas assez compte du progrès apporté et ne favorisent pas assez l'optimisation de la dépense collective.
- [231] Différentes explications sont mises en avant pour motiver la croissance de la dépense relative aux médicaments de la liste en sus, essentiellement liées au volume du recours à ces traitements : augmentation du nombre de personnes malades, du fait du vieillissement de la population et de l'augmentation d'incidence de certains cancers, augmentation des durées de traitement, élargissement des indications des médicaments⁹⁰, élargissement des associations de médicaments en chimiothérapies anticancéreuses. Mais ces éléments ne justifient en rien les niveaux des prix pratiqués.
- [232] Les prix demandés et obtenus par les entreprises du médicament ne correspondent pas à une addition de coûts (coûts de recherche-développement, coûts de production, de commercialisation...). Les entreprises du médicament n'affichent pas de façon transparente leurs perspectives de retour sur investissement. Celles-ci ne servent pas de référence à la fixation du prix des médicaments.
- [233] L'article L. 162-16-4 du code de la sécurité sociale détermine les règles de fixation du prix des médicaments remboursables par la sécurité sociale. La fixation du prix tient compte principalement :
- de l'ASMR ;
 - des prix des médicaments à même visée thérapeutique ;
 - des volumes de vente prévus ou constatés ;
 - des conditions prévisibles et réelles d'utilisation du médicament.
- [234] L'article R. 163-5-1-2° du même code précise que les médicaments qui n'apportent ni ASMR ni économie dans le coût du traitement ne peuvent être inscrits sur la liste qui permet leur prise en charge par l'assurance maladie.
- [235] La référence à un médicament similaire ayant la même visée thérapeutique peut poser deux types de difficultés :
- les deux médicaments peuvent ne pas avoir le même niveau d'ASMR ;
 - les données permettant une évaluation comparative pertinente entre les deux médicaments manquent souvent.

⁹⁰ A d'autres maladies cancéreuses que celles pour lesquelles les médicaments ont obtenus leur AMM.

- [236] Mais, est venue se surajouter une disposition qui prévoit un alignement des prix à ceux des pays voisins (Angleterre, Allemagne, Espagne, Italie) pour les médicaments auxquels la commission de la transparence a attribué un niveau d'ASMR I, II, III voire même IV. Dans leur lettre d'orientations au CEPS fin 2002, les ministres ont indiqué qu'il était souhaitable d'inscrire ces médicaments, lors de leur première inscription, à un niveau de prix initial « cohérent » avec les prix pratiqués dans les pays membres de l'Union européenne et nécessaire que soit conventionnellement garanti sur une période de cinq ans que le prix ne sera pas inférieur au plus bas prix constatés sur les principaux marchés européens comparables⁹¹. L'accord-cadre entre le CEPS et les entreprises du médicament de 2003-2006 prorogé jusqu'en décembre 2012, a repris cette orientation, parle d'une « garantie de prix européen » et prévoit que le niveau de prix pour les médicaments d'ASMR de niveau I à III ne sera pas inférieur au prix le plus bas parmi ceux pratiqués sur les 4 principaux marchés européens que sont l'Allemagne, l'Angleterre, l'Espagne et l'Italie. Certains médicaments ayant une ASMR IV peuvent également bénéficier de cette disposition⁹².
- [237] Or, la reprise de cette directive ministérielle dans l'accord-cadre passé entre CEPS et entreprises du médicament soulève la question de sa licéité dans la mesure où :
- la demande ministérielle n'a pas le caractère d'un acte administratif et où la disposition de l'accord-cadre n'a pas été prise par voie législative ou sur la base d'une disposition législative, alors que des dispositions visant le même objet l'ont été ;
 - le dispositif définit une disposition nouvelle pour un des critères déjà fixé par la loi, l'ASMR⁹³ et ce faisant il risque de méconnaître et/ou d'entrer en conflit avec un autre critère fixé par la loi si le prix fixé pour le nouveau médicament en cohérence avec celui des pays voisins devait être incohérent avec le ou les prix des médicaments à même visée thérapeutique déjà pris en charge en France.
- [238] La question se poserait en tout état de cause si la hiérarchie juridique n'était pas respectée, c'est-à-dire si la disposition de l'accord-cadre devait conduire à méconnaître les dispositions législatives et à l'emporter sur ces dernières.
- [239] A la connaissance de la mission, ces points n'ont pas fait l'objet d'une appréciation de la part des juridictions administratives.
- [240] La Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés (CNAMTS) quant à elle, estime que la règle de l'alignement induit implicitement une détermination des prix de ces produits indépendamment des volumes des ventes, alors que la liberté laissée en France sur les volumes devrait conduire à un ajustement des prix tenant compte des volumes de ventes français par rapport aux volumes observés dans les pays étrangers⁹⁴.
- [241] Enfin, existent des accords de remises entre CEPS et entreprises, dont la lisibilité est très faible.
- [242] Au total, cette combinaison d'une politique d'alignement aux prix pratiqués dans des pays voisins (external price referencng) et d'une politique de régulation interne (internal ou national price referencng) fondée sur une comparaison par rapport aux prix des produits existants et sur la passation d'accords prix-volume ou d'accords de régulation de profits présente de multiples faiblesses.

⁹¹ Lettre d'orientations des ministres au CEPS du 24 décembre 2002.

⁹² Comité économique des produits de santé « Rapport d'activité 2010 » p.46 et 49. Juillet 2011.

⁹³ Il ne s'agit plus seulement de prendre en compte l'ASMR pour fixer le prix du médicament mais de fixer un prix en cohérence avec celui de nos voisins dès lors que l'ASMR a un certain niveau, avec d'ailleurs une limite inférieure à un niveau IV que la mission estime être par trop laxiste.

⁹⁴ Conseil de la CNAMTS « Propositions de l'assurance maladie sur les charges et produits pour l'année 2012 » Juillet 2011 p.32.

- [243] Sa rationalité est loin d'être évidente dans la mesure où les différentes règles appliquées servent des rationalités différentes :
- La prise en compte du SMR, de l'ASMR et des prix des médicaments à même visée thérapeutique cherche à prendre en compte le progrès thérapeutique apporté par le médicament ;
 - La recherche de cohérence des prix est souhaitée par les entreprises du médicament pour éviter toutes importations parallèles, et par la commission européenne dans le cadre de la libre circulation des biens. Elle permet également aux pouvoirs publics de s'assurer qu'ils ne surpaient pas un produit mais les conduit également à s'aligner sur d'autres sans exercer de pression sur le niveau de prix ;
 - La prise en compte des volumes de ventes, la passation d'accords prix-volumes ou d'accords de régulation de profits présentent une rationalité économique pour les ressources collectives.
- [244] La lisibilité de la politique et de sa mise en œuvre est faible dans la mesure où la priorité fixée en termes de rationalité recherchée est défailante. Kanavos et al dans le cadre de leur étude comparant les évaluations de 6 agences notent le peu d'impact visible de l'évaluation (positive ou négative) de la HAS sur les prix en France⁹⁵.
- [245] L'efficacité de la politique conduite est incertaine.
- [246] L'efficacité économique des accords de remises entre CEPS et entreprises ne doit - semble t'il - pas être surestimée⁹⁶.
- [247] La pratique d'alignement – de mise en « cohérence » - des prix, bien que fréquemment utilisée dans de nombreux pays⁹⁷, s'avérerait difficile à bien définir au plan de la méthode⁹⁸, contraignante à mettre en œuvre au plan pratique, souvent fallacieuse du fait des clauses de négociations qui l'accompagnent et d'efficacité variable⁹⁹.
- [248] Et si cette pratique a son utilité dans des pays ne disposant pas de ressources suffisantes en matière d'évaluation¹⁰⁰, elle ne devrait plus avoir cours dans notre pays. Elle mérite d'autant plus d'être remise en cause pour ce qui concerne notre pays :
- qu'elle peut s'appliquer à des médicaments ne présentant pas une ASMR importante ;
 - que la mise « en cohérence » se fait vis-à-vis de 4 pays dont 2 où les prix sont libres (Allemagne et Angleterre), c'est-à-dire décidés par les entreprises pharmaceutiques elles-mêmes ;
 - qu'elle conduit parfois, comme on le verra, à retenir des prix qui s'avèrent dans la pratique plus élevés.
- [249] Au total Les multiples éléments actuellement pris en compte pour fixer le prix des médicaments sont suivent des rationalités différentes. La pratique aboutit à des résultats souvent irrationnels au regard du progrès apporté réellement.

⁹⁵ Kanavos P et al « The impact of health technology assessments : an international comparison » Euro Observer 2010 ;12(4) :1-7.

⁹⁶ Sauvage P. « Pharmaceutical pricing in France : a critique » Eurohealth 2008 ;14(2) :6-8.

⁹⁷ Espin J et al « External reference pricing » WHO/HAI Project on medicine prices and availability. Mai 2011.

⁹⁸ Outre le choix des pays, les éléments de comparaison concernant le prix lui-même ne sont pas univoques : prix fabricant hors taxe ou prix au remboursement, taux de change, prise en compte de l'agenda des évolutions de prix, prise en compte des dosages...

⁹⁹ Leopold C et al « Differences in external price referencing in Europe – A descriptive overview » Health Policy 2012 ;104 :50-60.

¹⁰⁰ Kanavos P et al « Short and long term effects of value based pricing vs external price referencing » Eminent January 2010.

3.3.2. Des résultats très discutables pour les médicaments très onéreux

- [250] Les conditions dans lesquelles le CEPS conjugue ces différentes dispositions pour la fixation des prix en général n'apparaissent pas clairement à la lecture de son dernier rapport d'activité¹⁰¹. Il en est ainsi du prix des médicaments de la liste en sus.
- [251] Compte tenu du caractère innovant et coûteux qui préside à l'existence même du dispositif de la liste en sus, on s'attend à ce que soit particulièrement pris en compte le caractère innovant du médicament, tel qu'estimé sur son niveau d'ASMR, au moment de la fixation ou de la modification de son tarif de responsabilité par le CEPS.
- [252] Force est de constater que cela ne semble pas avoir été le cas. Les tarifs unitaires sont élevés alors que les niveaux de progrès représentés par ces médicaments en termes d'ASMR sont limités (voir supra).
- [253] Le CEPS a fait évoluer les tarifs des principales spécialités de la liste en sus sur le principe d'un alignement (à la baisse ou à la hausse) des prix ou sur d'autres critères (croissance de la dépense, chiffre d'affaire, ancienneté du produit)¹⁰², mais pas eu égard à leur niveau d'ASMR ou eu égard aux prix des médicaments existants à même visée thérapeutique.
- [254] Le tableau ci-dessous indique l'évolution des tarifs des 5 médicaments les plus coûteux de la liste en sus et le ou les motifs de ces évolutions :

SPECIALITE	LABORATOIRE EXPLOITANT	DATE D'INSCRIPTION SUR LA LISTE		PRIX A L'UCD*	DATE DE PUBLICATION JO	PRIX EUROPEENS A L'INSCRIPTION** (+ haut / + bas)	CLAUSE		PRIX ACTUELS		% D'EVOLUTION
		R	T2A				OUI	NON	PRIX A L'UCD	DATE DE PUBLICATION JO	
AVASTIN 25 mg/ml, solution à diluer pour perfusion en flacon de 4 ml	ROCHE		26-juil.-05	348,100 €	22-sept.-05	361,860 € (Allemagne) 341,710 € (Espagne)		NON	295,881 €	28-avr.-11	Baisse de 15% au motif que les ventes en France d'Avastin sont en croissance constante. Le marché français représente désormais 10 % des ventes mondiales de ce produit.
AVASTIN 25 mg/ml, solution à diluer pour perfusion en flacon de 16 ml				1 280,792 €		1315,110 € (Allemagne) 1272,89 € (Espagne)			1 088,792 €		
HERCEPTIN 150 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion	ROCHE		22-août-04	652,000 €	31-déc.-04	Prix en 2005 : 657,520 € (Allemagne) 608,69 € (Espagne)		NON	596,520 €	19-nov.-08	1ère baisse de prix de 5 % en raison des nouvelles conditions d'utilisation : 619,40 € publié au JO du 12/01/06 ; 2ème baisse de prix de 15 % pour alignement sur les prix espagnols soit 596,520 € avec date d'effet au 01/01/09 et publié au JO du 19/11/2008.
MABTHERA 100 mg, solution à diluer en flacon	ROCHE	22-déc.-04	22-août-04	282,000 €	31-déc.-04	Prix en 2007 : 289,360 € (Allemagne) 250,810 € (Espagne)		NON	263,670 €	28-mai-09	Baisse de prix de 6,5% à date d'effet du 01/09/2009. Produit de plus de 5 ans et dont le CA est supérieur à 50M€
MABTHERA 500 mg, solution à diluer en flacon				1 410,000 €		1444€ (Allemagne) 1247€ (Espagne)			1 318,350 €		
REMICADE 100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion en flacon de 20 ml	SCHERING-PLOUGH		22-août-04	561,000 €	31-déc.-04	593€ (UK) 561€ (Allemagne)		NON	482,670 €	27-juil.-10	1ère baisse de prix au 01/09/09 : 536,280 € publié au JO du 26/05/2009 ; 2ème baisse de prix au 01/10/2010 : 539,470 € publié au JO du 27/07/2010 ; 3ème baisse de prix pour alignement sur les prix anglais au 01/06/2011 publié au JO du 27/07/2010.
TEGELINE, poudre et solvant pour solution pour perfusion (Immunoglobuline)	LFB BIOMEDICAMENTS	28-juil.-04	22-août-04	34 €/gr	31-déc.-04	Non commercialisé dans les autres pays européens en 2004. En 2006, les prix étaient de 45 €/gr en Europe et 47 €/gr aux Etats-Unis.		NON	41,700 €/gr	23-avr.-10	JO du 26/09/06 : augmentation des immunoglobulines de 34 € à 39 €/gr JO du 23/04/10 : augmentation des immunoglobulines de 39 € à 41,700 €/gr au 01/01/11.

*Le code UCD (unité commune de dispensation) ; ce code correspond à la plus petite unité de dispensation (comprimé, flacon...) contrairement aux médicaments remboursables délivrés en officine de ville, qui ont un code CIP correspondant à la présentation du médicament (conditionnement).

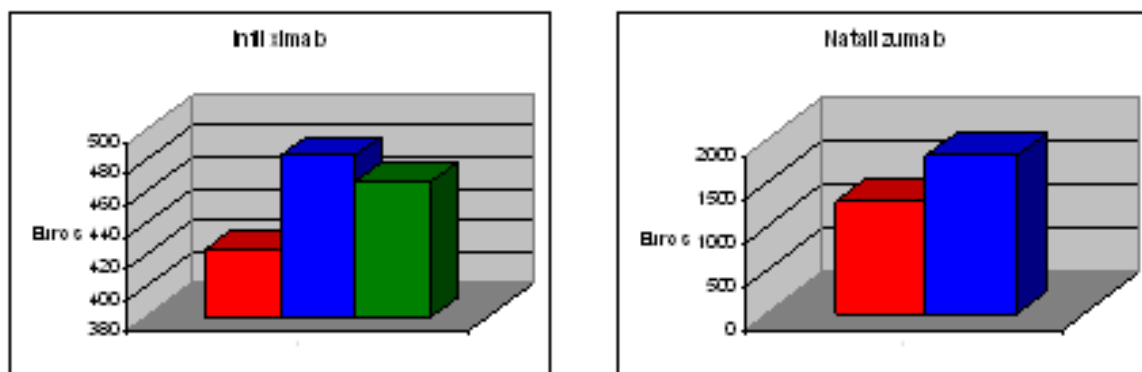
Source : CEPS

- [255] La comparaison aux prix européens ne semble toutefois pas constituer la disposition la plus à même d'optimiser la dépense. Outre qu'elle ne tient pas compte des volumes de ventes, comme l'a souligné la CNAMTS, ni semble t'il du prix des médicaments à même visée thérapeutique sur le marché, les prix retenus par le CEPS se révèlent parfois nettement supérieurs aux prix pratiqués en Angleterre.

¹⁰¹ Comité économique des produits de santé. « Rapport d'activité 2010 » p.19 et 22 Juillet 2011.

¹⁰² Si l'on se réfère au dernier rapport d'activité du CEPS : « Les tarifs de responsabilité des spécialités inscrites sur la liste en sus de la tarification à l'activité commercialisées depuis plus de cinq ont aussi été baissés suite au constat de prix européens inférieurs. ».

[256] Une étude comparant les prix pratiqués au sein du NHS et ceux d'une centrale d'achat française montre des différences significatives pour plusieurs médicaments de la liste en sus (anticorps monoclonaux et agents stimulants l'érythropoïèse), au détriment des conditions de vente en France, comme l'indiquent les figures et le tableau ci-dessous :



Source : RESAH- Ile de France (Angleterre en rouge, France en bleu, Italie en vert)

[257] Alors que la dernière baisse de prix d'infiximab en France avait comme objectif d'aligner son prix sur le prix anglais, dans les faits le prix constaté en Angleterre est nettement inférieur au prix d'achat anglais.

€	France	Angleterre
Bevacizumab 100 mg	295,881	242,60
Infiximab 100 mg	482,67	372,24
MIRCERA 50 mg	72,5	31,22
ARANESP	118	53,09

Source : RESAH-Ile de France. Taux de conversion : 1 £ = 1,1354 €

3.4. Une politique dédiée ou une politique trop favorable ?

3.4.1. Une politique publique favorable au médicament

[258] La politique publique menée à l'égard du médicament en général peut paraître dans notre pays comme dans des pays à niveau de vie comparable, et a fortiori dans des pays disposant d'une industrie locale, à bien des égards comme étant particulièrement favorable voire permissive pour faciliter l'accès aux médicaments.

[259] Sans parler des volets liés à la politique industrielle, à la valorisation de la propriété intellectuelle ou des actions entreprises en faveur de la recherche, de multiples décisions et actions publiques ont été mises en œuvre, certaines a priori peu contestables ou parfaitement légitimes compte tenu des besoins de santé publique, mais qui s'avèrent in fine particulièrement favorables aux médicaments :

- accès précoce, avant leur autorisation de mise sur le marché (AMM, pour les personnes malades par autorisation temporaire d'utilisation (ATU) alors que près de la moitié des médicaments concernés lorsqu'ils disposeront d'une AMM se verront attribuer un niveau V d'ASMR¹⁰³ ;
- participation des entreprises pharmaceutiques à la définition et à la fixation des normes requises en matière d'évaluation par les procédures d'AMM dans le cadre d'un comité international d'harmonisation (ICH) ;

¹⁰³ Entretiens avec le directeur général de l'ANSM et avec le président de la commission de la transparence.

- attribution d'AMM précoces à partir de données d'évaluation jugées par de nombreux auteurs insuffisantes en termes de niveau de preuve, de choix de comparateur et/ou de critères de jugement ;
- décisions de remboursement et de fixation de prix sur la base de résultats espérés (à partir de données d'essais thérapeutiques) et non constatés dans la vie réelle, conduisant d'ailleurs parfois à des décisions de prise en charge différentes d'un pays à un autre¹⁰⁴ ;
- méthode de fixation de prix à partir de celui d'un médicament comparable et non de l'évaluation d'un ratio coût/bénéfice ou d'un ratio coût/utilité pour la collectivité ;
- délais de décision contraints pour les pouvoirs publics en matière de remboursement et de fixation de prix¹⁰⁵ ;
- inversion de la charge de la preuve au détriment des pouvoirs publics, ces derniers devant motiver leur refus d'un prix proposé par l'entreprise pharmaceutique pour les médicaments dont le niveau d'ASMR est élevé mais également pour les médicaments ayant une ASMR modeste voire mineure ;
- financement par l'assurance maladie de très gros volumes de prescriptions, souvent nettement supérieurs à ceux de pays comparables.

[260] Au-delà de la légitimité à vouloir aider à la mise à disposition d'armes thérapeutiques utiles pour répondre aux besoins des personnes malades, cette politique permissive peut également faire écho à un rapport très ambivalent de la société au médicament, de son engouement pour la nouveauté même en dehors de toute démarche de réel progrès thérapeutique, et de son insensibilité au prix des médicaments¹⁰⁶.

[261] En sus, certaines actions publiques sont venues favoriser plus particulièrement les médicaments de la « liste en sus » :

- niveaux de prix attribués très élevés non corrélés aux progrès apportés ;
- absence de transparence des prix d'achat par les établissements de santé¹⁰⁷ et coexistence de prix faciaux et de remises non transparentes ne permettant pas d'évaluer précisément la réalité de la dépense publique ;
- liberté des prix des médicaments à l'hôpital et caractère non opposable des tarifs de responsabilité autorisant des politiques de prix imposées par certaines entreprises pharmaceutiques ;
- « permissivité à l'égard du libéralisme de la prescription médicale »¹⁰⁸ et des prescriptions hors référentiels de bon usage publics (hors AMM, hors protocole thérapeutique temporaire).

3.4.2. Une politique des prix trop favorable aux entreprises pharmaceutiques

[262] La mission devant conduire une réflexion sur les molécules onéreuses, a estimé opportun d'analyser la situation dans le contexte international d'ensemble de la politique des prix des médicaments dans la mesure où les stratégies, politiques et actions menées par les entreprises pharmaceutiques, et notamment les prix revendiqués par elles, correspondent très largement à une politique internationale.

¹⁰⁴ Pomedli SR « HTA and access to cancer medicines ». Euro Observer 2010;12(4):7-9.

¹⁰⁵ Dans le cadre de la Directive 89/105/CEE du Conseil du 21 décembre 1988 concernant la transparence des mesures régissant la fixation des prix des médicaments à usage humain et leur inclusion dans le champ d'application des systèmes d'assurance maladie (JOCE n° L 040 du 11 fév. 1989).

¹⁰⁶ Bouvenot G et al. « Accès aux médicaments en France ». Bull Acad Nat Méd 2009 ;193, n°3 : 649-662.

¹⁰⁷ Cette absence de transparence peut également jouer en faveur des - ou de certains gros - établissements de santé qui peuvent par exemple obtenir d'une entreprise pharmaceutique des avoirs de fin d'année ou des prix faibles sur d'autres médicaments en affichant en parallèle des prix d'achat de médicaments figurant sur la « liste en sus » inférieurs aux tarifs de responsabilité fixés par le CEPS les autorisant à récupérer la moitié de la différence entre prix facial d'achat et tarif CEPS.

¹⁰⁸ Pour reprendre l'expression d'un directeur de centre de lutte contre le cancer.

- [263] Aussi, la mission fait-elle dans les développements ci-dessous référence à une bibliographie internationale qui ne reflète pas forcément la situation actuelle dans notre pays et qui ne résume bien évidemment pas à elle seule l'action des entreprises en matière de médicaments, ces dernières étant à l'origine de la grande majorité des recherches et des développements ayant conduit à leur mise sur le marché.
- [264] Dans son analyse du contexte, en particulier de sa composante sociologique, il lui a semblé pertinent de mentionner également les perceptions, interrogations et craintes des personnes rencontrées et celles des multiples acteurs de différents systèmes nationaux de santé, dans la mesure où la perception sociale profane, étayée ou non par les résultats de l'expertise, est souvent le fait générateur à partir duquel émerge la problématique publique et se justifient des analyses ou des prises de décision complémentaires.
- [265] L'analyse de la littérature et les entretiens conduits ont ainsi mis en exergue les problématiques suivantes :
- « critères de non inclusion et d'exclusion des patients dans les essais thérapeutiques favorisant le médicament et non le malade »¹⁰⁹ ;
 - absence de concertation suffisante avec les pouvoirs publics vis-à-vis de stratégies de recherche-développement concordantes entre médicaments et tests dits « compagnons » en matière de thérapeutique personnalisée¹¹⁰ ;
 - interférence avec l'indépendance des chercheurs¹¹¹ ;
 - quasi absence de conduite d'essais de stratégies thérapeutiques et très fortes réticences à financer ou contribuer à financer de tels essais dont les promoteurs sont des établissements de santé¹¹² ;
 - très fortes réticences à conduire des essais thérapeutiques dans de nouvelles indications (par rapport à celles de l'AMM) pour lesquelles existent des présomptions de preuves conduisant des médecins à prescrire en l'absence d'éléments de preuve « suffisants »¹¹³ mais concernant des personnes malades jugées en nombre insuffisant pour un retour sur investissement suffisant¹¹⁴ ;
 - réticence et défauts de publications d'essais thérapeutiques dont les résultats sont négatifs¹¹⁵ ; alors que la non prise en compte de la littérature dite « grise » peut conduire à surestimer l'efficacité d'une intervention évaluée dans le cadre d'une méta-analyse¹¹⁶ ;

¹⁰⁹ Pour reprendre l'expression du directeur d'un centre de lutte contre le cancer. Certains malades sont écartés des essais thérapeutiques promus par des entreprises pharmaceutiques du fait de leur âge et/ou d'une altération de leur fonction rénale, or ce sont souvent à ces malades que sont destinés les médicaments en question. Les résultats de ces essais sont donc de nature à favoriser les médicaments étudiés au détriment de certains des malades auxquels ils sont destinés.

¹¹⁰ Echanges avec l'INCa.

¹¹¹ Prescrire Rédaction. « Influence Des firmes s'attaquent à des chercheurs » Rev Prescrire 2011 ; 31(321) :141. Gotzsche P et al « Constraints on publication rights in industry-initiated clinical trials » JAMA 2006 ; 295(14) :1645-1646. Gornall J « Industry attack on academics » BMJ 2009 ; 338 :626-628.

¹¹² Echanges avec le président de l'ANSM et avec le président de la commission de la transparence. La nécessité de disposer d'études comparatives pour définir les stratégies thérapeutiques les plus adaptées est un objectif identifié comme prioritaire par l'administration américaine et a conduit à la création d'un institut spécifiquement dédié à cet objectif : le « Patient centered outcomes research institute ».

¹¹³ Suffisants pour figurer dans les référentiels thérapeutiques de l'INCa par exemple.

¹¹⁴ A cet égard, une politique publique incitative comme celle mise en œuvre aux USA pour favoriser la conduite d'essais pédiatriques peut porter ses fruits. Voir Benjamin DK et al « Peer-reviewed publication of clinical trials completed for pediatric exclusivity » JAMA 2006 ; 296(10):1266-1273.

¹¹⁵ Une enquête récente menée auprès de journalistes médicaux montre que la plupart d'entre eux sont conscients du défaut de publication des résultats d'essais négatifs. Plusieurs explications sont formulées, essentiellement l'arrêt du développement du produit (40%), un refus de publication (36%), une méthodologie d'essai défectueuse (31%), un impact négatif vis-à-vis du produit (27%), une réticence de l'investigateur à publier (20%). Voir Woodrow R et al « Publication of past and future clinical trials data : perspectives and opinions from a survey of 607 medical publication professionals » http://comms.informahealthcare.com/wp-content/uploads/2011/11/ISMPP-survey-poster_FINAL.pdf
Voir Chan A-W « Bias, spin, and misreporting: time for full access to trial protocols and results » PLOS medicine 2008;5(11):1533-1535. Colom F et al « The need for publishing the silent evidence from

- interférence avec la définition de règles de bonnes pratiques professionnelles¹¹⁷ ;
- informations trompeuses auprès de prescripteurs hospitaliers¹¹⁸ : « extension abusive d'indications, soit disant interchangeabilité de molécules, modifications de posologies, comparaisons trompeuses entre molécules, interchangeabilité entre voies d'administration, minimisation des effets indésirables et des risques encourus par les patients ». A cet égard on ne peut que déplorer le peu de suite donnée aux recommandations de l'IGAS relatives au nécessaire désarmement de la force de vente de l'industrie pharmaceutique¹¹⁹ et notamment les amendements parlementaires apportés au projet de loi relatif au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé à propos du projet obligeant à une visite médicale collective dans les établissements de santé¹²⁰.
- décision de prix très élevés pour de nombreuses molécules en ATU qui conditionnent les prix ultérieurs ;
- non transparence des prix de vente réels dans les établissements de santé ;
- stratégies délibérées de recherche-développement dans des champs où les besoins sont importants, la charge compassionnelle très élevée et le retour sur investissement escompté est très important ;
- stratégies délibérées de fixation de prix très élevés, après ou dans la perspective de perte de revenus importants issus de brevets arrivés à expiration¹²¹. A cet égard, une étude récente comparant les conditions de décision de remboursement entre médicaments anticancéreux et autres médicaments au Canada a montré que des prix supérieurs étaient acceptés pour les anticancéreux validant ainsi la stratégie des entreprises¹²² ;
- forte réticence à consentir des remises par rapport au prix (PFHT) du fait d'une situation souvent monopolistique, d'une obligation de référencement dans les établissements, et de la crainte de voir le tarif national révisé par le CEPS ;
- acceptation de clauses de reversements en échange de prix publics faciaux prévenant toute importation parallèle¹²³.

negative trials » Acta Psychiatr Scand 2011 ; 123 :91-94. Selon le président du CEPS, un tiers à 50% des essais thérapeutiques n'aboutissent pas ou leurs résultats ne sont pas rendus publics. Voir également Ross JS et al "Publication of NIH funded trials registered in ClinicalTrials.gov : cross sectional analysis" BMJ 2012;344 doi: 10.1136/bmj.d7292. Higgins JPT and Green S (Eds): Appendix 5b: Highly sensitive search strategies for identifying reports of randomized controlled trials in MEDLINE. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions 4.2.6 [updated September 2006] [<http://www.cochrane.org/resources/handbook/Handbook4.2.6Sep2006.pdf>] [webcite](#)

¹¹⁶ McAuley L et al "Does the inclusion of grey literature influence estimates of intervention effectiveness reported in meta-analysis?" The Lancet 2000;356:1228-1231. Voir également Peinemann F et al "Negative pressure wound therapy: potential publication bias caused by lack of access to unpublished study results data" BMC Medical research Methodology 2008;8:4doi:10.1186/1471-2288-8-4.

¹¹⁷ Johnson L et al « The infectious diseases society of America lyme guidelines : a cautionary tale about the development of clinical practice guidelines » Philos Ethics Humanit Med 2010 Jun 9 ;5-9. Sniderman AD et al "Why guideline-making requires reform" JAMA 2009; 301(4):429-431.

¹¹⁸ La mission reproduit ici plusieurs témoignages recueillis auprès des établissements de santé rencontrés. Pour une analyse plus vaste des actions concurrentielles entre entreprises pharmaceutiques voir : Kessler DA et al. « Therapeutic-class wars. Drug promotion in a competitive marketplace ». N Engl J Med 1994 ;331 :1350-1353. Pour une analyse plus vaste des pratiques d'information commerciale voir Brennan TA et al « Health industry practices that create conflicts of interest. Policy proposal for academic medical centers » JAMA 2006 ;295 :429-433.

¹¹⁹ Bras PL et al. « L'information des médecins généralistes sur le médicament ». IGAS septembre 2007.

¹²⁰ L'article 19 du projet de loi rendait – à titre expérimental pour 2 ans – l'obligation que l'information par démarchage ou la prospection dans les établissements de santé ait lieu devant plusieurs professionnels de santé. Au final et suite à plusieurs amendements parlementaires, l'article 19, devenu article 30 dans la loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011, prévoit des dérogations majeures à ce principe puisque les médicaments réservés à l'usage hospitalier et ceux à prescription hospitalière initiale ou non (ainsi que les dispositifs médicaux) en sont exemptés.

¹²¹ Jack A. « Balancing big pharma's books. BMJ 2008; 336:418-419.

¹²² Danzon P et al « Drug pricing and value in oncology » The Oncologist 2010 ; 15(suppl1):24-31.

¹²³ Filko M et al. « The Slovak experience in the international price benchmarking for prescription drugs » Value in Health 2009 ; 12(7) :229-230.

- [266] Ces critiques ont conduit la mission à s'interroger sur certains aspects des politiques publiques à l'égard des médicaments onéreux, notamment de ceux dédiés à la lutte contre le cancer.
- [267] Lorsque la France est saluée pour sa politique d'accès aux traitements anticancéreux¹²⁴, n'y a-t-il pas, au-delà de la volonté des pouvoirs publics de répondre aux besoins de santé publique, des dispositions par trop dépendantes des entreprises du médicament et des stratégies qu'elles déploient compte tenu de l'enjeu économique que représentent les traitements anticancéreux et le tremplin que constitue l'hôpital pour le marché pharmaceutique¹²⁵ ?
- [268] On ne saurait discuter l'intérêt pour la collectivité de voir les entreprises pharmaceutiques s'engager, de façon coûteuse et risquée au plan économique, dans la recherche et le développement de nouveaux médicaments pour traiter des maladies pour lesquelles les traitements existants sont insuffisants.
- [269] Mais, sans épiloguer sur la capacité d'influence de l'industrie pharmaceutique sur la décision publique¹²⁶, les politiques de prix pratiquées par les entreprises pharmaceutiques, notamment en matière de médicaments anticancéreux, sont une bonne illustration du poids excessif qu'elles pèsent dans la réalité quotidienne en matière de politique et de financement public du médicament.
- [270] Les entreprises du médicament fixent ou obtiennent des prix très élevés et, si de multiples paramètres sont susceptibles d'intervenir dans la stratégie des entreprises – objectifs de rentabilité, répartition des risques et de la rentabilité attendue entre les produits du portefeuille, taille du marché, durée restante de protection du brevet, état de la concurrence, propension à payer des différents marchés, anticipation du ratio coût-efficacité comme élément de parangonnage, contraintes du commerce parallèle, pratique du reference pricing¹²⁷, ces dernières n'apportent pas de justification à ces niveaux de prix très élevés.
- [271] Les entreprises pharmaceutiques, année après année une des industries les plus profitables au classement du journal Fortune¹²⁸, disposent d'un pouvoir monopolistique leur permettant de retenir un prix nettement supérieur à leurs coûts de production, et cherchent à maximaliser leur niveau de profit principalement en fonction de ce qu'elles peuvent attendre du marché et de la propension du payeur à payer¹²⁹.

¹²⁴ Wilking N et al. « Comparator report on patient access to cancer drugs in Europe » January 2009

¹²⁵ « L'hôpital demeure le lieu de dispensation et de prescription privilégié pour l'innovation thérapeutique, principal moteur de la croissance d'activité des industriels. Mais les enjeux vont bien au-delà. A de multiples égards, l'hôpital représente un tremplin décisif pour pénétrer le marché de ville. Plus encore, la qualité de l'implantation en milieu hospitalier constitue un facteur déterminant dans la construction d'avantages concurrentiels : pour se positionner auprès des décideurs clés et des futurs médecins ... » in Sève E. « Le marché du médicament hospitalier en France à l'horizon 2015. Quels axes de différenciation face aux mutations du marché ? » PRECEPTA groupe Xerfi mars 2011.

¹²⁶ Abraham J. « From evidence to theory : neo-liberal corporate bias as a framework for understanding UK pharmaceuticals regulation » *Social Theory & Health* 2007 ; 5(2) : 161-175. Garattini S et al. « Adjusting europe's drug regulation to public health needs » *Lancet* 2001 ; 358 (9275):64-67. Hassenteufel P. « Les groupes d'intérêt dans l'action publique : l'Etat en interaction ». *Pouvoirs* 1995 ; 74 : 155-167. Hauray B. « Concurrence réglementaire contre santé publique ? Le contrôle des médicaments dans l'union européenne » *Critique Internationale* 2005 ; 29 :87-106. Hauray B. « Les laboratoires pharmaceutiques et la construction d'une régulation européenne des médicaments ». *Revue F Aff Soc* 2007 ; 3-4 :235-256.

¹²⁷ Pouvourville G de. « Peut-on plafonner le prix annuel d'un traitement médicamenteux ? » *Concours Médical* 2011 ; 133(1) :72-73.

¹²⁸ Dans les années 70 et 80, la marge de profit exprimée en pourcentage de revenus des entreprises pharmaceutiques américaines faisant partie des 500 premières entreprises américaines recensées par le magazine Fortune a été deux fois plus importante que la médiane des 500 premières entreprises américaines selon Mullins J « A recent history of the pharmaceutical industry based on all five forces » *The new business road test*. London business school Août 2007 www.venturenavigator.co.uk/conyent/154 navigator. Selon l'analyse du Public citizen congress watch, une organisation américaine à but non lucratif, alors que les profits des 500 premières compagnies américaines recensées par le magazine Fortune ont baissés de 53 % en moyenne en 2001, ceux des 10 premières entreprises pharmaceutiques américaines ont augmentés de 32 %. Voir « Profitability of Fortune 500 Drug industry and all Fortune 500 industries » Public citizen update of SW

- [272] Les pouvoirs publics n'ont pas connaissance de prix de médicaments qui seraient fixés en fonction des coûts réels générés par leur recherche, leur développement, leur production ou leur commercialisation, et sont, par trop, en situation de price taker. Les entreprises du médicament sont dans la position de fixer ou de pouvoir obtenir des prix identiques ou comparables dans les différents pays solvables. Et cette similitude des prix va au-delà des dispositions prises en France à la demande des ministres en 2003 pour aligner les prix des médicaments, en particulier les médicaments présentant un niveau d'ASMR très important ou plus modeste (I à III) sur ceux des pays voisins (Angleterre, Allemagne, Espagne, Italie).
- [273] En matière de comparaisons de prix, les résultats des études comparatives de prix doivent être interprétés avec prudence compte tenu des difficultés méthodologiques tenant à des facteurs multiples, aussi divers que le choix des pays comparés, les taux de change pris en compte, l'existence de politiques locales de remises vis-à-vis du payeur, le choix des conditionnements, des présentations, des dosages, l'ajustement au PIB, au pouvoir d'achat ou à la propension à payer¹³⁰. Pour autant, l'analyse comparative des prix de biothérapies, et notamment de biothérapies récentes, dans différents pays dont les USA -où les prix sont libres et habituellement considérés comme plus élevés que dans les autres pays¹³¹ - qui montre des prix rapportés à la propension à payer ou au revenu par tête comparables dans les différents pays¹³², doit interpellier sur la marge de décision des différents Etats et leur capacité à intervenir de façon significative sur les prix.
- [274] Les politiques de retour sur investissement des entreprises du médicament ne sont pas transparentes vis-à-vis des pouvoirs publics au moment où ceux-ci se déterminent sur les prix des médicaments.
- [275] Plusieurs éléments pourraient être pris en compte en matière de retour sur investissement : la rentabilité de l'entreprise, le niveau d'investissement en recherche, le niveau de salaire de ces principaux cadres ; le niveau de rétribution de l'actionnariat, coût d'achat et niveau de « good will » en cas d'acquisition d'une entreprise¹³³.
- [276] Si la recherche d'un retour sur investissement paraît légitime pour les entreprises, les pouvoirs publics ne sauraient pour autant avaliser les politiques de retour sur investissement et de recherche de profits excessifs conduites par certaines entreprises. A cet égard, les politiques de réductions drastiques de prix de médicaments de la liste « en sus » - allant jusqu'à 96-98 % de diminution – et décidées unilatéralement à l'approche de l'échéance de l'extinction de leurs brevets anticipant l'arrivée de génériques, ne peuvent laisser indifférent dans la mesure où l'extinction du brevet n'implique pas forcément – loin s'en faut - l'arrêt de prescription et de commercialisation de ces produits. Ces produits continuent à être prescrits lorsqu'ils continuent à apporter un bénéfice aux patients (voir [75]).
- [277] Pour les pouvoirs publics, la question est de permettre un retour sur investissement raisonnable compte tenu des efforts de recherche des entreprises mais ne mettant pas en péril le niveau de dépenses collectives soutenable pour garantir l'équilibre des budgets publics.

Schondelmeyer Calculation competition and pricing issues in the pharmaceutical market PRIME Institut. University of Minnesota. Voir également Gottlieb S "Drug companies maintain "astounding" profits" BMJ 2002;324(7345):1054 et www.citizen.org/documents/4.11.PDF.

¹²⁹ Scherer FM. "The pharmaceutical industry – Prices and progress" N Engl J Med 2004;351(9):927-932.

¹³⁰ Office of fair trading : « International comparisons of pharmaceutical prices ». OFT885f. February 2007

¹³¹ US Department of commerce international trade administration. "Pharmaceutical price controls in OECD countries. Implications for US consumers, pricing, research and development, and innovation". Washington DC, December 2004.

¹³² P.Danzon, MF Furukawa: «Prices and availability of biopharmaceuticals: an international comparison.» Health Affairs 25, n°5(2006):1353-1362.

¹³³ Information disponible dans le *purchase price accounting reference document* des entreprises l'année suivant l'acquisition.

[278] Dans cette perspective, la recherche par les entreprises d'une très forte rentabilité à court terme est d'autant plus contestable qu'en prenant l'exemple des anticancéreux, dont personne ne nie l'effet très positif sur l'évolution de plusieurs cancers, les perspectives en termes de volumes de ventes¹³⁴ sont croissantes du fait de l'action conjuguée de l'augmentation du nombre de personnes malades, de l'augmentation des durées de traitement, de l'élargissement des indications des médicaments¹³⁵, et de l'élargissement des associations de médicaments en chimiothérapies anticancéreuses.

3.5. Des niveaux de prix très élevés et de plus en plus insupportables

[279] La légitimité de la prise en charge des personnes malades n'est évidemment pas en cause. Mais, dans tous les pays, même les plus riches, on s'inquiète de plus en plus de la croissance très forte des dépenses consacrées aux traitements les plus coûteux, notamment aux traitements des cancers^{136 137}.

[280] Cette préoccupation, exprimée par plusieurs cliniciens rencontrés par la mission, est partagée dans la littérature par la plupart des acteurs du système de santé : des professionnels de santé, des experts en cancérologie¹³⁸, des associations de patients et d'usagers, des économistes de la santé¹³⁹. Le CEPS et son ancien Président ont attiré l'attention sur le caractère insoutenable de l'escalade des prix¹⁴⁰.

[281] Si un doute devait persister, il a été levé par le Dr Vagelos, ancien président de Merck & Co, une des premières entreprises pharmaceutiques au monde, qui déclarait au rassemblement annuel de l'International society for medical publication professionals en 2008 : « There is a shocking disparity between value and price, and it's not sustainable¹⁴¹ » montrant bien que les entreprises du médicament sont conscientes de l'impasse dans laquelle nous nous trouvons.

[282] Une autre considération fait intervenir le principe d'égalité de traitement, est mise en avant par certains mais doit nourrir la réflexion collective : le risque qu'une telle croissance des dépenses portant sur certains types de traitement ne se fasse au détriment des autres interventions en santé - notamment des tarifs de GHS pour ce qui concerne la liste en sus-, d'autres choix possibles en termes de priorités de santé publique et crée un problème d'accès aux soins pour tous¹⁴².

¹³⁴ "Cancer market trends 2008-2012. Market research report" Report Buyer 2009.

¹³⁵ A d'autres maladies cancéreuses que celles pour lesquelles les médicaments ont obtenus leur AMM.

¹³⁶ Prescrire Rédaction. "Anticancéreux: un coût de plus en plus insupportable". La revue Prescrire en cours de publication.

¹³⁷ Pour une analyse du coût du cancer au Royaume-Uni voir : Featherstone H et al. "The cost of cancer" Policy exchange. Research note February 2010.

¹³⁸ Mc Cabe C et al. "Market and patient access to new oncology products in Europe : a current, multidisciplinary perspective". Annals of oncology 2009;20:403-412.

¹³⁹ Mulcahy N. "Time to consider cost in evaluating cancer drug in United States ?" Medscape oncology, July 14, 2009.

¹⁴⁰ Renaudin N « Peut-on plafonner le prix annuel d'un traitement médicamenteux ? » Concours Médical 2011 ;133(1) :70-71.

¹⁴¹ "La déconnexion entre valeur et prix est choquante et cela n'est pas soutenable dans le temps" in http://www.nj.com/business/index.ssf/2008/05/industry_insider_exmerck_ceo_b.html;

<http://www.nytimes.com/2008/07/06/health/06avastin.html?oref=slogin>; Voir également Langreth R "Real cancer drug breakthrough is astronomical prices". Forbes 2010/12/20.

¹⁴² Sullivan R et al. "Delivering affordable cancer care in high income countries". Lancet Oncol 2011;12:933-980; Smith TJ. "Bending the cost curve in cancer care". N Engl J Med 2011; 364(21): 2060-2065. Fojo T et al « How much is life worth : cetuximab, non-small cell lung cancer, and the \$ 440 billion question" J Natl Cancer Inst 2009,101:1044-1048.

[283] Toutes ces questions prennent d'autant plus de signification que la France est un des pays où la dépense de médicaments anticancéreux est la plus importante, le premier en Europe, avec une pente de croissance encore plus importante que pour la moyenne de 13 autres pays européens, et c'est en France que les produits les plus récents sont le plus couramment utilisés comme l'indiquent les figures ci-dessous :

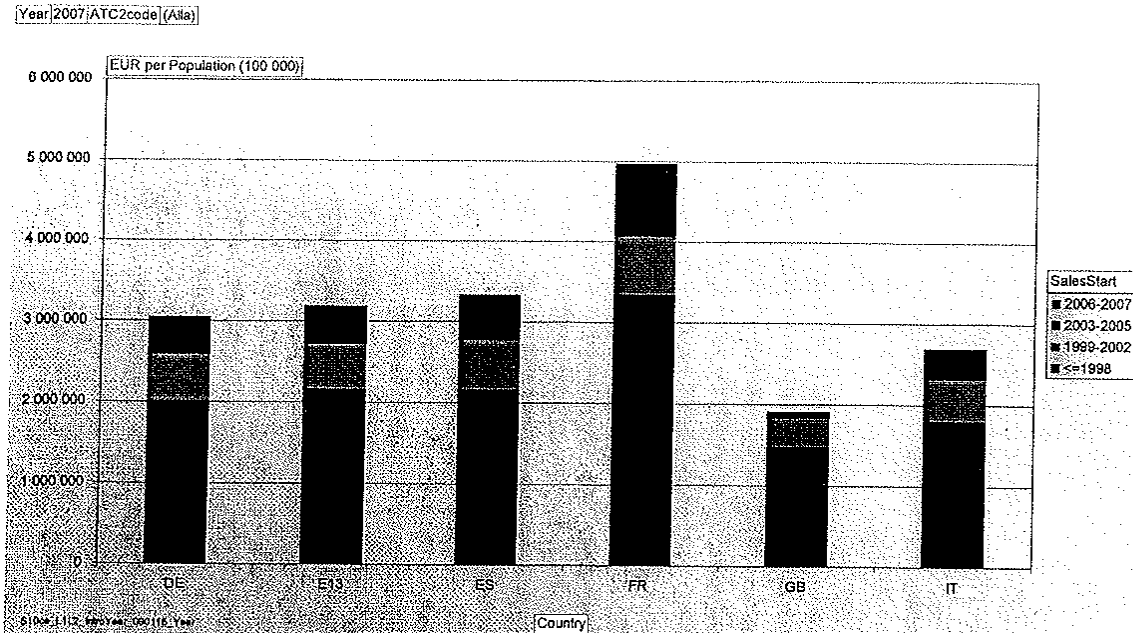


Figure 3-4. Sales of cancer drugs in 2007 in E13, France, Germany, Italy, Spain and the UK given in (€)/100,000.

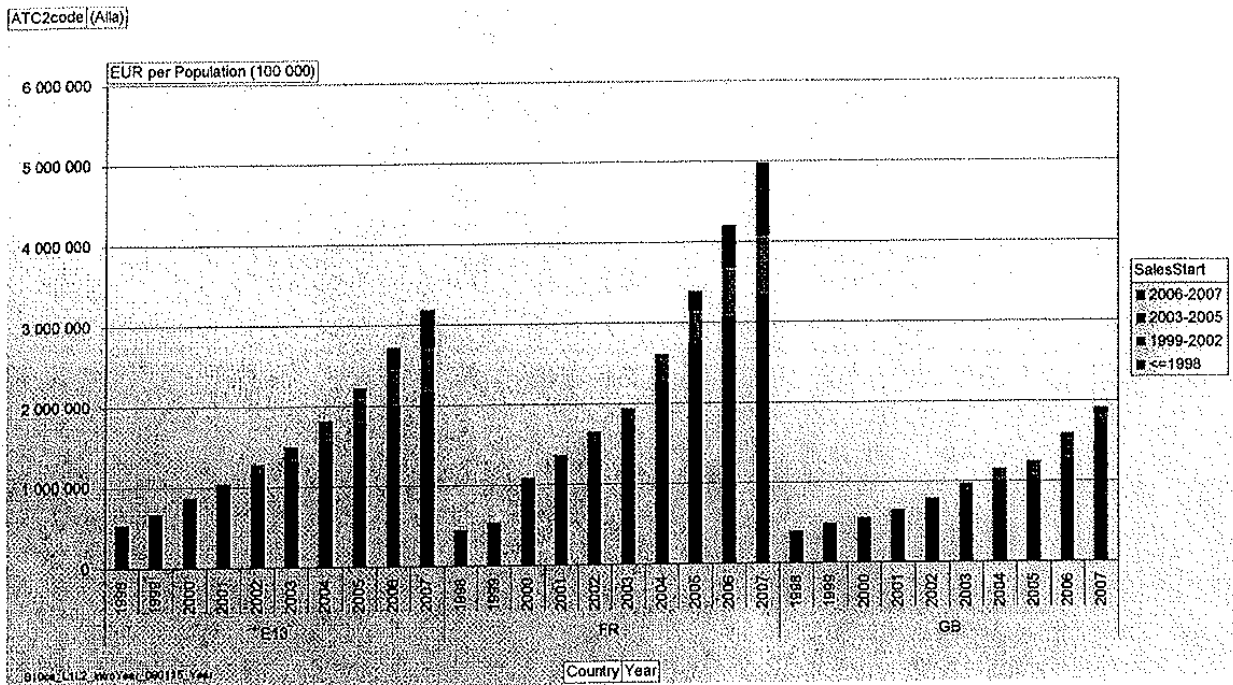


Figure 3-5. Sales of cancer drugs in 1998-2007 in E13, France and the UK in Euros (€)/100,000 inhabitants in Europe

Source : Wilking N et al. « Comparator report on patient access to cancer drugs in Europe » January 2009

4. REFONDER LA POLITIQUE DE FINANCEMENT DE CES MEDICAMENTS

- [284] Au total, la France est un des, sinon le, pays qui proportionnellement dépense le plus pour les chimiothérapies anticancéreuses. Et les prix de ces produits dans notre pays sont parmi les plus élevés.
- [285] Pour pérenniser l'assurance maladie collective, il paraît indispensable que la recherche, le développement et la commercialisation des médicaments innovants s'inscrivent mieux dans la perspective des politiques publiques de santé et des objectifs qu'elles poursuivent, à savoir maximiser la santé de la population, dans un cadre éthique, en contrôlant les coûts compte tenu des limites des ressources disponibles, et en respectant les principes d'équité et de solidarité¹⁴³.
- [286] Dans cette perspective, plusieurs éléments pourraient dessiner les contours d'une politique repensée en matière de prise en charge des médicaments onéreux par la collectivité.
- [287] Pour justifier l'importance de cette dépense, l'attention doit porter à la fois sur les prix des produits et leur volume de prescription¹⁴⁴.
- [288] Une politique de rationalisation des volumes via l'encadrement de la prescription a été mise en place afin de garantir le bon usage de ces produits. Cette politique est conceptuellement bonne. Elle mérite dans les faits d'être renforcée.
- [289] En revanche, comme on l'a vu, la rationalité des niveaux actuels de prix des produits doit être remise en cause.
- [290] Cette politique doit être revue : à la fois les principes qui la fondent, la méthode qui évalue la pertinence du financement et celle qui fixe les prix des médicaments, en particulier des médicaments les plus onéreux.

4.1. Réaffirmer les principes qui doivent fonder la politique de financement des médicaments

- [291] Les particularités du marché des prestations de santé¹⁴⁵ (nature irrégulière, imprévisible et quasi illimitée de la demande, induction de la demande par les producteurs, asymétrie d'information, dimension assurantielle, nécessité de socialiser la dépense) et ceux des médicaments (situation oligopolistique de l'offreur, faible élasticité de la demande au prix, incertitude sur les produits) justifient que soient administrés les prix des médicaments¹⁴⁶.
- [292] Le soutien à la recherche, à l'innovation et toute politique industrielle¹⁴⁷ appellent des actions propres qui doivent être distinguées des critères de décision de prise en charge et de fixation du prix des médicaments.
- [293] La décision de prendre en charge financièrement par la collectivité nationale tout nouveau médicament dans le cadre de l'assurance maladie obligatoire devrait être conditionnée à l'intérêt qu'il représente pour un ou des individus malades ou pour la collectivité dans son ensemble.
- [294] Une approche mettant en perspective le gain pour la santé et le coût devrait être retenue (value for money ou value based pricing)¹⁴⁸.

¹⁴³ Présidence belge de l'UE 2010 : « Appel en faveur de l'accessibilité dans l'union européenne des médicaments innovants de valeur. Recommandations pour une action coordonnée visant à stimuler, à mesurer et à valoriser l'innovation pharmaceutique. » Septembre 2010.

¹⁴⁴ Espin J et al 2011 cité.

¹⁴⁵ Arrow KJ. "Uncertainty and the welfare economics of medical care" The American Economic Review 1963;53(5):941-973.

¹⁴⁶ Renaudin N. 2011 cité.

¹⁴⁷ Vandergrift M et al « Health policy versus industrial policy in the pharmaceutical sector : the case of Canada » Health Policy 1997 ;41(3) :241-260.

¹⁴⁸ Uyl-de-Groot CA « Economic evaluation of cancer therapies : more and better studies will lead to better choices in cancer care » Europ J Cancer 2006;42:2862-2866. Hillner BE et al "Efficacy does not necessarily

- [295] Le principe de rechercher un prix limite doit être confirmé.
- [296] Pour reprendre le point de vue de l'ancien Président du CEPS : « Il est en effet rationnel de fixer une limite supérieure aux prix sur le marché du médicament en raison des caractéristiques propres de ce marché », « Des considérations théoriques et pratiques conduisent à juger raisonnable que cette limite soit, à un moment donné, uniforme, c'est-à-dire qu'elle ne dépende pas des caractéristiques des médicaments considéré » et un montant de 50 000 euros est apparu comme chiffre de référence¹⁴⁹. Ce principe a été confirmé par le CEPS¹⁵⁰. La Cour des comptes, à bon escient pour éviter tout effet inflationniste, attire l'attention sur la nécessité de préciser dans quelles conditions de SMR et d'ASMR il (le CEPS) était prêt à accorder ce niveau de prix¹⁵¹.
- [297] La question se pose de savoir s'il ne faut financer que le progrès, c'est-à-dire de ne financer que les nouveaux médicaments présentant un intérêt supplémentaire. La question est délicate dans la mesure où :
- le progrès est souvent incrémental mais le niveau de progrès souvent faible¹⁵² ;
 - la question du seuil significatif n'est pas tranchée¹⁵³ ;
 - les données disponibles en primo-évaluation n'ont généralement pas mis à jour les différences qui parfois existent, au bénéfice des patients, notamment en termes de tolérance, entre médicament a priori similaires.
- [298] Aux yeux de la mission la politique actuelle du CEPS à ce sujet ne paraît pas devoir être changée : (1) en acceptant d'attribuer un même prix à des nouveaux médicaments de la même classe arrivant quasi conjointement sur le marché et présentant un intérêt similaire et (2) en utilisant l'équivalence de médicaments similaires arrivant ultérieurement pour fixer un prix moindre et limiter la dépense de l'assurance maladie.
- [299] Les délais qui contraignent l'administration en matière de décision doivent pouvoir continuer à être suspendus si les pouvoirs publics estiment ne pas disposer de données suffisantes pour asseoir leur décision.
- [300] La décision de prendre en charge et les modalités de prise en charge d'un médicament doivent pouvoir être remises en cause et reconsidérées à discrétion du payeur indépendamment de l'agenda de réinscription des produits. Compte tenu de l'évolution permanente des connaissances, du flux, plus ou moins important mais relativement constant, des produits et des possibilités d'interventions thérapeutiques nouvelles, de la survenue possible d'éléments intercurrents susceptibles de bouleverser de façon significative l'évaluation initiale il est légitime que la décision de prise en charge ait un effet de durée limitée et qu'une réévaluation et une nouvelle décision interviennent à intervalle régulier et puissent intervenir à tout moment sur la pertinence et les conditions de prise en charge.
- [301] La question de la diminution éventuelle du prix des médicaments sur le marché devrait être réévaluée régulièrement.

translate to cost-effectiveness: a case study in the challenges associated with 21st century cancer drug pricing” J Clinical Oncology 2009;27:2111-2113.

¹⁴⁹ Renaudin N 2011 cité. Une clause dérogatoire est toutefois intervenue autorisant un dépassement du coût plafond. Dans ce cas les entreprises doivent s'engager à fournir le traitement à l'ensemble des patients éligibles dans le cadre d'une prise en charge forfaitaire en contrepartie d'un prix cohérent avec les prix à l'étranger.

¹⁵⁰ Comité économique des produits de santé « Rapport d'activité 2010 » p. 21 et 53 Juillet 2011.

¹⁵¹ Cour des comptes “Sécurité sociale 2011” p.128 Septembre 2011.

¹⁵² Walker A et al « How much good do new medicines do ? » Basic Clin Pharmacol 2009; 105 (suppl 1):O23.

¹⁵³ Ferner RE et al « NICE and new : appraising innovation » BMJ 2010 ;340 :b5493.

4.2. *Clarifier la méthode d'évaluation relative à la pertinence et aux conditions de prise en charge*

- [302] On a vu que de multiples critères peuvent être considérés lorsqu'on cherche à évaluer le caractère innovant d'un médicament. Et, plutôt que de vouloir chercher à retenir une définition consensuelle de l'innovation, mieux vaut se focaliser sur le progrès qu'apporte un nouveau médicament, sur le service potentiel ou réel qu'il rend, le bénéfice qu'il apporte aux personnes malades, l'intérêt qu'il présente aux yeux de la collectivité.
- [303] Les critères réglementaires actuels ou plutôt la manière dont ils sont pris en compte ne sont pas satisfaisants.
- [304] Selon Le Pen, leur mise en œuvre s'est opérée de façon inconsistante, notamment selon les classes de médicaments et les pathologies auxquelles elles s'adressent ; mais globalement, une importance prédominante a été accordée au ratio bénéfice/risque issues des données de l'AMM¹⁵⁴.
- [305] Et surtout, la distinction faite actuellement entre critères pris en compte pour juger de la pertinence de rembourser ou non un médicament et ceux retenus pour aider à en fixer le prix (ou le tarif), et en particulier entre service médical rendu et amélioration du service médical rendu, est un facteur de confusion qui paraît injustifié¹⁵⁵. Ce qui paraît pertinent comme devant être pris en compte pour savoir si la solidarité doit jouer en matière de financement, devrait intervenir pour motiver la dépense que la collectivité est prête à y consentir.
- [306] Aussi, est-ce un corpus commun de critères qui devrait être pris en compte à la fois pour décider de financer, pour fixer le prix du médicament voire la dépense que la collectivité est prête à lui consacrer et les outils ou procédures permettant le cas échéant d'en maîtriser la dépense. Le même corpus devrait pouvoir être utilisé dans des buts différents mais complémentaires les uns des autres :
- évaluer la pertinence du remboursement (ou mieux de la prise en charge) ;
 - estimer le taux de prise en charge (le niveau de remboursement) souhaitable ;
 - fixer le niveau de prix ;
 - déterminer le niveau de dépense pressentie ou consentie ;
 - servir d'outils de régulation de la dépense.
- [307] Il apparaît aux membres de la mission que les principaux critères actuellement pris en compte par l'évaluation du SMR et de l'ASMR peuvent être mobilisés, mais que deux éléments essentiels doivent prévaloir : le gain pour la santé et le coût.
- [308] Sans vouloir se substituer à la réflexion actuellement menée sur ce sujet par la Haute autorité de santé (HAS) avec l'administration sanitaire, le gain pour la santé devrait tenir compte essentiellement des éléments suivants :
- 1) le bénéfice thérapeutique jugé sur : l'amélioration de l'efficacité et/ou de la tolérance du médicament par rapport à l'existant de référence. De façon secondaire, des améliorations en termes de qualité de vie, de praticité, de facilitation du traitement, de préférence du patient ou d'observance¹⁵⁶ au traitement peuvent également être retenues ;
 - 2) la quantité de bénéfice thérapeutique rapportée aux besoins exprimée en termes d'apport vis à vis du but à atteindre : guérison, survie, prévention, réduction des manifestations les plus graves de la maladie ;
 - 3) la quantité de bénéfice thérapeutique exprimée en termes d'apport pour la population concernée.

¹⁵⁴ Le Pen C et al. « What criteria for pharmaceuticals reimbursement ? An empirical analysis of the evaluation of medical service rendered by reimbursable drugs in France » Eur J Health Econom 2003;4:30-36.

¹⁵⁵ Le Jeune C et al « La valeur ajoutée relative : quels outils pour l'évaluer ? » Thérapie 2008 ;63(2) :107-111.

¹⁵⁶ APrise en compte possible de l'observance, à la réserve que celle-ci est souvent alléguée mais rarement démontrée.

- [309] La gravité de la maladie (ou du handicap)¹⁵⁷, les différents aspects du bénéfice collectif¹⁵⁸, la rareté¹⁵⁹ et la place dans la stratégie thérapeutique au regard des autres thérapies disponibles peuvent également rentrer en ligne de compte.
- [310] La pertinence de retenir, ou non, chacun de ces critères et la manière dont ils devraient être pris en compte, leur poids respectif, doivent faire partie de la réflexion collective.
- [311] Lorsque celle-ci sera menée à son terme, les choix opérés devraient être rendus publics.
- [312] La transparence étant une composante essentielle pour légitimer l'évaluation faite par la puissance publique. Elle permettra d'être plus exigeant vis-à-vis des entreprises pharmaceutiques dont les données sont souvent insuffisantes au moment où la décision de financement est prise.
- [313] Les critères présentés peuvent paraître nombreux. Mais il semble qu'il en soit ainsi dans les faits dans de nombreux pays, même lorsque la politique est officiellement plus ciblée¹⁶⁰. On ne peut toutefois écarter une part de subjectivité dans l'évaluation lorsqu'on considère les différences d'appréciation entre agences à partir de données identiques évaluées avec des critères similaires¹⁶¹.
- [314] Il est habituellement fait abstraction de l'âge dans la mesure de la qualité de vie. Pour autant, le principe de prendre en compte, ou non, l'âge extrême dans les analyses de coût-utilité pourrait être discuté.
- [315] Un certain nombre de choix méthodologiques doivent être rendus transparents car ils peuvent influencer sur les résultats de l'évaluation¹⁶² :
- requis en matière de niveau de preuve (études contrôlées randomisées, comparaisons indirectes...), sachant qu'aux yeux de la mission les études de non infériorités ne devraient pas être retenues¹⁶³ ;
 - requis en matière de comparateurs (placebo, traitement préexistant, meilleur traitement existant), sachant qu'aux yeux de la mission, sauf exception, les études contre placebo ne devraient pas être retenues ;
 - requis en matière de critères de jugement (critères intermédiaires, qualité de vie, résultats cliniques...), sachant qu'aux yeux de la mission les résultats cliniques devraient être mieux valorisés ;
 - horizon temporel requis¹⁶⁴

¹⁵⁷ Voir Nord E "The trade-off between severity of illness and treatment effect in cost-value analysis of health care" *Health Policy* 1993;24:227-238.

¹⁵⁸ De multiples dimensions peuvent être prises en compte pour évaluer l'intérêt collectif : efficacité, coût d'opportunité, coût global pour la collectivité, économies engendrées ; équité et égalité d'accès aux soins ; cohérence avec la politique de santé publique et ses priorités ; améliorations organisationnelles, notamment pour les pratiques professionnelles ; effets allant au-delà de la personne traitée : externalités, pouvant être liées à la santé ou non ; autres aspects sociaux, éthiques, juridiques...

¹⁵⁹ Pour le débat sur la rareté voir Mc Cabe C et al "Orphan drugs and the NHS" *BMJ* 2005;331:1016-1019; Mc Cabe et al "Drugs and the NHS : Should we value rarity ?" *BMJ* 2005;331(7523):1016-1019; Mc Cabe C et al "Assessing the economic challenges posed by orphan drugs : a comment on Drummond et" *Intern J Techno Assessment Health Care* 2007;23(1):36-42; Drummond MF "Challenges in the economic evaluation of orphan drugs" *Eurohealth* 2007 ;14(2): 16-17.

¹⁶⁰ George B et al "Cost-effectiveness analysis and the consistency of decision-making : evidences from pharmaceutical reimbursement in Australia (1991-1996)". *Pharmacoeconomics* 2001;19(1):1103-1109.

¹⁶¹ Kanavos P et al *Euro Observer* 2010 cité; Pomedli SR 2010 cité ; Clement F et al « Using effectiveness and cost-effectiveness to make drug coverage decisions, a comparison of Britain, Australia and Canada » *JAMA* 2010 ;302(13) :1437-1443.

¹⁶² Clement FM et al "Using effectiveness and cost-effectiveness to make drug coverage decisions. A comparison of Britain, Australia, and Canada". *JAMA* 2009;302(3):1437-1443.

¹⁶³ Sauf dans une logique de recherche d'économie.

¹⁶⁴ Le critère du temps est particulièrement délicat. Une prolongation de la vie de trois mois constitue pour certains un bénéfice très appréciable, d'autant que cette période pourra permettre l'acquisition de connaissances nouvelles relatives à la prise en charge de ces malades. Pour autant le critère se heurte à deux

4.3. Revoir la méthode de fixation du prix des médicaments très onéreux

- [316] La règle de l'alignement systématique du prix à ceux des pays voisins devrait être abandonnée. Elle ne sert ni le progrès, ni la rationalité économique pour la collectivité.
- [317] Trois conditions devraient être requises pour attribuer à un médicament un prix particulièrement élevé :
- 1) l'affection traitée doit engager le pronostic vital ou présenter un haut degré de gravité ;
 - 2) le bénéfice thérapeutique du médicament doit être majeur ou important. Le médicament doit à la fois constituer une amélioration très nette en termes de ratio efficacité/toxicité par rapport aux alternatives thérapeutiques existantes et apporter une réponse thérapeutique majeure ou importante par rapport aux besoins thérapeutiques pour lesquels les réponses restent inexistantes ou très insuffisantes ;
 - 3) la fixation du prix devrait obligatoirement se fonder sur une analyse coût-utilité¹⁶⁵, où la qualité de vie liée à la santé est considérée comme une conséquence attendue importante du traitement et où le critère de résultat privilégié est la durée de vie ajustée sur la qualité de vie, ou sur une analyse coût-efficacité, où la durée de vie est privilégiée, comme le recommande la HAS¹⁶⁶. Dans cette perspective, l'expérience étrangère –parfois déjà ancienne¹⁶⁷ – devrait être mise à profit¹⁶⁸, et notamment celle accumulée par le *National institute for clinical excellence* (NICE) qui se positionne selon un seuil de coût par QALY –seuil qui ne constitue d'ailleurs pas un couperet¹⁶⁹ et celle d'autres pays (Suède, Belgique, Pays-Bas...) qui utilisent l'évaluation pharmaco-économique sans référence à un seuil.
- [318] En matière de prise en charge des personnes atteintes de cancer, une réflexion prospective plus large pourrait être conduite sur des modalités intégrées d'organisation (parcours de soins) et de financement, et notamment de financement par période de prise en charge (bundled payment)¹⁷⁰.

difficultés importantes. La première tient à l'incapacité fréquente de définir le moment : 3 mois à partir de quand dans le cursus de la maladie qui varie d'un malade à l'autre ? Le deuxième tient à l'inhomogénéité du résultat si l'on ne considère plus la population dans son ensemble mais chaque malade pris individuellement, en particulier lorsque la médiane des résultats s'écarte de la moyenne observée dans la population concernée.

¹⁶⁵ L'ancien Président du CEPS soulève l'objection qu'en se concentrant sur un petit nombre de produits à prix élevé on paye la rationalité supposée des choix opérés à propos de traitements chers par une renonciation, de fait, à se prononcer sur d'éventuels surcoûts illégitimes engagés sur des traitements bon marché. Il préfère l'approche consistant à fixer un plafond uniforme de prix. Renaudin N. Concours Médical 2011. Aux yeux de la mission, les différentes approches ne sont pas incompatibles.

¹⁶⁶ HAS « Choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS ». Novembre 2011.

¹⁶⁷ Anis AH et al. "Using pharmacoeconomic analysis to make drug insurance coverage decisions" *Pharmacoeconomics* 1998;13(1):119-126. Anis AH et al "Using economic evaluations to make formulary coverage decision. So much for guidelines" *Pharmacoeconomics* 2000;18(1):55-62.

¹⁶⁸ Garattini L et al "Pricing and reimbursement of in-patent drug in seven European countries : a comparative analysis". *Health Policy* 2007;82(3):330-339. Marshall DA et al. "Guidelines for conducting pharmaceutical budget impact analyses for submission to public drug plans in Canada". *Pharmacoeconomics* 2008;26(6):477-495.

¹⁶⁹ Voir notamment : Taylor RS et al « Inclusion of cost effectiveness in licensing requirements of new drugs : the fourth hurdle ». *BMJ* 2004;329(7472):972-975. Rawlins MD et al "National institute for clinical excellence and its value judgements" *BMJ* 2004;329:224-227. Mc Cabe C et al "The NICE cost-effectiveness threshold: what it is and what that means". *Pharmacoeconomics* 2008;26(9):733-744. NICE. "Guide to methods of technology appraisal" 2008. NICE "Briefing paper for the methods working party on the cost effectiveness threshold" November 2007. NICE "Appraising life-extending, end of life treatments" January 2009. Weatherly H et al « Methods for assessing the cost-effectiveness of public health interventions : key challenges and recommendations" *Health Policy* 2009;93(2-3):85-92. Towse A "Value based pricing, research and development, and patient access schemes. Will the United Kingdom get it right or wrong ?" *Br J Clin Pharmacol* 2010;70(3):360-366.

¹⁷⁰ Schneider E et al. "Payment reform. Analysis of models and performance measurement implications" *Rand health quarterly*. Spring 2011. Article 3.

- [319] Le dispositif de bundle payment (ou case rates ou episode-based payment) consiste en un financement unique des différents coûts afférents aux interventions des différents prestataires de soins pour la prise en charge d'une maladie donnée sur une période de temps donnée : par exemple une hospitalisation et ses suites ou l'ensemble du traitement ou l'ensemble de la prise en charge d'une personne dont la maladie cancéreuse progresse ou rechute. Outre le partage du financement et donc de la responsabilité en matière d'efficacité, le dispositif est sensé améliorer la coordination entre professionnels et institutions¹⁷¹. Toutefois, sa mise en œuvre semble poser de grosses difficultés¹⁷².
- [320] Mais, dès à présent, aux trois conditions impératives préconisées pour fixer le prix des médicaments très onéreux pourraient être ajoutées des conditions de régulation supplémentaires, notamment en matière de partage de risque entre le financeur et les entreprises du médicament.

4.4. *Développer les accords de partage de risque*

- [321] Jusqu'à présent l'incertitude sur l'amélioration réelle apportée par un nouveau médicament a été supportée cliniquement par les patients et financièrement par la collectivité.
- [322] La multiplication du nombre de nouveaux médicaments et l'augmentation très importante de leurs prix et des dépenses qu'ils induisent, l'incertitude sur leur utilité réelle conduisent à recommander de ne pas se contenter de la demande d'études après mise sur le marché, mais d'en tirer les conséquences et, mieux, de les gérer de manière pro-active.
- [323] La mission recommande que soient développés plus d'outils de régulation (enveloppes budgétaires, limitations des prescriptions hors AMM...), et notamment des dispositifs de partage de risque (risk sharing) qui présentent l'avantage de poursuivre conjointement trois objectifs : l'encouragement à l'innovation, l'accès facilité pour les patients et l'optimisation de la dépense collective.
- [324] Différentes définitions ont été proposées pour le risk sharing. Dans une conception large, on peut retenir tout type d'accord passé entre payeurs et entreprises pharmaceutiques destiné à limiter l'impact du financement d'un médicament sur le budget du financeur soit du fait de l'incertitude relative à la valeur réelle du médicament, soit pour tenir compte des contraintes budgétaires du financeur¹⁷³. Certains préconisent un périmètre plus circonscrit où le prix du médicament ou les revenus de l'entreprise sont liés à la performance future du médicament¹⁷⁴.
- [325] Différents schémas de risk sharing ont été mis en œuvre, parfois à l'initiative des entreprises du médicament¹⁷⁵, dans de nombreux pays :
- accords prix – volumes (price-volume agreements ou budget impact schemes) ;
 - dispositifs facilitant l'accès au médicament pour les patients (patient access schemes) : fourniture gratuite du médicament pendant une période déterminée ou à un prix réduit, d'emblée ou lorsqu'un seuil de chiffre d'affaires a été atteint ;
 - accords liés à la performance : reversements, réduction de prix ou fourniture gratuite (free stock) en cas de résultats cliniques insuffisants ou en attente de résultats positifs¹⁷⁶ ;

¹⁷¹ Rand corporation « Analysis of bundled payment ». Rand technical reports TR-562/30. Centers for Medicare & Medicaid services “Bundled payments for Care improvement Initiative” August 2011.

¹⁷² Hussey PS et al « The Prometheus bundled payment experiment. Slow start shows problems in implementing new payment models” Health Affairs 2011;30(11):2116-2124.

¹⁷³ Adamski J et al « Risk sharing arrangements for pharmaceuticals : potential considerations and recommendations for european payers ». BMC Health Serv Res. 2010 Jun 7;10: 153

¹⁷⁴ Towse A et al « Can't get no satisfaction ? Will pay for performance help ? : toward an economic framework for understanding performance-based risk-sharing agreements for innovative medical products”. Pharmacoconomics 2010;28(2):93-102.

¹⁷⁵ Notamment Janssen-Cilag en Angleterre pour VELCADE, voir également « Roche plans to address cost of AVASTIN in Europe » UK Reuter 2007/04/18.

¹⁷⁶ Mohr P et al « Access with evidence development – the US experience. Pharmacoconomics 2010;28:153-162. Stafinski T et al “Funding the unfundabl- mechanisms for managing uncertainty in

- accords de prise en charge alors que les données cliniques disponibles sont limitées (conditional price) : conditionnant la prise en charge ou le niveau de prix à la fourniture de données complémentaires (données épidémiologiques ou résultats d'essais cliniques) ou à leurs résultats (par exemple au ratio bénéfice/risque évalué en vie réelle), ou limitant la prise en charge à une sous population clairement définie et pré-identifiée, ou partageant les charges financières en attente des résultats (*dose caping*)¹⁷⁷.

[326] Le tableau ci-dessous donne des exemples récents de partage de risque mis en œuvre pour des médicaments récents – dont certains figurent sur la liste en sus – en Angleterre, en Australie et au Canada :

Table 5.2.1 : Price and Risk Sharing agreements in cancer HTAs in 3 countries (England, Australia and Canada), 2007 - 2009.

	NICE		PBAC		CDR/CED	
	P↓	Risk sharing	P↓	Risk sharing	P↓	Risk sharing
Capecitabine			✓ 7			
Cetuximab (mCRC, 2 nd line)			✓ 7			
Docetaxel			✓	✓ 1		
Letrozole BCA (extended adj)			✓ 1			
Oxaliplatin mCRC					✓ 5	
Pemetrexed (2 nd line NSCLC)					✓ 5	
Trastuzumab mBCA			✓ 7			
Bevacizumab (1 st line) mCRC			✓ 1	✓	✓ 5	
Erlotinib		✓ 2	✓ 1			
Exemestane				✓		
Letrozole BCA (adjuvant)				✓		
Pemetrexed MPM	✓ 3		✓ 3,4			
Sunitinib GIST		✓ 6				
Sunitinib RCC		✓ 6	✓ 1		✓ 5	

Notes: 1 Offered by the manufacturer.

2 List, based on manufacturer agreeing to supply at overall treatment cost equal to best comparator.

3 Smaller vial size made available to reduce wastage.

4 Reduced wholesaler margin.

5 Price agreement led to reimbursement.

6 Manufacturer to meet the costs of first treatment cycle.

7 Price decrease recommended by HTA agency but not met by manufacturer.

Source: Pomedli and Kanavos, 2010.

[327] La France a introduit dans sa réglementation la prise en compte des volumes dans la fixation des prix et des accords prix-volumes sont appliqués par le CEPS. Plus récemment, depuis octobre 2010, a été introduite la notion d'un chiffre d'affaires total forfaitairement limité¹⁷⁸, comme on l'a vu supra pour certaines spécialités de la liste en sus. Mais une politique plus active mériterait d'être mise en œuvre pour les médicaments les plus onéreux.

decisions on the introduction of new and innovative technologies into healthcare systems". *Pharmacoeconomics* 2010;28:113-142.

¹⁷⁷ Folino Gallo P et al. "Pharmaceutical risk-sharing and conditional reimbursement in Italy". Krakow ;2008. <http://www.ceestach.org/pliki/symp2008/gallo.pdf> ; McCabe 2009 ; Stafinski 2010; Towse 2010.

¹⁷⁸ Renaudin N. 2011 cité.

- [328] Les contraintes, limites et risques attachés à ces accords de partage de risques ne doivent pas être sous-estimés : difficultés pour trouver un accord, difficultés de mise en œuvre¹⁷⁹, difficultés liées au recueil des données¹⁸⁰, coûts administratifs, coûts et intérêt à agir pour l'industriel, manque de transparence, risques de conflits d'intérêt, contribution excessive du payeur au développement des nouveautés en lieu et place de l'industriel ou risque de faire valoir commercial¹⁸¹.
- [329] Toutefois, ces dispositifs semblent particulièrement appropriés pour les médicaments dits innovants s'adressant à des populations bien ciblées¹⁸², en particulier, dans le cadre des traitements anticancéreux. De tels accords pourraient, par exemple, concerner certains médicaments anticancéreux et des études observationnelles de n^èmes lignes de traitement ou certaines prescriptions hors PTU¹⁸³. L'accord récent conclu à propos d'un médicament anticancéreux entre une entreprise pharmaceutique et les pouvoirs publics italiens en est une bonne illustration¹⁸⁴. Des programmes de partage de risque mériteraient également d'être recherchés entre médicaments anticancéreux et tests prédictifs.

4.5. *Quel avenir pour le dispositif spécifique de la liste « en sus » ?*

- [330] Différents types de dispositions existent pour financer l'innovation technologique dans les nombreux pays dont le financement hospitalier est fondé sur l'activité. La plupart de ces pays ont mis en place des systèmes de paiement séparés ou supplémentaires qui s'avèrent faciliter l'accès à l'innovation. D'autres pays privilégient l'intégration du financement de l'innovation dans le schéma général du financement à l'activité et ajustent plus ou moins rapidement leurs tarifs. Les avantages et inconvénients respectifs des différents dispositifs n'ont pas fait l'objet de recherches extensives, et il est difficile de trancher¹⁸⁵.
- [331] Si la mission n'est pas en mesure d'évaluer le rapport coût/utilité du dispositif de la liste en sus. L'utilité en soi du dispositif ne peut être remise en cause. En revanche des dispositions nouvelles visant à le réformer seraient de nature à optimiser la dépense qu'il représente.
- [332] Il paraît justifié de pérenniser un dispositif spécifique de financement pour ces médicaments tant que leur financement n'est pas intégrable au dispositif de financement de la T2A, c'est-à-dire tant que le poids financier de ces médicaments dans les coûts de séjours (GHS) correspondants est important et variable selon les séjours et les établissements essentiellement du fait d'une fréquence de prescriptions par trop inhomogène.

¹⁷⁹ Neumann PJ et al "Risk-sharing arrangements that link payment for drugs to health outcomes are proving hard to implement" Health Affairs 2011;30(12):2329-2337.

¹⁸⁰ Thomson D « Position statement on risk-sharing schemes in oncology. Endorsed by BOPA (British oncology pharmacy association). 2007. Un autre obstacle tient à la jurisprudence actuelle de la CNIL relative à l'identifiant patient.

¹⁸¹ Baret A et al « How much will Herceptin really cost ? BMJ 2006;333:1118-1120; Garattini L et al "Risk sharing agreements: what lessons from Italy" Int J Technol Assess Health Care 2011;27(2):169-172; Ando G "Risk-sharing agreements. A global reality" ISPOR Connections 2011;17(6); Barros Pedro P. "The simple economics of risk-sharing agreements between the NHS and the pharmaceutical industry" 2007 Social science research network; Leader "Looking beyond the headlines" The Lancet Oncology 2007;8:561; Williamson S "Patient access schemes for high-cost cancer medicines" Lancet 2010;11:111-112; Stafinski 2010; Towse 2010; Adamski 2010 cités.

¹⁸² Pouvourville G de. "Risk-sharing agreements for innovative drugs. A new solution to old problems?" Eur J Health Econ 2006;7:155-157.

¹⁸³ La mission, sur ce sujet, rejoint les réflexions du comité « Ethique et cancer » avis n°17 du 30 septembre 2011 et celles de l'Académie nationale de médecine dans son rapport du 15 mars 2011 déjà cité.

¹⁸⁴ Jirillo A et al "Bevacizumab in advanced cancer, too much or too little ?" Annals of Oncology 2008;19(10):1817-1818.

¹⁸⁵ Scheller-Kreinsen D et al « DRG-based hospital payment systems and technological innovation in 12 European countries ». Value in Health 2011;14:1166-1172. Medicare payment advisory commission "Accounting for new technology in hospital prospective payment systems". In : Report to the Congress: Medicare Payment Policy. Washington DC. 2001.

[333] Quel niveau, quels critères d'innovation exiger pour considérer les médicaments comme suffisamment innovants pour leur octroyer un système de financement spécifique ? Les éléments qui pourraient être pris en compte pour caractériser l'innovation « utile » dans le cadre d'un dispositif tel que celui de la liste en sus devraient se focaliser sur les quatre critères suivants :

- 1) un produit nouveau ;
- 2) un besoin auquel il n'est pas ou très insuffisamment répondu ;
- 3) un enjeu vital ou important ;
- 4) un bénéfice présumé important en soi et par rapport aux alternatives thérapeutiques existantes.

[334] Il s'agit de critères qui ne sont pas exclusifs les uns des autres mais qui doivent tous être présents. De plus, une appréciation quantitative devra être apportée et donc des requis préalablement définis, par exemple sur le degré d'importance à retenir concernant la gravité de la maladie en cause ou du bénéfice thérapeutique escompté.

[335] Le cadre général du dispositif existant appelle plus des améliorations, en particulier pour ce qui concerne ses modalités de gouvernance et de fonctionnement (activité de veille, dynamique de gestion de la liste, modalités de suivi des pratiques locales...) que des évolutions conceptuelles.

[336] L'encadrement des n^{èmes} lignes de chimiothérapies anticancéreuses devrait, toutefois, être renforcé et les critères d'éligibilité de ces établissements pour ces prises en charge revus :

- 1) L'accès à ces traitements, et leur financement, devraient être conditionnés à un fonctionnement au sein d'un réseau (régional, infra régional ou interrégional) ;
- 2) Les stratégies thérapeutiques concernant ces n^{èmes} lignes de traitement devraient être établies par ou avec l'établissement (CLCC ou CHU) tête de réseau ;
- 3) Les protocoles de prise en charge des patients concernés devraient être validés dans le cadre de réunions communes régulières au sein du réseau ;
- 4) Les personnes traitées devraient faire l'objet d'un recueil d'informations dans le cadre d'études systématisées (études observationnelles...) régulièrement analysées dont le financement pourrait être soutenu dans le cadre des MIGAC ;
- 5) Les pratiques locales, les actions de gestion des risques, dont les analyses de morbi-mortalité devraient faire l'objet d'échanges réguliers au sein du réseau ;
- 6) L'autorisation d'activité en cancérologie de ces établissements devrait être conditionnée à leur bon fonctionnement au sein du réseau et au niveau de bonnes pratiques constatées dans l'établissement.

[337] Enfin, l'évaluation médico-économique, que la mission estime impérative pour la fixation du prix de tout nouveau médicament pour lequel un prix très élevé est demandé, est en mesure d'apporter un éclairage aux questions relatives aux coûts d'opportunité, à la distribution équitable des ressources et au décalage entre taux annuel prévisionnel (conduisant de fait à définir une enveloppe « liste en sus ») et taux de l'ONDAM¹⁸⁶.

- Concernant le prix des médicaments onéreux

Recommandation n°18 : Le prix des médicaments doit continuer à être administré.

Recommandation n°19 : Le principe d'un alignement systématique aux prix européens voisins devrait être abandonné.

Recommandation n°20 : Le principe d'un prix plafond doit être maintenu.

Recommandation n°21 : La décision de prendre en charge un nouveau médicament devrait dépendre du gain qu'il apporte pour la santé et de son coût.

¹⁸⁶ Cohen JP et al « Role of budget impact in drug reimbursement decisions ». J Health Politics Policy Law. 2008;33(2):225-247.

Recommandation n°22 : Le gain pour la santé devrait tenir compte essentiellement (1) du bénéfice thérapeutique apporté aux patients, évalué en termes d'efficacité et de tolérance supplémentaires par rapport à l'existant de référence, (2) du degré de réponse aux besoins, exprimé en termes de quantité de bénéfice, d'apport thérapeutique vis-à-vis du but à atteindre : guérison, survie, prévention, réduction des manifestations les plus graves de la maladie ; (3) de la quantité de bénéfice thérapeutique exprimée en termes d'apport pour la population concernée.. La gravité de la maladie (ou du handicap), différents aspects du bénéfice collectif, la rareté et la place du nouveau médicament dans la stratégie thérapeutique entrent également en ligne de compte.

Recommandation n°23 : Un certain nombre de choix méthodologiques doivent être rendus transparents en matière d'évaluation de la pertinence de la prise en charge des médicaments par l'assurance maladie obligatoire , essentiellement : requis en matière de niveau de preuve, de comparaison, de critères de jugement, et d'horizon temporel selon les pathologies.

Recommandation n°24 : Trois conditions cumulatives devraient être requises pour attribuer à un médicament un prix particulièrement élevé : (1) l'affection traitée doit engager le pronostic vital ou présenter un haut degré de gravité ; (2) le bénéfice thérapeutique doit être majeur ou important. Le médicament doit à la fois constituer une amélioration très nette en termes de ratio efficacité/toxicité par rapport aux alternatives thérapeutiques existantes et apporter une réponse thérapeutique majeure ou importante par rapport aux besoins thérapeutiques pour lesquels les réponses restent inexistantes ou très insuffisantes ; (3) la fixation du prix devrait obligatoirement se fonder sur une analyse coût-utilité.

Recommandation n°25 : Les accords de partage de risque entre pouvoirs publics et entreprises pharmaceutiques devraient être plus systématiques pour les médicaments très onéreux.

Recommandation n°26 : Une réflexion pourrait être menée sur le *bundled payment* (un mode de financement groupé) à propos des médicaments anticancéreux et de leurs tests dits « compagnons ».

5. CONCLUSION

- [338] La collectivité est actuellement confrontée à l'obligation de financer certains médicaments à des prix exorbitants dont la rationalité n'est pas justifiée.
- [339] Plutôt que de favoriser la confrontation entre crainte de la dictature du tout économique et crainte croissante de voir s'effriter la solidarité en matière de financement de la santé, il importe de rendre les choix de financements collectifs plus transparents et plus rationnels.
- [340] Plutôt que d'attendre les conclusions d'un débat sans fin sur les éventuelles limites à fixer aux dépenses de santé, il faut cesser d'accepter sans contreparties suffisantes les prix très élevés imposés par les entreprises pharmaceutiques.
- [341] C'est un juste équilibre qu'il importe de trouver entre optimisation à court terme de l'utilisation des ressources et préservation des perspectives d'avenir que représente la recherche pharmaceutique¹⁸⁷.

Gilles DUHAMEL

Aquilino MORELLE

¹⁸⁷ Comité consultatif national d'éthique « Progrès technique, santé et modèle de société : la dimension éthique des choix collectifs ». Avis n° 57-20 mars 1998.

Liste des recommandations

N°	Recommandation	Autorité responsable	Echéance
1	Il paraît justifié de pérenniser le dispositif de la liste « en sus».	DGOS-DSS-DGS	
2	Le dispositif devrait être réservé aux médicaments nouveaux et particulièrement onéreux (voir infra les conditions pour attribuer un prix très élevé à un médicament).	DGOS-DSS-DGS	Le plus tôt possible
3	La dynamique de gestion de la liste par le conseil de l'hospitalisation (veille, toilettage...) doit être renforcée.	DGOS-DSS-DGS	Le plus tôt possible
4	Un toilettage de la liste actuelle s'impose, suite à la diminution du prix de certains médicaments compte tenu du gain en santé qu'ils apportent effectivement.	DGOS-DSS-DGS	Le plus tôt possible
5	L'évaluation du bon usage des médicaments dans les établissements de santé par les ARS et les OMEDIT doit être renforcée, notamment sur l'analyse des prescriptions hors référentiels et des pratiques décisionnelles partagées entre pairs.	SG et ARS	Le plus tôt possible
6	Un équilibre doit être recherché entre priorités nationales et marges régionales laissées aux ARS pour le ciblage des établissements et des molécules à suivre.	DGOS-DSS-DGS SG et ARS	Le plus tôt possible
7	OMEDIT et ARS n'ont pas à se substituer aux agences et instances nationales pour apporter d'autres contenus aux référentiels nationaux de bon usage.	DGOS-DSS-DGS SG et ARS	Le plus tôt possible

8	L'évaluation du bon usage des médicaments anticancéreux devrait se faire concomitamment à celui des tests dits « compagnons ».	HAS	Le plus tôt possible
9	L'encadrement des nouvelles lignes de chimiothérapies anticancéreuses devrait être renforcé et les critères d'éligibilité des établissements pour ces prises en charge revus.	DGOS-DSS-DGS SG et ARS	Le plus tôt possible
10	L'accès à ces traitements, et leur financement, devraient être conditionnés à un fonctionnement au sein d'un réseau (régional, infra régional ou interrégional).	DGOS-DSS-DGS SG et ARS	Le plus tôt possible
11	Les stratégies thérapeutiques devraient être établies par ou avec l'établissement (CLCC ou CHU) tête de réseau.	DGOS-DSS-DGS SG et ARS	Le plus tôt possible
12	Les protocoles de prise en charge des patients concernés devraient être validés dans le cadre de réunions communes régulières au sein du réseau.	DGOS-DSS-DGS SG et ARS	Le plus tôt possible
13	Les personnes traitées devraient faire l'objet d'un recueil d'informations dans le cadre d'études systématisées (études observationnelles...) régulièrement analysées dont le financement pourrait être soutenu dans le cadre des MIGAC.	DGOS-DSS-DGS SG et ARS	Le plus tôt possible
14	Les pratiques locales, les actions de gestion des risques, dont les analyses de morbi-mortalité devraient faire l'objet d'échanges réguliers au sein du réseau.	DGOS-DSS-DGS SG et ARS	Le plus tôt possible

15	L'autorisation d'activité en oncologie de ces établissements devrait être conditionnée à leur bon fonctionnement au sein du réseau et au niveau de bonnes pratiques constatées dans l'établissement.	DGOS-DSS-DGS SG et ARS	Le plus tôt possible
16	Une réflexion commune devrait être menée sur l'encadrement et le bon usage des médicaments anticancéreux en ville chez les malades ambulatoires.	DGOS-DSS-DGS INCA-HAS - ANSM	Le plus tôt possible
17	Une réflexion commune devrait être conduite pour une approche plus systématisée des prises en charge en fin de vie en ce qui concerne les chimiothérapies anticancéreuses, même si chaque situation doit faire l'objet d'une démarche propre.	DGOS-DSS-DGS INCA-HAS -	Le plus tôt possible
18	Le prix des médicaments doit continuer à être administré.	CEPS DGOS-DSS-DGS	
19	Le principe d'un alignement systématique aux prix européens voisins devrait être abandonné.	CEPS DSS-DGS	Le plus tôt possible
20	Le principe d'un prix plafond doit être maintenu.	CEPS DSS-DGS	
21	La décision de prendre en charge un nouveau médicament devrait dépendre du gain qu'il apporte pour la santé et de son coût.	CEPS DSS-DGS	Le plus tôt possible

22	<p>Le gain pour la santé devrait tenir compte essentiellement (1) du bénéfice thérapeutique apporté aux patients, évalué en termes d'efficacité et de tolérance supplémentaires par rapport à l'existant de référence, (2) du degré de réponse aux besoins, exprimé en termes de quantité de bénéfice, d'apport thérapeutique vis-à-vis du but à atteindre : guérison, survie, prévention, réduction des manifestations les plus graves de la maladie ; (3) de la quantité de bénéfice thérapeutique exprimée en termes d'apport pour la population concernée.. La gravité de la maladie (ou du handicap), différents aspects du bénéfice collectif, la rareté et la place du nouveau médicament dans la stratégie thérapeutique entrent également en ligne de compte.</p>	CEPS DSS-DGS	Le plus tôt possible
23	<p>Un certain nombre de choix méthodologiques doivent être rendus transparents en matière d'évaluation de la pertinence de la prise en charge des médicaments par l'assurance maladie obligatoire, essentiellement les requis en matière de niveau de preuve, de comparaison, de critères de jugement, et d'horizon temporel selon les pathologies.</p>	HAS DSS-DGS	Le plus tôt possible

24	Trois conditions cumulatives devraient être requises pour attribuer à un médicament un prix particulièrement élevé : (1) l'affection traitée doit engager le pronostic vital ou présenter un haut degré de gravité ; (2) le bénéfice thérapeutique doit être majeur ou important. Le médicament doit à la fois constituer une amélioration très nette en termes de ratio efficacité/toxicité par rapport aux alternatives thérapeutiques existantes <u>et</u> apporter une réponse thérapeutique majeure ou importante par rapport aux besoins thérapeutiques pour lesquels les réponses restent inexistantes ou très insuffisantes ; (3) la fixation du prix devrait obligatoirement se fonder sur une analyse coût-utilité.	CEPS DSS-DGS	Le plus tôt possible
25	Les accords de partage de risque entre pouvoirs publics et entreprises pharmaceutiques devraient être plus systématiques pour les médicaments très onéreux.	CEPS	Le plus tôt possible
26	Une réflexion pourrait être menée sur le <i>bundled payment</i> (un mode de financement groupé) à propos des médicaments anticancéreux et de leurs tests dits « compagnons ».	CEPS DSS IGAS	Le plus tôt possible
27	La question de la diminution éventuelle du prix des médicaments sur le marché devrait être réévaluée régulièrement.	CEPS DSS	Le plus tôt possible

Liste des personnes rencontrées ou consultées

AFSSAPS :

D.MARANINCHI

ATIH :

- F.BOURGOIN
- J.DUBOIS
- F.NAUDIN
- D.PAILLET
- C.RALLET

R.CASH, consultant

CEPS :

- G.JOHANET
- FAGON

J.CHIRAC, Revue Prescrire

CNAMTS :

- M.ARENAZ
- A.DENECHERE
- M.LIGNOT-LELOUP
- M.MARTY
- D.MENA-DUPONT
- L.PRESTAT

JM.DESCOUTURES, CH-Argenteuil

Direction générale de la santé (DGS) :

- I.ANGLADE
- P.CAYA-BARRIEZ
- C.CHOMA
- N.DAVID
- JY.GRALL
- S.LUDOT

Direction générale de l'offre de soins (DGOS) :

- S.BILLET
- C.CARBONNEIL
- AA. EPIS de FLORIAN
- Y.LE GUEN
- S.PRATMARTY
- Direction de la sécurité sociale (DSS) :
- K. JULIENNE
- P. PRIBILE

FEHAP :

- S. ROUSVAL-AUVILLE

FHF :

- Y.GAUBERT
- V.FOURNIER, AP-HP
- O.GUILLOD, Faculté de droit, Neuchâtel

HAS :

- JL.HAROUSSEAU
- G.BOUVENOT

INCa :

- A.BUZYIN
- C.COURREGES
- N.HOOG-LABOURET
- M.LEQUELLEC-NATHAN

LEEM :

- C.BOUGE
- N.CHHUN
- P.LAMOUREUX
- F.LECLERC
- R. de SAHB

D.LEGOUGE, RESAH IdF

OMEDIT :

- V.CHOPARD Lorraine
- L. GILLES-AFCHAIN Rhône Alpes – Auvergne
- F.GRUDE Pays de Loire

- MC. LANOUE Centre
- B.LOUILLIERE Aquitaine
- B.N. PHAM Rhône Alpes – Auvergne
- E.REMY Haute-Normandie
- C.STAMM Rhône Alpes – Auvergne

Région Ile-de-France :

- E.AOUN, AP-HP
- MR.BABEL, ARS
- O.BASSOS, ARS
- J.CHASTRES, AP-HP
- C.CHEVALIER, ARS
- A.EGGERMONT, IGR
- M.FOURNIER, AP-HP
- I.FUSSIER, AP-HP
- C.GUEPRATE, IGR
- P.LEGONIDEC, ARS
- C.MONTAGNIER-PETRISSANS, AP-HP
- O.PARENT de CURZON, AP-HP
- M.POISSONNET, DRSM
- P.SAUVAGE, AP-HP

Région PACA :

- T.DOUBE, AP-HM
- E.FOUGEREAU, IPC
- M.GUERDER, AP-HM
- M.P.LAMBERT, AP-HM
- JC.MANELLI, AP-HM
- A.MOUSNIER, ARS
- V.PELLISSIER, ARS
- P.PISANO, AP-HM
- M.RIFFARD-VOILQUE, ARS
- A.VALDEZ, AP-HM
- P.VIENS, IPC

Région Rhône Alpes :

- X.ARMOIRY, HCL
- G.AULAGNIER, HCL
- S.BONNEFOY, HCL

- JF.CHARBONNEL, CLB
- A.COLLOMBET, HCL
- P.COROND, CLB
- B.FORTERRE, ARS
- D.GENTHIAL, ARS
- L.GILLES ATCHAIN, OMEDIT
- S.HEDOUX, HCL
- A.NAGEOTTE, HCL
- S.NEGRIER, CLB
- I.RICHARD, OMEDIT
- C.STAMM, OMEDIT

UNICANCER :

- P.FLAMANT
- JF.LATOURE

Annexe : Références de l'article de F.Pesty (cf. notes 84 et 85)

[a] Avis de la commission de la transparence – HAS – 04/03/2009 – AVASTIN® - Extension d'indication « en deuxième ligne de traitement du cancer colorectal métastatique et analyse des données d'actualisation pour l'indication en première ligne » : http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_766045/avastin-ct-6250 (amélioration mineure par rapport au protocole FOLFOX-4 administré seul – gain de 2,2 mois de survie globale)

[b] Avis de la commission de la transparence – HAS – 25/05/2011 – AVASTIN® - Réévaluation de l'indication dans le cancer du sein métastasé en première ligne en association avec le paclitaxel : http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1079730/avastin-ct-9954 (absence d'amélioration)

[c] Avis de la commission de la transparence – HAS – 14/05/2008 – AVASTIN® - « Traitement de première ligne des patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules, avancé et non opérable, métastatique ou en stade de rechute, dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde, en association à chimiothérapie à base de sels de platine » : http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_672944/avastin-ct-5390 (absence d'amélioration)

[d] Avis de la commission de la transparence – HAS – 03/09/2008 – AVASTIN® - En association à l'interféron alfa-2a, en traitement de première ligne, chez les patients atteints de cancer du rein avancé et/ou métastatique : http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_697216/avastin-ct-5479 (amélioration mineure par rapport à l'interféron alfa seul en termes d'efficacité – résultats sur la survie globale non interprétables, gain inférieur à 5 mois sur la survie sans progression tumorale, absence de données sur la qualité de vie, deux fois plus d'arrêts de traitement pour effets indésirables dans le groupe traité par AVASTIN, pour les plus sévères : atteinte rénale 7 % versus 0 %, hémorragies 3 % versus 1 %, perforations gastro-intestinales 1 % versus 0 %)

[e] Avis de la commission de la transparence – HAS – 01/10/2008 – MABTHERA® - Extension d'indication « en association à une chimiothérapie pour le traitement des patients présentant un lymphome folliculaire de stade III-IV n'ayant jamais été précédemment traités » : http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_703367/mabthera-ct-5656 (amélioration majeure - estimation d'un gain de survie globale de 2 à 4 ans, pour une pathologie où la médiane de survie était jusqu'alors de 8 à 10 ans)

[f] Avis de la commission de la transparence – HAS – 08/11/2006 – MABTHERA® - Extension d'indication « Mabthera en traitement d'entretien est indiqué chez les patients présentant un lymphome folliculaire en rechute ou réfractaire répondant à un traitement d'induction par chimiothérapie avec ou sans Mabthera » : http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_676491/mabthera-ct-3446 (amélioration majeure - taux de survie globale à 3 ans estimé à 89,2% dans le groupe MABTHERA versus 78,4 %)

[g] Avis de la commission de la transparence – HAS – 13/12/2006 – MABTHERA® - « traitement de la polyarthrite rhumatoïde active, sévère, MabThera® en association au méthotrexate apporte une amélioration du service médical rendu importante (niveau II) par rapport à la stratégie actuelle chez les patients qui ont eu une réponse inadéquate ou une intolérance aux traitements de fond, dont au moins un anti-TNF » : http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_474408/ct-3723 (amélioration importante sur des scores évaluant l'évolution de la maladie)

[h] Avis de la commission de la transparence – HAS – 27/01/2010 – MABTHERA® - Extension d'indication « en traitement de première ligne chez les patients atteints de leucémie lymphoïde chronique (LLC) en association à une chimiothérapie » : http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_930243/mabthera-ct-7017 (amélioration mineure par rapport à l'association fludarabine et cyclophosphamide seule – L'analyse à 25,4 mois de suivi montre une augmentation de la réponse complète et de l'estimation de survie sans progression, sans différence sur la survie globale)

[i] Avis de la commission de la transparence – HAS – 25/05/2011 – MABTHERA® - Réévaluation dans la « Leucémie Lymphoïde Chronique non précédemment traitée » : http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1067831/mabthera-ct-9841 (amélioration modérée par rapport à l'association à fludarabine/cyclophosphamide seule – bien que la médiane de survie n'ait été atteinte dans aucun des deux groupes après un suivi médian de 37,8 mois non prévu dans le protocole de l'étude initiale ayant fait l'objet de l'avis précédent en date du 27/01/2010, le nombre de décès est plus faible dans le groupe traité par MABTHERA 15,4 % versus 20,6 %)

[j] Avis de la commission de la transparence – HAS – 04/10/2006 – HERCEPTIN® - Extension d'indication « Herceptin est indiqué en traitement adjuvant du cancer du sein avec surexpression tumorale de HER2, après chirurgie, chimiothérapie (néoadjuvante ou adjuvante) et radiothérapie (si indiquée) » : http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_455470/herceptin-ct-3054 (amélioration majeure - diminution de moitié du risque de récurrence ou de métastase à distance après un an de suivi, augmentation de la survie à deux ans 3,5 % versus 5,3 %)

[k] Avis de la commission de la transparence – HAS – 20/07/2005 – HERCEPTIN® - Extension d'indication « HERCEPTIN est indiqué dans le traitement du cancer du sein métastatique, avec surexpression tumorale de HER2, en association avec le docétaxel, chez les patients non pré-traités par chimiothérapie pour leur maladie métastatique » : http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_246948/avismedicamentct032203pdf (amélioration importante en termes d'efficacité, associé à un taxane, docétaxel ou paclitaxel – gain de survie globale de 6,9 mois pour HERCEPTIN associé au paclitaxel et de 8,4 mois en association au docétaxel dans une autre étude)

[l] Avis de la commission de la transparence – HAS – 19/03/2008 – HERCEPTIN® - Extension d'indication « Herceptin est indiqué dans le traitement du cancer du sein métastatique, avec surexpression tumorale de HER2, en association à un inhibiteur de l'aromatase, chez les patientes ménopausées ayant des récepteurs hormonaux positifs, non traitées précédemment par trastuzuma » : http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_657537/herceptin-ct-5302 (absence d'amélioration)

[m] Avis de la commission de la transparence – HAS – 28/03/2001 – HERCEPTIN® - « En monothérapie (cancer du sein métastatique), chez les patients en échec d'au moins deux protocoles comprenant une anthracycline et une taxane » : http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_241947/avismedicamentct010629pdf (pas d'ASMR délivré en monothérapie ou en association au paclitaxel, car même si la survie globale est augmentée de 6,9 mois dans ce dernier cas par rapport au paclitaxel seul, l'absence de données obtenues en association à d'autres anticancéreux que le paclitaxel ne permet pas de situer HERCEPTIN)

[n] Avis de la commission de la transparence – HAS – 16/02/2011 – HERCEPTIN® - Extension d'indication « cancer gastrique métastatique » : http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1036656/herceptin-ct-9411 (amélioration mineure - gain de survie global estimé à 2,7 mois avec HERCEPTIN par rapport à une chimiothérapie seule, probablement surestimé compte tenu de l'arrêt de l'étude lors d'une analyse intermédiaire)

[o] Avis de la commission de la transparence – HAS – 21/07/2004 – TAXOTERE® - Extension dans 2 indications « TAXOTERE (docétaxel) en association à la capécitabine est indiqué dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique après échec d'une chimiothérapie cytotoxique, ayant comporté une anthracycline » et « TAXOTERE (docétaxel) en association au cisplatine, est indiqué dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules non résecable, localement avancé ou métastatique, chez les patients n'ayant pas reçu de chimiothérapie antérieure dans cette indication » : http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_245190/avismedicamentct031612pdf (amélioration mineure dans le cancer du poumon localement avancé métastatique associé au cisplatine par rapport à l'association cisplatine et vinorelbine – survie globale médiane augmentée d'un mois, 11,3 versus 10,1 mois ; les nouvelles données ne sont pas de nature à modifier l'amélioration importante déjà accordée dans le cancer du sein – augmentation de 90 jours de la survie médiane avec l'association docétaxel + capécitabine par rapport à une monothérapie de docétaxel)

[p] Avis de la commission de la transparence – HAS – 09/01/2002 – TAXOTERE® - Extension dans « En association à la doxorubicine, dans le cancer du sein localement avancé ou métastatique chez les patientes n'ayant pas reçu de chimiothérapie cytotoxique antérieure dans cette affection » : http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_243105/avismedicamentct020899pdf (Pas d'ASMR accordée en 1^{ère} intention par manque de données de comparaison avec les autres protocoles de chimiothérapie possible à base d'anthracycline ; amélioration importante confirmée en 2^{ème} intention – mais pas de progrès par rapport au TAXOL (paclitaxel) en terme de tolérance)

[q] Avis de la commission de la transparence – HAS – 15/02/2006 – TAXOTERE® - Extension dans 2 indications « TAXOTERE (docétaxel) en association à la doxorubicine et au cyclophosphamide est indiqué dans le traitement adjuvant du cancer du sein opérable, chez des patients présentant un envahissement ganglionnaire. » et « TAXOTERE (docétaxel) en association au trastuzumab est indiqué dans le traitement du cancer du sein métastatique avec sur-expression tumorale de HER2, chez les patients non prétraités par chimiothérapie. » : http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_247923/taxotere-ct-1808 (en adjuvant dans le cancer du sein, amélioration importante – Le taux de survie globale estimé à 5 ans est de 87 % pour TAXOTERE associé à la doxorubicine et au cyclophosphamide versus 81 % pour l'association doxorubicine, cyclophosphamide et fluorouracile ; Confirmation de l'amélioration importante accordée précédemment le 20/07/2005 à l'association TAXOTERE et HERCEPTIN sur le TAXOTERE seul (cf. plus haut))

[r] Avis de la commission de la transparence – HAS – 06/07/2005 – TAXOTERE® - Extension d'indication « TAXOTERE (docétaxel) en association à la prednisone ou à la prednisolone est indiqué dans le traitement du cancer de la prostate métastatique hormono-résistant » : http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_246105/avismedicamentct031922pdf (amélioration modérée - médiane de survie prolongée de 2 mois : 18,9 versus 16,5 mois, diminution plus fréquente de la douleur et du taux de PSA)

[s] Avis de la commission de la transparence – HAS – 29/11/2006 – TAXOTERE® - Extension d'indication « TAXOTERE en association avec le cisplatine et le 5 fluoro-uracile, est indiqué dans le traitement de l'adénocarcinome gastrique métastatique, y compris l'adénocarcinome de la jonction œsogastrique, chez des patients non prétraités par chimiothérapie pour leur maladie métastatique » : http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_588643/taxotere-ct-3197 (amélioration mineure par rapport à l'association cisplatine 5-fluorouracile seule – Prolongement de la médiane de survie de 19 jours : 9,2 mois vers 8,6 mois)

[t] Avis de la commission de la transparence – HAS – 18/04/2007– TAXOTERE® - Extension d'indication « TAXOTERE (docétaxel) en association au cisplatine et au 5-fluorouracile est indiqué dans le traitement d'induction des carcinomes épidermoïdes, localement avancés et inopérables, des voies aéro-digestives supérieure » : http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_523438/ct-4136 (amélioration modérée par rapport à l'association cisplatine 5-fluorouracile seule – Médiane de survie augmentée de 4 mois : 18,6 versus 14,5 mois)

[u] Avis de la commission de la transparence – HAS – 19/03/2008– TAXOTERE® - Extension d'indication « TAXOTERE (docétaxel) en association au cisplatine et au 5-fluorouracile est indiqué dans le traitement d'induction des carcinomes épidermoïdes localement avancés des voies aéro-digestives supérieures » : http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_657756/taxotere-ct-5360 (amélioration importante par rapport à l'association cisplatine et 5-fluorouracile seule - gain de survie globale de 40,5 mois : 70,6 mois versus 30,1 mois)

[v] Avis de la commission de la transparence – HAS – 30/03/2005 – ALIMTA® - Inscription aux collectivités dans 2 indications : « Alimta en association avec le cisplatine est indiqué dans le traitement des patients atteints de mésothéliome pleural malin non résécable et qui n'ont pas reçu de chimiothérapie antérieure » et « Alimta est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules, localement avancé ou métastatique, et qui ont reçu une chimiothérapie antérieure » : http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_245682/avismedicamentct031778pdf (absence d'amélioration dans le cancer bronchique non à petites cellules par rapport au docétaxel/TAXOTERE ; amélioration modérée en association au cisplatine par rapport au cisplatine seul dans le mésothéliome pleural malin – Prolongement de 2,8 mois de la survie médiane : 12,1 mois versus 9,3 mois)

[w] Avis de la commission de la transparence – HAS – 26/11/2008 – ALIMTA® - Extension d'indication « traitement de 1^{ère} ligne du cancer bronchique non à petites cellules et « modification du libellé de l'indication du traitement de 2^{ème} ligne du cancer bronchique non à petites cellules qui désormais, est restreint au type histologique « à prédominance non épidermoïde » : http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_725188/alimta-ct-5800 (Pas d'amélioration par rapport à GEMZAR® en 1^{ère} ligne, et par rapport à TAXOTERE® en 2^{ème} ligne)

[x] Avis de la commission de la transparence – HAS – 05/05/2010 – ALIMTA® - Extension d'indication « en monothérapie dans le traitement de maintenance du cancer bronchique non à petites cellules, localement avancé ou métastatique immédiatement à la suite d'une chimiothérapie à base de sel de platine, dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde chez les patients dont la maladie n'a pas progressé. » : http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_955417/alimta-ct-7892 (Amélioration mineure « La monothérapie par ALIMTA en traitement de maintenance du CBNPC de type non épidermoïde, localement avancé ou métastatique immédiatement à la suite d'une chimiothérapie à base de sel de platine, constitue une nouvelle modalité de prise en charge ; elle ne peut être proposée que chez les patients non traités préalablement par ALIMTA en première ligne. En l'absence de comparaison directe, la place d'ALIMTA reste à préciser : - en traitement immédiat après une chimiothérapie d'induction versus un traitement différé - en traitement de maintenance par rapport à AVASTIN »)

[y] Avis de la commission de la transparence – HAS – 16/03/2005 – ERBITUX® - Inscription aux collectivités dans l'indication « en association avec l'irinotécan, dans le traitement des patients présentant un cancer colorectal métastatique exprimant le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) après échec d'une chimiothérapie à base d'irinotécan » : http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_245631/avismedicamentct031761pdf (pas d'amélioration)

[z] Avis de la commission de la transparence – HAS – 13/05/2009 – ERBITUX® - Extension d'indication «traitement des patients présentant un cancer colorectal métastatique avec gène KRAS de type sauvage exprimant le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) - en association avec une chimiothérapie, - en monothérapie après échec d'un traitement à base d'oxaliplatine et d'irinotecan et en cas d'intolérance à l'irinotecan » : http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_848072/erbitux-ct-6366 (pas d'amélioration en traitement de première et de seconde ligne associé à une chimiothérapie standard ; amélioration mineure en monothérapie par rapport au traitement symptomatique seul après échec d'un traitement à base d'oxaliplatine ou d'irinotecan)

[aa] Avis de la commission de la transparence – HAS – 18/10/2006 – ERBITUX® - Extension d'indication Erbitux, en association avec la radiothérapie, est indiqué dans le traitement des patients présentant un carcinome épidermoïde localement avancé de la tête et du cou. » : http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_458751/ct-3135 (amélioration modérée par rapport à la radiothérapie seule : survie globale de 49 mois versus 20,3 mois dans le groupe radiothérapie seule, bénéfice observé uniquement dans le sous-groupe avec atteinte oropharyngée. « Cependant, on ne dispose pas de donnée comparative versus le traitement de référence reconnu à savoir une association concomitante radiothérapie-chimiothérapie à base de sel de platine...)

[ab] Avis de la commission de la transparence – HAS – 10/02/2010 – ERBITUX® - Extension d'indication « dans le traitement des patients présentant un carcinome épidermoïde de la tête et du cou en association à la chimiothérapie à base de platine en cas de maladie récidivante et/ou métastatique. » : http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_930185/erbitux-ct-7363 (amélioration modérée par rapport à une chimiothérapie à base de sels de platine et de 5-fluoro-uracile – gain de 2,7 mois de survie globale)

[ac] Avis de la commission de la transparence – HAS – 13/10/2004 – VELCADE® - Inscription aux collectivités dans l'indication « le traitement des patients atteints de myélome multiple ayant reçu au moins deux traitements antérieurs et ayant présenté une progression de la maladie lors du dernier traitement. » : http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_245310/avismedicamentct031654pdf (amélioration importante - Survie médiane dans une étude non comparative regroupant deux cohortes améliorée de 8,5 à 11,5 mois d'après les données de la littérature - ASMR conditionnée à la réalisation d'une étude de cohorte)

[ad] Avis de la commission de la transparence – HAS – 12/04/2006 – VELCADE® - Extension d'indication « en 2ème ligne de traitement du myélome » : http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_248055/avismedicamentct032576pdf (absence d'amélioration)

[ae] Avis de la commission de la transparence – HAS – 28/03/2007 – VELCADE® - Réévaluation du niveau d'ASMR suite au dépôt de nouvelles données dans l'indication « en 2ème ligne de traitement du myélome » : http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_523442/ct-4139 (amélioration mineure par rapport à la dexaméthasone – Augmentation du taux de réponse globale après 22 mois de suivi par rapport à l'analyse intermédiaire à 8 mois prise en compte lors de l'avis précédent de la commission de la transparence : 43 % versus 38 %)

[af] Avis de la commission de la transparence – HAS – 10/06/2009 – VELCADE® - Extension d'indication « en association au melphalan et à la prednisone pour le traitement des patients atteints de myélome multiple non traité au préalable, non éligibles à la chimiothérapie intensive accompagnée d'une greffe de moelle osseus » : http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_818023/velcade-ct-6647 (amélioration modérée par rapport à l'association melphalan + prednisone seule – Augmentation du taux de survie estimé à 2 ans de 69,5 % à 82,6 %)

[ag] Pas d'avis de la commission de la transparence pour CAMPTO® - La première étude mentionnée au RCP de l'AMM en association au 5-fluorouracile et à l'acide folinique en 1^{ère} ligne dans le cancer colorectal métastatique avec survie globale augmentée de 2,8 mois : 16,8 mois versus 14,0 mois par rapport à l'association 5-FU AF seule ; D'où le protocole « FOLFIRI » (pour acide folinique – 5-fluorouracile et irinotécan) standard dans le traitement du cancer colorectal métastatique

[ah] Pas d'avis de la commission de la transparence pour GEMZAR® dans le cancer bronchique

[ai] Avis de la commission de la transparence – HAS – 10/11/2004 – GEMZAR® - inscription collectivités dans l'extension d'indication : « Cancer du sein métastatique, en rechute après une chimiothérapie adjuvante/néoadjuvante, en association au paclitaxel. La chimiothérapie antérieure doit avoir comporté une anthracycline sauf si celle -ci est cliniquement contre-indiquée » : http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_245349/avismedicamentct031666pdf (pas d'amélioration)

[aj] Avis de la commission de la transparence – HAS – 07/03/2001 – CAELYX® - Extension d'indication dans le « Traitement du cancer ovarien à un stade avancé chez les femmes après échec d'une chimiothérapie de première intention à base de platine » : http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_241605/avismedicamentct010044pdf (pas d'amélioration par rapport aux autres doxorubicine)

[ak] Avis de la commission de la transparence – HAS – 10/12/2003 – CAELYX® - Extension d'indication dans le « En monothérapie chez les patients ayant un cancer du sein métastatique, avec un risque cardiaque augmenté » : http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_244833/avismedicamentct031490pdf (amélioration modérée par rapport à la doxorubicine chez les patients à risque cardiaque augmenté en termes de tolérance cardiaque)

[al] Avis de la commission de la transparence – HAS – 13/05/2009 – CAELYX® - Extension d'indication dans « En association au bortézomib pour le traitement du myélome multiple en progression chez les patients qui ont reçu au moins un traitement antérieur et qui ont déjà subi ou qui sont inéligibles pour une greffe de moelle osseuse. » : http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_809258/caelyx-ct-6273 (absence d'amélioration par rapport au bortézomib en monothérapie)

[am] Avis de la commission de la transparence – HAS – 16/11/2005 – ELOXATINE® - Extension d'indication dans l'oxaliplatine est indiqué en association avec le 5-fluoro-uracile et l'acide folinique dans le traitement adjuvant du cancer du colon au stade III (stade C de Dukes) après résection complète de la tumeur initiale » : http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_247275/avismedicamentct032312pdf (amélioration modérée par rapport à l'association 5-fluorouracile + acide folinique seule – Le taux de survie sans maladie à 3 ans est amélioré de 65,8 % à 72,8 % sans différence sur la survie globale)

[an] Pas d'avis de la commission de la transparence pour ELOXATINE® dans les autres indications AMM dans le cancer colorectal, notamment dans le cancer colorectal métastatique