

Chapitre VI

**Les médicaments anti-cancéreux :
mieux réguler en préservant un accès
rapide aux traitements innovants**

PRÉSENTATION

Au tournant des années 2000, la mise sur le marché de médicaments innovants, qui s'ajoutent aux traitements classiques tels que la chimiothérapie, la radiothérapie ou la chirurgie, a transformé la prise en charge des patients et amélioré leur espérance de vie.

La rapidité de l'innovation scientifique et le coût élevé de ces thérapies mettent toutefois à l'épreuve les procédures d'évaluation de leur efficacité clinique et la fixation de leur prix par les autorités.

La Cour a donc examiné la façon dont les pouvoirs publics évaluent les progrès thérapeutiques apportés par ces nouveaux médicaments et les conditions et délais dans lesquels ils sont rendus accessibles à tous les patients. Elle a analysé les conséquences de leur développement sur la soutenabilité des dépenses de l'assurance maladie et les moyens de mieux réguler leur usage sans limiter les bénéfices apportés aux malades.

Les nouveaux traitements anti-cancéreux ont permis des progrès thérapeutiques significatifs avec des conditions d'accès plutôt satisfaisantes (I) mais leur coût considérable conduit à préconiser une adaptation des dispositifs actuels de régulation (II).

Chiffres-clés

En 2020, 433 136 nouveaux cas de cancer ont été diagnostiqués en France, portant à 3,4 millions le nombre de patients soignés chaque année. Le cancer est la première cause de décès en France (169 910 en 2022).

Le cancer est la pathologie la plus onéreuse pour l'assurance maladie : son coût s'élevait à 22,5 Md€ en 2021²⁴⁶, soit 12,1 % des dépenses d'assurance maladie.

Les dépenses de médicaments innovants anti-cancéreux délivrés à l'hôpital et inscrits sur la « liste en sus »²⁴⁷ ont connu une forte augmentation : elles représentaient 3,3 Md€ en 2018 et 5,9 Md€ en 2022.

I - Une étape nouvelle dans la lutte contre le cancer

La vague d'innovations en cancérologie a substantiellement modifié la façon dont le cancer est soigné (A), avec de réels résultats pour les patients (B). Ceux-ci ont accès de façon rapide, mais inégale à des traitements (C) dont le caractère innovant est hétérogène (D).

A - Des molécules aux modes d'action originaux

La cancérologie constitue un champ propice au développement de médicaments innovants, qui se distinguent par leur approche et, pour certains, par leur grand nombre d'indications pour une même molécule.

²⁴⁶ Données de l'assurance maladie comprenant les soins de ville, les hospitalisations dans des établissements de santé publics ou privés et les prestations en espèces (dont les indemnités journalières maladie).

²⁴⁷ La plupart des médicaments délivrés lors d'un séjour à l'hôpital sont compris dans le tarif de l'hospitalisation et ne font pas l'objet d'un remboursement complémentaire par l'assurance maladie. Le prix élevé de certains médicaments innovants par rapport aux actes hospitaliers pour lesquels ils sont utilisés a conduit le ministère chargé de la santé à créer, en 2005, une dotation spécifique de l'assurance maladie, dénommée « liste en sus » des tarifs d'hospitalisation. L'article L. 162-22-6 du code de la sécurité sociale prévoit qu'un arrêté du ministre chargé de la santé autorise l'inscription des médicaments de cette liste et procède à leur radiation.

1 - Des approches nouvelles

Depuis 2000, de nouvelles thérapies ont été proposées en cancérologie, dans la lignée desquelles s'inscrivent les thérapies ciblées (dont les thérapies géniques), les immunothérapies et les hormonothérapies.

Les thérapies innovantes

Les thérapies ciblées ont pour objectif de bloquer la croissance ou la propagation de la tumeur en interférant avec des anomalies moléculaires ou avec des mécanismes à l'origine du développement ou de la dissémination des cellules cancéreuses.

L'immunothérapie consiste à stimuler les défenses immunitaires de l'organisme contre les cellules cancéreuses. Elle est notamment prescrite dans le traitement des mélanomes, des cancers du poumon métastatiques et des cancers du sein.

L'hormonothérapie vise à stopper la stimulation de la tumeur par les hormones. Le but est de bloquer le récepteur hormonal sur ces cellules cancéreuses pour les empêcher de proliférer. Ces traitements sont utilisés pour le traitement des cancers du sein hormono-dépendants (près des trois-quarts d'entre eux), souvent en complément d'une chimiothérapie.

Une étude de l'Institut national du cancer²⁴⁸ menée au sein des pays de l'OCDE souligne que, pour la plupart, les pays membres ne se sont pas dotés d'une définition officielle des médicaments innovants. Une telle définition, si elle était trop restrictive, risquerait en effet d'écarter certains médicaments des cadres dérogatoires de prescription dont ils bénéficient.

L'absence de consensus sur la définition de l'innovation

La plupart des pays ne donnent pas de définition officielle de l'innovation. Quelques États ont recours à une labellisation : thérapie de rupture (« *breakthrough therapy* ») aux États-Unis et médicament innovant prometteur (« *promising innovative medication* ») au Royaume-Uni.

En France, l'Institut national du cancer définit les médicaments innovants par leur conception, par leur voie d'administration, par l'amélioration du ratio efficacité-tolérance qu'ils permettent ou par la couverture qu'ils assurent d'un besoin non satisfait.

²⁴⁸ *Innovation médicamenteuse en cancérologie / étude internationale sur la définition et l'accès à l'innovation*, INCa, janvier 2018.

Dans une perspective plus large, l'Agence européenne du médicament considère comme innovant tout médicament contenant une substance active ou une association de substances actives qui n'ont pas été autorisées auparavant.

Dans le cadre de la procédure d'accès précoce, la Haute Autorité de santé apprécie la présomption d'innovation au regard du plan de développement du médicament vis-à-vis de comparateurs cliniquement pertinents s'ils existent²⁴⁹.

Une caractéristique commune à ces nouveaux médicaments est leur action très ciblée. Avant leur apparition, les traitements anti-cancéreux portaient sur l'organe défaillant, après localisation et mesure de la tumeur. La tumeur cancéreuse était, selon les cas, retirée par chirurgie ou détruite, soit par radiothérapie pour les tumeurs localisées, soit par chimiothérapie pour celles davantage évoluées.

Les nouvelles prises en charge ne visent plus un organe en particulier : elles bloquent les mutations moléculaires de la cellule cancéreuse en s'attaquant aux mécanismes qui lui permettent de se développer. Elles ne s'adressent plus à la population générale mais à un nombre de patients restreint, dont les cellules cancéreuses rencontrent les mêmes anomalies moléculaires.

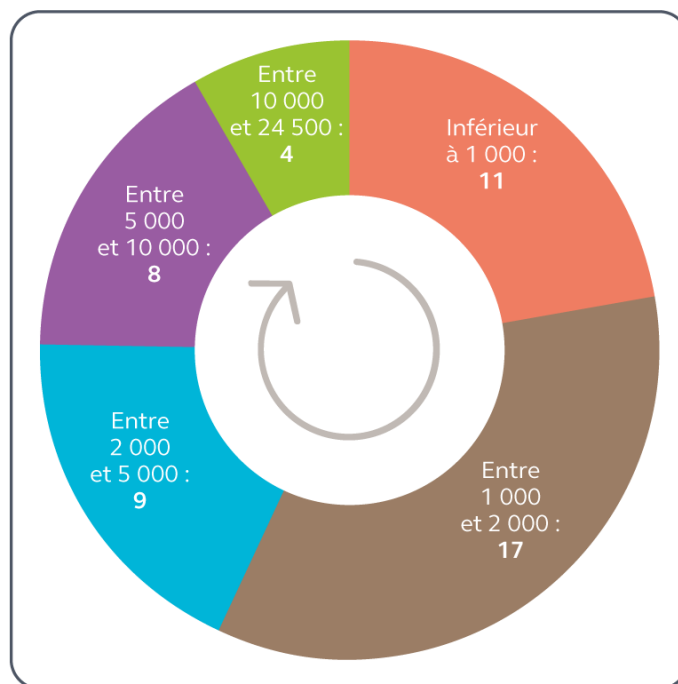
2 - Des indications de plus en plus nombreuses

Au caractère ciblé des thérapies nouvelles correspond une forte dispersion des populations qui en bénéficient. En 2022, parmi les 49 indications²⁵⁰ des dix médicaments anti-cancéreux les plus onéreux dispensés à l'hôpital, 57 % concernaient, lors de leur évaluation, moins de 2 000 patients par an chacune, et 22 % moins de 1 000.

²⁴⁹ HAS, *Guide sur l'autorisation d'accès précoce aux médicaments : doctrine d'évaluation de la HAS*, avril 2022.

²⁵⁰ L'indication s'entend comme un signe clinique, une pathologie ou toute situation affectant un patient qui justifie un traitement médical.

Graphique n° 29 : répartition des 49 indications des 10 anti-cancéreux les plus coûteux selon le nombre de patients concernés (2022)

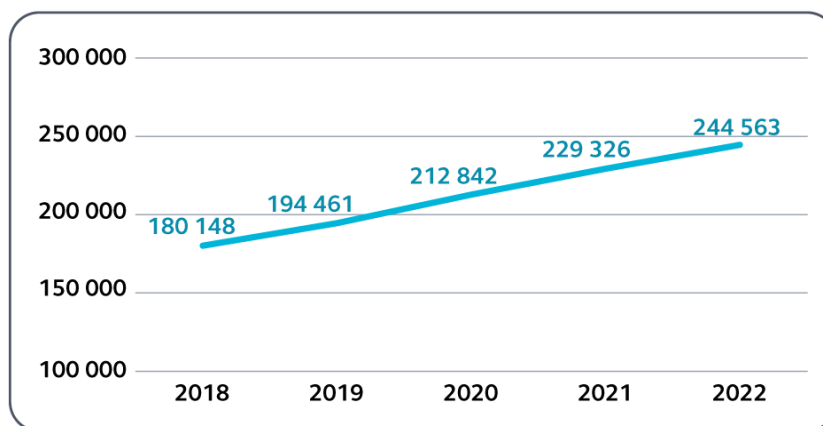


Note de lecture : 11 indications étaient destinées à moins de 1 000 patients en 2022.

Source : HAS, retraitement Cour des comptes

Malgré un effectif réduit des patients concernés par chaque indication, le nombre de malades qui en bénéficient augmente régulièrement et devient important. En 2022, 244 563 personnes avaient reçu un médicament innovant anti-cancéreux soit 18,8 % des prises en charge à l'hôpital pour un cancer.

Graphique n° 30 : évolution du nombre de patients ayant reçu un médicament anti-cancéreux innovant



Note de lecture : Un patient peut avoir reçu plusieurs médicaments. Le champ inclut les médicaments anti-cancéreux de la liste en sus (thérapies ciblées, hormonothérapie, immunothérapie, chimiothérapies).

Source : INCa

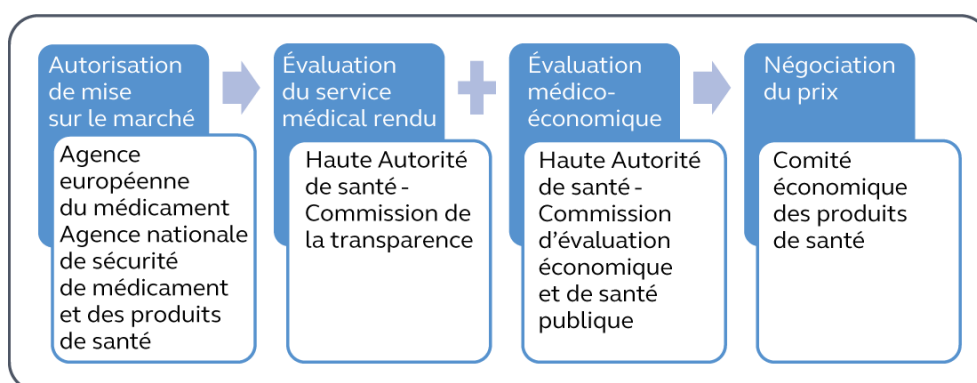
Cette évolution est tout particulièrement portée par certains médicaments prescrits pour de nombreuses indications. Par exemple, le pembrolizumab, molécule parmi les plus utilisées pour les mélanomes ou pour certains cancers bronchiques, a été dispensé en 2016 à 1 267 patients au titre de sa première indication et à 48 156 patients au titre de 22 autres indications en 2023.

3 - Des médicaments parmi les plus innovants

L'évaluation par la Haute Autorité de santé (HAS) de l'efficacité clinique des médicaments anti-cancéreux les positionne parmi les plus fréquemment innovants de toutes les aires thérapeutiques.

Avant de pouvoir être délivré à l'hôpital, le médicament est soumis à une procédure en plusieurs étapes, qui fait notamment intervenir des commissions spécialisées de la HAS, chargées de l'évaluation de son efficacité clinique et médico-économique, avant le Comité économique des produits de santé, organisme interministériel placé sous l'autorité conjointe des ministres chargés de la santé, de la sécurité sociale et de l'économie.

Graphique n° 31 : procédure de mise sur le marché du médicament



Source : Cour des comptes

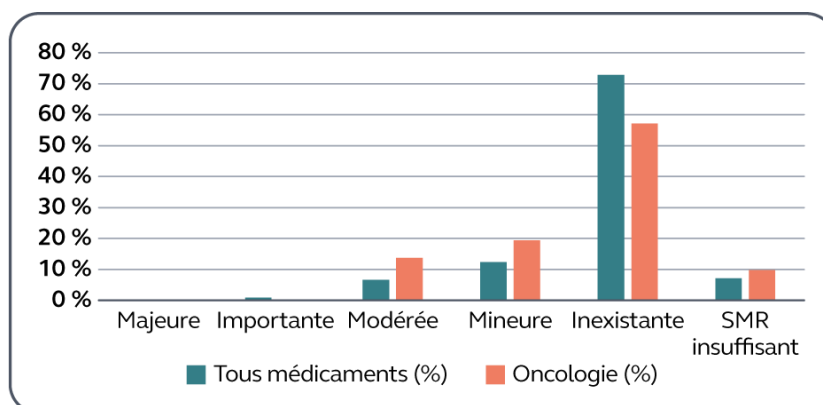
La commission de la transparence de la HAS est chargée de réaliser l'évaluation clinique de la nouvelle molécule pour étayer la décision de prise en charge par l'assurance maladie. Elle rend d'abord un avis sur le « service médical rendu » par la nouvelle molécule²⁵¹, puis elle la compare à la pharmacopée existante pour déterminer « l'amélioration du service médical rendu » (ASMR). L'innovation peut être qualifiée de majeure (I), importante (II), modérée (III), mineure (IV) ou inexistante (V).

L'analyse des avis d'amélioration du service médical rendu mesure le caractère innovant des médicaments anti-cancéreux sans qu'aucune des 23 molécules examinées entre 2017 et 2023, obtienne la qualification d'innovation majeure ou importante²⁵². Pour autant, 12 % ont relevé d'une innovation modérée et 17 % d'une innovation mineure, contre respectivement 4,2 % et 8 % de la totalité des médicaments examinés.

²⁵¹ L'article R163-3 du code de la sécurité sociale précise que l'appréciation prend en compte l'efficacité et les effets indésirables du médicament, sa place dans la stratégie thérapeutique, notamment au regard des autres thérapies disponibles, la gravité de l'affection à laquelle il est destiné, le cas échéant le caractère préventif, curatif ou symptomatique du traitement médicamenteux, et son intérêt pour la santé publique.

²⁵² La reconnaissance d'une ASMR majeure est exceptionnelle. Parmi les reconnaissances d'innovation importante, on trouve, par exemple, en 2022, l'association de produits dans le traitement de la mucoviscidose.

**Graphique n° 32 : répartition des avis de la HAS
selon le niveau d'innovation (2017-2022)**



Source : HAS (retraitement Cour des comptes)

B - Des bénéfices substantiels pour les patients

L'espérance de vie des patients atteints de cancer a progressé, parfois dans des proportions importantes. De nouveaux traitements devraient prochainement arriver sur le marché, comme les vaccins. Dans la plupart des cas, ces innovations s'ajoutent aux prises en charge déjà existantes plus qu'elles ne les remplacent.

1 - Une amélioration nette de l'espérance de vie

Les conséquences de cette vague d'innovation et du large accès aux nouveaux traitements sont déjà sensibles dans les statistiques. Pour le cancer de la prostate, le taux de survie à cinq ans a augmenté de 21 points entre 1990 et 2015 pour atteindre 93 %. L'amélioration est de 12 points pour le cancer colorectal, 11 points pour le mélanome cutané, 9 points pour le cancer du sein.

Cette progression concerne aussi les cancers dits à mauvais pronostic, pour lesquels le taux de survie à cinq ans est faible. Pour le cancer du pancréas, le gain est de 7 points entre 1990 et 2015, même si à cette date, seuls 11 % des patients avaient une chance de survie à cinq

ans²⁵³. Pour le cancer du poumon, le taux de mortalité a diminué de 58 % entre 1990 et 2020 chez les hommes et de 36 % entre 2002 et 2020 chez les femmes²⁵⁴. Enfin, avec les anciens traitements standards, la moitié des patients atteints de leucémie myéloïde chronique survivait plus de 5 ans ; ils sont maintenant 85 % à être en vie après 15 ans²⁵⁵.

2 - De nouveaux traitements prometteurs

Ces résultats favorables peuvent être encore améliorés car de nombreuses molécules n'en sont qu'au début de leur utilisation thérapeutique ou de leur phase d'essai clinique.

Ainsi, entre 2017 et 2022, alors que les patients atteints de cancer ont représenté environ 5 % des prises en charge à l'hôpital, la part des nouveaux médicaments anti-cancéreux, a constitué plus de 20 % des demandes de remboursement déposées par les laboratoires pharmaceutiques, soit 540 dossiers. D'autres médicaments, comme les cellules CAR-T, font état de premiers résultats prometteurs, qui restent encore en partie à concrétiser.

Les cellules CAR-T

Les récepteurs d'antigènes chimériques, dits cellules CAR-T, sont un exemple d'innovation médicamenteuse prometteuse. Il s'agit de thérapies géniques, utilisées jusqu'à présent en oncologie. Des médicaments fabriqués à partir des lymphocytes T du patient sont modifiés génétiquement et réinjectés pour reconnaître et détruire spécifiquement les cellules cancéreuses. Ils sont administrés en une seule injection.

La HAS les considère comme un espoir dans le traitement de certains cancers du sang réfractaires ou en rechute. D'après les études cliniques, le taux de survie à 12 mois des patients atteints de lymphome diffus à grandes cellules B serait compris entre 40 % à 60 % selon le traitement utilisé. Il existe toutefois des incertitudes sur l'identification des patients pour lesquels le traitement est efficace, sur le maintien de la réponse au traitement et sur la tolérance de ces cellules à moyen et à long terme.

²⁵³ Institut national du cancer, *Panorama des cancers en France*, édition 2023.

²⁵⁴ Moro-Sibilot D, Girard N. Cancers bronchiques : quoi de neuf entre fin 2021 et fin 2022 ? *La lettre du cancérologue* 2023.

²⁵⁵ Guilhot F, Rigal-Huguet F, Guilhot J, Guerci-Bresler A, Maloïsel F, Rea D, et al., Long-term outcome of imatinib 400 mg compared to imatinib 600 mg or imatinib 400 mg daily in combination with cytarabine or pegylated interferon alpha 2a for chronic myeloid leukaemia: results from the French SPIRIT phase III randomised trial, *Leukemia*, 2021.

Selon les données de l'Agence technique de l'information sur l'hospitalisation, parmi 639 patients traités par cellules CAR-T en 2022 pour lesquels un suivi à six mois est disponible, 357 ont bénéficié d'une rémission complète (329) ou partielle (28), 112 ont vu la maladie progresser et 123 sont décédés. 362 patients signalaient des complications ou des effets indésirables.

Enfin, les vaccins²⁵⁶ préventifs ou curatifs occupent un champ de recherche en plein développement, avec deux approches distinctes. Certains vaccins ciblent les virus pouvant induire des cancers, comme les papillomavirus. D'autres s'attaquent aux systèmes de résistance à la réponse immunitaire des cancers et sont individualisés. Des essais cliniques sont en cours sur le mélanome, le cancer du pancréas, le cancer colorectal ou encore les cancers des voies aérodigestives supérieures.

3 - Une utilisation limitée à certaines pathologies et étapes des traitements

La plupart des nouveaux médicaments s'appliquent à certains organes. Selon une étude²⁵⁷ sur les traitements approuvés par la *Food and drug Administration* aux États-Unis, les cancers concernés sont surtout ceux du poumon, du sein et du sang, et ne concernent pas ceux qui affectent le cerveau, la tête et le cou.

En outre, les molécules innovantes ne remplacent pas les traitements classiques mais s'y ajoutent souvent. Par exemple, sur 1 925 patients ayant bénéficié d'un traitement à base de cellules CAR-T en 2022, 77 l'avaient reçu en seconde intention après un premier traitement classique alors que tous les autres l'avaient reçu après plusieurs traitements préalables.

²⁵⁶ Le terme vaccin est discuté pour des préparations d'antigènes tumoraux spécifiques.

²⁵⁷ Scott, E.C., Baines, A.C., Gong, Y. *et al. Trends in the approval of cancer therapies by the FDA in the twenty-first century.* Nature Review Drug Discovery, 2023.

C - Un accès large mais inégal à ces nouveaux médicaments

La France présente des résultats satisfaisants en termes d'accès aux médicaments. Toutefois, les délais de négociation des prix de remboursement sont parfois longs. Pour y remédier, un système dérogatoire a été mis en place, « l'accès précoce », avec des résultats positifs. L'expertise requise pour élaborer des protocoles de traitements adaptés soulève la question de l'organisation actuelle de l'offre de soins.

1 - Un système dérogatoire permettant l'accès rapide des patients aux médicaments

L'inscription d'un médicament qui a obtenu son autorisation de mise sur le marché suit deux phases distinctes. Après l'évaluation scientifique par la commission de la transparence de la HAS pour apprécier le service médical rendu et son amélioration par rapport aux traitements existants, le prix de vente est négocié entre le laboratoire pharmaceutique et le Comité économique des produits de santé (CEPS).

Les textes européens prévoient un délai total maximal de 180 jours pour toute la procédure²⁵⁸. Dans le champ des anti-cancéreux, et selon des données fournies par la HAS, le délai moyen d'évaluation par la commission de la transparence a été à lui seul de 123,5 jours entre 2017 et 2022, avec une amélioration dans la dernière période.

En 2023, selon une étude de la caisse nationale d'assurance maladie (Cnam)²⁵⁹ portant sur trente médicaments, dont onze anti-cancéreux, les délais totaux pour l'évaluation de l'amélioration du service médical rendu et pour la négociation du tarif de remboursement et du prix ont été, pour les médicaments étudiés, supérieurs en France à ceux de l'Allemagne, de l'Angleterre et de l'Espagne. Pour les anti-cancéreux, le délai moyen était de 576 jours en France, contre 368 jours pour l'ensemble des pays étudiés, soit un écart de 208 jours. Cette durée plus longue a plusieurs causes : une surcharge de travail pour les services instructeurs²⁶⁰, des temps de réponse parfois longs des entreprises pharmaceutiques, des délais d'arbitrage par les tutelles du CEPS ou des délais administratifs de signature et de publication

²⁵⁸ Article 6 de la directive 89/105/CEE du Conseil du 21 décembre 1988.

²⁵⁹ *Rapport Charges et Produits pour 2024*, Cnam, juillet 2023.

²⁶⁰ Onze postes sont inscrits au tableau des emplois de la section du médicament du CEPS, dont deux étaient non pourvus pendant l'enquête.

des arrêtés. Une analyse détaillée de ces différents facteurs et de leur importance relative pourrait permettre d'identifier des leviers d'amélioration.

Afin de permettre un accès plus rapide aux nouveaux médicaments dans le système hospitalier, les pouvoirs publics ont instauré un régime dérogatoire au droit commun du remboursement, « l'accès précoce »²⁶¹. Succédant au dispositif des autorisations temporaires d'utilisation²⁶² et entré en vigueur le 1^{er} juillet 2021, il autorise, sous certaines conditions²⁶³, la prise en charge financière d'un médicament avant même son évaluation de droit commun par la HAS et l'accord sur son remboursement, ce qui permet une mise à disposition rapide des patients. Sept des onze anti-cancéreux analysés dans l'étude précitée de la Cnam ont bénéficié de ces procédures dérogatoires et ont donc été rendus disponibles avant leur évaluation complète.

Un bilan d'étape réalisé en octobre 2023 par la HAS mesure le succès de l'accès précoce, tout particulièrement dans le domaine de la cancérologie qui bénéficie à lui seul de 50 % des avis favorables donnés²⁶⁴. Pour ces médicaments, et selon des données fournies par la HAS, les délais d'évaluation de l'amélioration du service médical rendu ont été divisés par deux par rapport à la procédure classique, avec 69,5 jours en moyenne.

L'intérêt du recours aux médicaments ayant bénéficié de la procédure d'accès précoce a, en règle générale, été confirmé, selon une étude conjointe de la HAS et de l'Agence nationale de la sécurité du médicament et des produits de santé : parmi les 98 molécules bénéficiaires depuis la mise en place du dispositif, 86 ont par la suite fait l'objet d'une évaluation de droit commun, avec des résultats confirmant l'avancée thérapeutique pour 67 d'entre eux.

²⁶¹ Un autre dispositif, l'accès direct, a été créé par l'article 62 de la loi de financement de la sécurité sociale pour 2022, avec une entrée en vigueur prévue le 1^{er} juillet 2022. Toutefois, le premier texte d'application n'a été publié qu'en mai 2023 et un premier médicament est entré dans le dispositif en décembre 2023, hors du champ des anti-cancéreux.

²⁶² Créées en 1986, les autorisations temporaires d'utilisation permettaient déjà la mise à disposition de médicaments avant leur évaluation et l'accord sur le remboursement.

²⁶³ Il y a cinq conditions : (1) S'il ne bénéficie pas encore d'une autorisation de mise sur le marché, son efficacité et sa sécurité doivent être fortement présumées au vu des résultats d'essais thérapeutiques ; (2) il doit être indiqué pour une maladie grave, rare et invalidante, pour laquelle (3) il ne doit pas exister de traitement approprié ; (4) la mise en œuvre du traitement ne peut être différée ; (5) le médicament doit être présumé innovant, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent.

²⁶⁴ 253 demandes d'autorisation d'accès précoce ont été reçues. Sur les 125 décisions rendues depuis le 1^{er} juillet 2021, il y a eu 27 décisions défavorables, dont 13 en cancérologie, et 98 favorables, dont 49 en cancérologie.

2 - Les prix des tests moléculaires à harmoniser, des financements à clarifier

Pour apprécier la pertinence d'une thérapie ciblée puis y recourir à bon escient, il est nécessaire de connaître au préalable avec précision les caractéristiques de la tumeur. Des tests moléculaires permettent, dans certains cas, d'identifier la présence d'une anomalie génétique dans les cellules cancéreuses du patient et d'adapter le traitement.

En 2020, l'Institut national du cancer indiquait que 85 000 patients depuis 2006 avaient bénéficié de ces tests, effectués par des plateformes de génétique moléculaire. En 2022, plus de 537 000 tests ont été réalisés, dont parfois plusieurs par patient, pour une dépense totale de 70 M€²⁶⁵. Ces tests ont presque triplé depuis 2017.

Le prix facturé pour l'ensemble des actes d'analyse moléculaire des établissements hospitaliers pratiqués sur des patients atteints de cancers ou d'autres pathologies, est couvert à hauteur de 50 % par une enveloppe de l'assurance maladie (493 M€ en 2022). L'autre moitié est financée par les hôpitaux, avec le risque d'une réduction du nombre de tests pratiqués en fonction de leur capacité à les financer, aux dépens de la bonne prise en charge des patients concernés.

Selon les recommandations des sociétés savantes²⁶⁶, la majorité des cancers détectés au stade métastatique devrait faire l'objet d'un test moléculaire, concernant environ 230 000 patients par an, en France. Le surcoût additionnel peut être estimé à 330 M€ par an dont, à cadre constant, 165 M€ à financer sur les fonds propres des hôpitaux.

Une clarification du mode de financement des tests moléculaires apparaît donc souhaitable. Il pourrait s'agir, sur le modèle de la liste en sus, de leur prise en charge intégrale par l'assurance maladie, dans l'attente de l'inscription sur la nomenclature des actes de biologie.

²⁶⁵ Les tests moléculaires sont financés par l'assurance maladie et leur gestion repose sur le même principe que la liste en sus des médicaments : le référentiel des actes innovants hors nomenclature, créé en 2015, permet de les prendre temporairement en charge avant leur éventuelle inscription sur la nomenclature des actes de biologie.

²⁶⁶ F. Mosele et al., Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with metastatic cancers: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group, *Annals of Oncology*, 2020.

Au préalable, des études cliniques et médico-économiques devraient objectiver l'intérêt de ces tests pour les choix de thérapies²⁶⁷ et les bénéfices procurés aux patients. Certaines études soulignent que ces tests renforceraient la pertinence des soins en évitant certains traitements²⁶⁸ ou des tests successifs moins performants mais moins onéreux pour les hôpitaux²⁶⁹. Les systèmes d'information des données de santé des hôpitaux devraient aussi être modifiés pour en assurer le suivi²⁷⁰.

Enfin, les écarts de prix des tests moléculaires varient du simple au double selon les plateformes. La loi de financement de la sécurité sociale pour 2023 a rendu obligatoire un avis de la HAS avant l'inscription provisoire sur la liste d'un nouveau test. Parallèlement à cet avis, il serait utile que des études de coût systématiques soient réalisées par l'agence technique de l'information sur l'hospitalisation, sur la base desquelles des tarifs opposables seraient fixés.

3 - Un maillage hospitalier dense mais peu spécialisé

L'offre de soins en cancérologie est assurée par 865 hôpitaux et cliniques privées, autorisés par les agences régionales de santé. Grâce à cette organisation, 77,5 % des patients bénéficient d'un temps de parcours vers l'établissement le plus proche de moins de 30 minutes²⁷¹. Contrepartie de ce maillage fin, le parcours de soin est peu gradué, en dépit des tentatives des pouvoirs publics.

Une circulaire prévoyait en 1998 la création de filières de soins reposant sur un échelonnement des établissements entre « *sites de référence, sites orientés et structures de soins associées aux prises en charge de proximité* »²⁷². Seuls les sites de référence devaient être chargés de dispenser des soins de haute technicité pour des patients présentant des pathologies complexes ou rares. Faute de désignation des établissements

²⁶⁷ La Haute autorité de santé a récemment publié une étude sur l'utilité de la signature génomique pour le cancer du sein.

²⁶⁸ Rapport d'évaluation de la HAS, *Actualisation 2023 : utilité clinique des signatures génomiques dans le cancer du sein RH+/HER2- de stade précoce*, octobre 2023.

²⁶⁹ Groupe de travail Unicancer et Ligue contre le cancer, *Accès aux tests génétiques en oncologie*, février 2021.

²⁷⁰ Les laboratoires de biologie et les hôpitaux effectuent des remontées d'informations sur des tableaux séparés.

²⁷¹ INCa, *Proposition d'évolution des critères d'agrément des établissements de santé pour le traitement du cancer*, avril 2020, pour la période 2015-2017.

²⁷² Circulaire DGS/DH/AFS n°98-213 du 24 mars 1998 relative à l'organisation des soins en cancérologie dans les établissements d'hospitalisation publics et privés.

concernés par les agences régionales de santé, cette organisation n'a jamais été mise en place.

Une réforme des autorisations d'activité, entrée en vigueur en 2023, repose sur des seuils d'activité plutôt que sur la répartition des établissements selon leur niveau d'expertise : l'autorisation est conditionnée au traitement annuel d'au moins cent patients par voie intraveineuse. Ces seuils restent peu pertinents en matière de qualité des traitements anti-cancéreux car l'expertise des équipes soignantes prime sur leur activité comme le reconnaît l'Institut national du cancer.

Pour l'administration de cellules CAR-T, il a été décidé de faire prévaloir l'expertise des équipes et leur équipement technique : 28 établissements, répondant à des critères stricts, ont été habilités par les agences régionales de santé, en application d'un arrêté du 19 mai 2021.

Pour les cancers rares, les établissements de référence définissent les stratégies diagnostiques et thérapeutiques à appliquer au sein de réunions de concertation pluridisciplinaires, le traitement étant ensuite mis en œuvre par des établissements de proximité. Ce modèle pourrait être étendu aux traitements par des anti-cancéreux innovants, après étude de son opportunité et de sa faisabilité par l'Institut national du cancer.

II - Des mécanismes de régulation à repenser pour limiter l'envolée des coûts

Le coût des médicaments anti-cancéreux progresse rapidement pour l'assurance maladie, avec des perspectives préoccupantes à terme (A). Pour rendre cette progression plus soutenable sans remettre en cause les progrès thérapeutiques au bénéfice des patients, il est nécessaire de mieux coordonner les instruments dont dispose le ministère afin de rémunérer les innovations au juste prix en fonction de leur efficacité clinique réelle (B) en tenant davantage compte de leur bilan coûts-avantages (C).

A - Une augmentation préoccupante des dépenses

Les dépenses en matière de traitements anticancéreux, déjà élevées, sont en progression constante, ce qui pose la question de leur soutenabilité pour les finances publiques.

1 - Des traitements plus coûteux que les traitements classiques

Selon la caisse nationale d'assurance maladie, le coût moyen d'un traitement anti-cancéreux est de 14 580 € par an pour un cancer actif, soit la prise en charge la plus élevée après l'insuffisance rénale chronique terminale (40 086 €). Ce coût comprend celui des médicaments anti-cancéreux, qui présente de fortes disparités : pour les dix molécules les plus courantes, les montants varient de 3 000 € à 27 500 € annuels.

Pour certains médicaments, le coût est encore plus élevé. Il atteint 72 000 € par patient et par an pour le pembrolizumab²⁷³. La perfusion unique de cellules CAR-T coûte entre 300 000 et 400 000 € hors coût organisationnel pour l'établissement, qui fait l'objet d'un complément forfaitaire de tarif.

L'expertise développée en France par certains centres experts, comme l'institut Gustave Roussy ou l'institut Curie, pourrait être mise à profit pour produire des cellules CAR-T.

Favoriser les essais et la production de cellules CAR-T par les hôpitaux

Les cellules CAR-T ont un prix d'achat élevé, du fait notamment de leur mode de production : les lymphocytes du patient sont prélevés, congelés et envoyés à l'étranger où ils sont génétiquement modifiés avant une nouvelle congélation et un retour en France à l'hôpital où ils sont injectés au patient.

La France pourrait s'inspirer d'exemples étrangers. Une équipe académique espagnole a obtenu en février 2021 une autorisation de commercialisation pour une CAR-T développée et produite au sein d'un hôpital à Barcelone, avec des économies considérables : le prix d'une dose y est de 89 290 €, contre 327 000 € en prix facial pour un médicament commercialisé en France²⁷⁴. L'intérêt économique d'une telle production est toutefois débattu au regard de ses contraintes techniques et de ses coûts de développement²⁷⁵.

²⁷³ Bulletin de l'Académie nationale de médecine, séance du 29 mai 2018, étude de l'organisation professionnelle des entreprises du médicament.

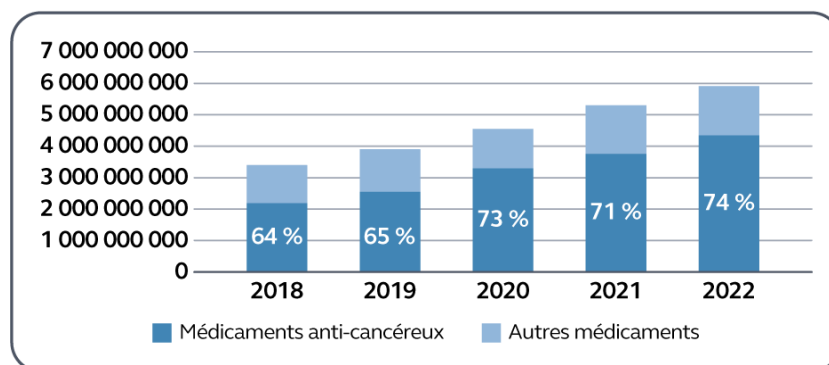
²⁷⁴ L'Agence européenne des médicaments (EMA) est en cours d'évaluation de l'expérience de l'Espagne afin de statuer sur la dérogation au recours à l'AMM centralisée applicable à ce type de produits.

²⁷⁵ Voir par exemple la séance du 23 janvier 2024 de l'Académie nationale de médecine consacrée aux cellules CAR-T.

2 - Un fort dynamisme des coûts depuis 2017

Pour analyser la dépense, la Cour a retenu le périmètre des médicaments anti-cancéreux relevant de la « liste en sus ». Les médicaments inscrits sur cette liste font, en raison de leur coût et de leur caractère innovant, l'objet d'un remboursement spécifique par l'assurance maladie aux hôpitaux : 72 médicaments anti-cancéreux bénéficiaient de ce mécanisme en 2022. Ils comptaient pour 37 % des molécules de la « liste en sus » et pour plus de 70 % des dépenses²⁷⁶. Leur coût a doublé entre 2018 et 2022, ce qui s'explique pour moitié par l'augmentation du nombre de bénéficiaires (effet-volume) et pour l'autre par la hausse du coût de la prise en charge (effet-prix).

Graphique n° 33 : évolution des dépenses de médicaments de la « liste en sus » (en Md€)



Note : Dépenses brutes, hors remises, remboursées d'assurance maladie, France entière
Source : Scan santé (ATIH), PMSI (INCa)

Après déduction des remises versées à l'assurance maladie par les entreprises pharmaceutiques²⁷⁷, la Cour a estimé la dépense nette pour l'assurance maladie à 2,4 Md€ en 2022, en augmentation de 50 % par rapport à 2018.

Les coûts de ces traitements fragilisent le fonctionnement de la « liste en sus », en principe réservée au financement temporaire et

²⁷⁶ Les plus coûteux sont le pembrolizumab (1,1 Md€ en 2021) et le daratumumab (479 M€ en 2021).

²⁷⁷ Il existe plusieurs types de remises négociées entre les entreprises pharmaceutiques et le Comité économique des produits de santé. Elles viennent en déduction du prix facial du médicament, publié au journal officiel, pour former un prix net, tenu confidentiel, effectivement supporté par l'assurance maladie.

dérogatoire de médicaments innovants avant qu'ils ne soient intégrés dans les tarifs d'hospitalisation. Depuis 2018, en raison des médicaments anti-cancéreux, les dépenses de ce poste budgétaire ont systématiquement dépassé l'enveloppe qui leur est allouée dans l'objectif national de dépenses d'assurance maladie (Ondam) voté par le Parlement.

Une « liste en sus » fragilisée par le coût des médicaments anti-cancéreux

Créée pour favoriser la prise en charge de médicaments innovants, la « liste en sus » permet leur financement intégral pour les hôpitaux. Leur inscription est conditionnée par leur caractère innovant, déterminé par l'amélioration du service rendu, et leur radiation, par un écart devenu inférieur à 30 % entre leur prix et les tarifs des prestations dans lesquelles ils peuvent être administrés²⁷⁸.

Les médicaments anti-cancéreux, en raison de leurs prix élevés, restent durablement inscrits sur la liste, ce qui ne correspond pas à l'objectif de la « liste en sus » : des sorties régulières doivent permettre de nouvelles entrées. L'arrivée de nouveaux médicaments encore plus performants ne conduit pas à leur radiation, sauf demande de réévaluation à l'initiative de la commission de la transparence ou du ministre chargé de la santé²⁷⁹.

Ces difficultés ont été accrues par la décision prise en 2021 d'ouvrir la « liste en sus » aux médicaments ayant un niveau d'innovation qualifié de mineur par la HAS (niveau IV)²⁸⁰ afin d'accélérer l'accès des patients à ces traitements. Sur vingt-cinq anti-cancéreux inscrits en 2022, cinq relevaient de cette catégorie. Cet élargissement de la « liste en sus », au coût élevé, conduit à s'interroger sur la logique qui préside désormais à sa composition.

Si les dépenses de médicaments anti-cancéreux poursuivaient le rythme de progression constaté entre 2018 et 2022, elles passeraient de 2,4 Md€ en 2022 à 7 Md€ en 2028 après remises, soit 7 % de la totalité des dépenses hospitalières remboursées par l'assurance maladie.

²⁷⁸ Article R162-37-2 du code de la sécurité sociale.

²⁷⁹ Décret n° 2020-1090 du 25 août 2020.

²⁸⁰ Jusqu'en 2021, la liste en sus était réservée aux médicaments présentant une innovation majeure (I), importante (II), modérée (III) et à ceux présentant une innovation mineure (IV) si l'indication considérée présentait un intérêt de santé publique et en l'absence de comparateur pertinent. Le décret n° 2021-1614 du 9 décembre 2021 a supprimé ces conditions.

B - Des outils d'évaluation clinique à faire évoluer

Dans leurs négociations avec les entreprises pharmaceutiques, les pouvoirs publics s'appuient sur des évaluations cliniques et médico-économiques. Les caractéristiques des médicaments innovants limitent la pertinence de ces évaluations et incitent à en adapter les modalités.

1 - Un dispositif remis en cause par les nouvelles molécules

Le développement rapide des médicaments innovants pose deux défis au dispositif d'évaluation de leur efficacité thérapeutique : la solidité de la preuve de l'efficacité de la nouvelle molécule et le nombre de patients inclus dans les essais.

Le principe des évaluations de la HAS est fondé sur la comparaison du nouveau médicament à la pharmacopée existante. Il faut donc identifier un comparateur cliniquement pertinent et disposer de données suffisantes en nombre et en qualité pour porter une appréciation valable.

Ces méthodes sont adaptées à des médicaments indiqués pour un grand nombre de patients, arrivant à un rythme lent dans un environnement stable. Elles le sont moins pour les anti-cancéreux, qui lui sont soumis à une phase précoce des essais, sur un nombre restreint de patients concernés par une anomalie moléculaire.

Il peut donc s'avérer impossible avec les méthodes actuelles de conclure à une amélioration du service médical rendu, ce qui a des conséquences sur la mise sur le marché de ces médicaments et sur le prix auquel peut prétendre l'entreprise pharmaceutique. Certaines entreprises ont choisi de ce fait de ne pas commercialiser leur produit en France, comme cela a été le cas pour Carvykti[®], médicament indiqué pour les myélomes multiples en rechute et réfractaires aux autres traitements²⁸¹.

En février 2023, la HAS a révisé sa doctrine pour mieux prendre en compte les situations dans lesquelles la valeur ajoutée du médicament ne peut pas encore être évaluée. Elle précise alors les données complémentaires attendues pour réévaluer les conditions de l'amélioration du service rendu.

²⁸¹ Carvykti[®] a bénéficié d'une autorisation d'accès précoce le 23 juin 2022. La commission de la transparence a évalué le 23 novembre 2022 qu'il procurait une amélioration du service médical rendu inexistante (ASMR V), ce qui a conduit le laboratoire à retirer son produit du marché français en mars 2023. Il n'est pas non plus commercialisé en Angleterre pour les mêmes raisons.

Dans le cadre d'essais reposant sur un nombre restreint de patients relevant d'une même anomalie moléculaire, la HAS accepte de recourir à des comparaisons indirectes, qui apprécient l'efficacité du nouveau traitement et du traitement existant en recourant à un comparateur commun, le plus souvent un placebo. Comme le souligne la HAS, cette reconnaissance ne remet pas en cause l'objectif de disposer de résultats sur des cohortes de patients plus étendues.

2 - Un indispensable recueil national des données en vie réelle

Pour résoudre ces difficultés sans remettre en cause l'accélération de la mise à disposition des nouvelles molécules aux patients, une solution consiste à étudier *a posteriori* leur intérêt en observant leur efficacité « en vie réelle »²⁸². Pour y parvenir, des dispositifs de recueil d'information sont indispensables.

Ces recueils d'information, complémentaires des données d'essais cliniques, permettent d'observer dans la population traitée à l'hôpital si les conditions des essais sont vérifiées (prescription, dosage) et si les résultats obtenus sont cohérents avec ceux des essais. Ils couvrent des populations plus importantes sur des durées de prescription plus longues, ce qui peut contribuer à mettre en évidence les effets à long terme d'un traitement, notamment d'éventuels effets indésirables, et à établir des comparaisons entre traitements.

Or, contrairement à plusieurs pays européens, la France ne dispose pas de registre national permettant de suivre en vie réelle les innovations thérapeutiques des médicaments anti-cancéreux et leurs résultats²⁸³, hormis celui existant pour les traitements par cellules CAR-T.

Le suivi en vie réelle dans certains pays européens

En Espagne, un réseau de registres a été créé en 2010 afin de fournir aux autorités sanitaires et à la communauté scientifique des résultats sur l'incidence, la survie et la prévalence du cancer. Une base de données commune aux différents registres garantit la qualité des données et leur mise à jour.

²⁸² Les études en vie réelle analysent les effets des médicaments administrés (non-toxicité, tolérance, efficacité) dans la pratique courante. Elles se distinguent des essais cliniques.

²⁸³ En 2023, 33 registres partiels étaient dénombrés par la direction générale de la santé : 19 registres généraux couvrant 24 départements, dont 5 outre-mer, et 14 registres spécialisés dans le recensement de cancers localisés dans des organes spécifiques.

Le Danemark, la Finlande, l'Islande, la Norvège et la Suède disposent depuis 2003 d'un registre commun dénommé Nordcan. Celui-ci contient des données sur tous les cancers pour l'information, la planification, le contrôle qualité et la recherche en cancérologie.

Le coût de fonctionnement annuel d'un registre limité à un seul médicament peut être estimé *a minima* à 200 000 €²⁸⁴, avec des écarts importants. Celui d'un registre commun des médicaments de la « liste en sus » les plus onéreux serait beaucoup plus coûteux. Il permettrait toutefois un suivi plus strict des conditions dans lesquelles ces médicaments doivent être indiqués. Pour limiter la dépense totale occasionnée, les entreprises pharmaceutiques pourraient, en contrepartie de l'inscription de leur molécule sur la liste, être appelées à contribuer au financement du registre.

C - Une gamme des outils de régulation à enrichir

Les évaluations médico-économiques sont limitées du fait des méthodologies utilisées. Les pouvoirs publics disposent de différents moyens pour négocier les prix des médicaments. Les outils d'amélioration de la qualité et de l'efficacité des soins doivent être mis au service de la qualité de la prescription.

1 - Mieux utiliser les évaluations médico-économiques à l'appui des négociations de prix

Un avis médico-économique est sollicité lorsqu'une nouvelle molécule est réputée apporter une amélioration du service médical rendu majeure, importante ou modérée, qu'elle est susceptible de modifier l'organisation des soins ou les pratiques professionnelles et d'avoir des conséquences significatives sur les dépenses d'assurance maladie. La commission d'évaluation économique et de santé publique (Ceesp) rattachée à la HAS rend ces avis, aussi destinés à servir d'appui à la négociation des prix.

L'évaluation médico-économique prend en compte les coûts induits pour l'assurance maladie, mais aussi les économies possibles, par exemple grâce à un meilleur usage du système de soins ou à une amélioration de l'état de santé des patients. En permettant de mieux anticiper les conséquences financières de l'arrivée de nouveaux médicaments, elle

²⁸⁴ Selon le ministère de la santé, le coût de fonctionnement des 33 registres français est de 7 M€, mais celui du registre Descar-T est d'environ 2 M€.

constitue, pour le décideur public, une aide complémentaire à l'amélioration du service médical rendu.

Les conditions d'élaboration de ces études en réduisent cependant la portée. En France, contrairement à l'Angleterre et au Pays de Galles, la Ceesp examine les dossiers d'évaluation déposés par les industriels et juge de leur méthodologie, sans réaliser de travaux par elle-même.

**Le National institute for health and care excellence (Nice) :
un acteur essentiel de l'évaluation de l'efficience**

Le Nice est une agence administrative indépendante créée en 1999, placée auprès du ministère de la santé d'Angleterre et du Pays de Galles, chargée d'évaluer l'efficience des produits de santé.

Une fois le dossier soumis, un groupe académique indépendant d'experts, cliniciens et économistes de la santé, évalue le dossier. Il transmet son rapport à un comité indépendant d'évaluation, qui produit un avis sur son utilisation. Ce recours à des groupes externes, qui place le Nice en arbitre, est l'une de ses spécificités.

Le Nice compte 723 agents et dispose de conventions de partenariat avec neuf centres universitaires indépendants et organismes de recherche²⁸⁵, soit environ 3 000 experts indépendants (médecins, épidémiologistes, statisticiens, économistes, patients). Par comparaison, le service d'évaluation du médicament de la HAS emploie 35 équivalents temps plein plus une cheffe de service et trois adjoints pour les évaluations cliniques et médico-économiques.

La qualité insuffisante des dossiers médico-économiques réalisés par les entreprises pharmaceutiques peut, le cas échéant, empêcher la Ceesp de se prononcer sur le fond. Ces situations sont fréquentes : entre 2017 et 2022, 38 % des dossiers de médicaments anti-cancéreux évalués ont été invalidés pour cause de réserves majeures portant sur la méthode employée et donc sur la confiance dans les résultats présentés.

²⁸⁵ Rapport annuel 2021-2022 du Nice: Universités d'Aberdeen, Liverpool, Sheffield, York, Exeter, Southampton, Warwick, Kleijnen Systematic Reviews Ltd, BMJ Group.

2 - Rendre systématique l'utilisation d'un indicateur d'efficience

Pour rendre compte de l'efficience du médicament, la Ceesp utilise un indicateur appelé ratio différentiel coût-résultat²⁸⁶, qui détermine le différentiel de coût et de résultat clinique avec un médicament comparable existant. Dans le cadre juridique actuel, ce ratio est un critère parmi d'autres dans la négociation du prix. Dans d'autres pays, il est utilisé comme critère de décision, entraînant le refus ou l'acceptation de la prise en charge d'un médicament par la collectivité. En Angleterre, un intervalle entre 20 000 £ et 30 000 £ par année de vie gagnée en bonne santé est utilisé comme seuil de référence pour accepter la prise en charge du médicament par le système de santé. Un fonds spécifique a été créé pour financer temporairement les anti-cancéreux qui dépassaient le seuil de 30 000 £²⁸⁷.

Sans entrer dans une telle logique de seuils, le recours à des valeurs de référence par types de produits, régulièrement mises à jour, enverrait un signal sur le caractère excessif de la revendication de prix de certains médicaments. Ce signal aiderait le Comité économique des produits de santé dans ses négociations pour ramener les prix demandés par les entreprises pharmaceutiques dans des fourchettes acceptables pour la collectivité au regard de leur intérêt médico-économique.

3 - Fixer une trajectoire pluriannuelle aux négociations de prix

a) Une régulation reposant essentiellement sur les remises conventionnelles

Pour négocier les prix des médicaments avec les entreprises pharmaceutiques, le Comité économique des produits de santé s'appuie sur les avis de la HAS, essentiellement l'amélioration du service médical rendu, mais aussi, au cas par cas, sur des clauses de l'accord-cadre signé tous les trois ans avec l'organisation professionnelle des entreprises du

²⁸⁶ Pour élaborer ce ratio, sont calculées séparément d'une part, la différence d'efficacité entre un nouveau médicament et un médicament comparable (mesurée en nombre d'années de vie gagnées en bonne santé) et, d'autre part, la différence de coût. La différence d'efficacité est ensuite rapportée à la différence de coût, ce qui donne une indication sur le coût d'une plus grande efficacité.

²⁸⁷ Le Cancer Drugs Fund octroie un financement provisoire pour les médicaments sous réserve de certaines conditions, notamment l'existence d'une incertitude clinique qu'il est possible de réduire par une collecte de données.

médicament²⁸⁸, sur des orientations ministérielles qui lui fixent des objectifs de négociation²⁸⁹ et sur une doctrine issue de sa pratique.

Lors de ces négociations, le Comité économique des produits de santé et les entreprises pharmaceutiques s'accordent notamment sur des montants de remises, qui ne concernent que 6 % des médicaments remboursés mais quasiment tous les anti-cancéreux innovants. Le prix effectivement payé est donc plus bas que celui officiellement reconnu et publié.

Le montant des remises sur l'ensemble des médicaments de la « liste en sus » s'est élevé à 2,3 Md€ en 2022²⁹⁰. Ce montant a triplé entre 2018 et 2022 et a progressé encore plus rapidement pour les anti-cancéreux (3,6 fois selon les estimations de la Cour), ce qui a nettement contribué à freiner l'augmentation des dépenses. L'une des rares études sur le sujet, compte tenu du fait que les remises sont couvertes par le secret des affaires, va dans le sens d'une bonne capacité de négociation de la France. En 2016, les prix français sur un panier de 31 produits anti-cancéreux étaient inférieurs en moyenne de 17 % aux prix allemands et de 5 % aux prix italiens²⁹¹. Assez ancienne, cette étude n'a pas pris en compte les introductions récentes²⁹².

Les remises représentent en moyenne 30 % du prix du médicament mais elles varient de 15 % à 80 % sous certaines conditions conventionnelles. Dans tous les cas, elles sont négociées indication par indication, au coup par coup, sans fixation d'un objectif pluriannuel fixant un cap. Face à l'ampleur des remises déjà négociées et à la dynamique des dépenses de médicaments anti-cancéreux, les contraintes du cadre de négociation risquent de peser davantage à l'avenir.

²⁸⁸ Créé aux termes de l'article L. 162-17-13 du Code de la sécurité sociale.

²⁸⁹ Les dernières orientations ministérielles datent du 19 février 2021.

²⁹⁰ Ce montant concerne uniquement les remises effectuées sur les produits, hors autres types de remises (accès précoce, accès compassionnel, clause de sauvegarde).

²⁹¹ Vogler S, Vitry A, Babar ZUD. Cancer drugs in 16 European countries, Australia, and New Zealand, A cross-country price comparison study, *Lancet Oncol*, 2016.

²⁹² Selon une comparaison plus récente mais dont le champ couvre tous les médicaments sous brevet, les prix des médicaments en France seraient les plus faibles d'Europe après ceux de la Pologne et de la Grèce. Ils seraient inférieurs de 26 % à ceux du Royaume-Uni, 29 % à ceux de l'Italie et 37 % à ceux de l'Allemagne. Agence des prestations dentaires et pharmaceutiques, décembre 2020, *Comparaison de prix internationale 2020. Une analyse des prix pharmaceutiques suédois par rapport à 19 autres pays européens*, p. 97.

b) L'échec des contrats spécifiques aux médicaments innovants

Pour répondre à l'enjeu de maîtrise des dépenses des médicaments innovants, des contrats spécifiques ont été mis en place. Ils visaient à permettre une fixation du prix malgré un niveau de preuve insuffisant.

Le Comité économique des produits de santé a ainsi eu recours à des contrats dits « de prix conditionnels » pour accorder temporairement un prix à de meilleures conditions que celles qui auraient été justifiées par l'amélioration du service médical rendu à la date de la négociation. Toutefois, aucun des quatorze contrats signés n'a conduit à une réévaluation favorable et l'accord-cadre de 2021 n'y fait plus référence.

D'autres types de contrats, dénommés « contrats de performance », ont connu le même sort. Ils ont prévu une évolution du montant des remises en fonction d'indicateurs issus d'études en vie réelle. Leurs résultats ont été faibles. Alors que la démonstration en vie réelle d'une efficacité supérieure du produit n'a pas pu être apportée pour la plupart des médicaments concernés²⁹³, cela n'a pas pour autant conduit le Comité économique des produits de santé à réévaluer le prix.

L'incapacité à mobiliser les données pharmaco-épidémiologiques des registres de santé publique, aujourd'hui trop éparses et insuffisamment développées, pour suivre l'impact réel d'un médicament sur plusieurs années²⁹⁴, rend difficile le développement de ces contrats. La régulation des prix repose donc essentiellement sur les contrats de droit commun.

c) Des objectifs de négociation conventionnelle à redéfinir

La principale difficulté à laquelle fait face le Comité économique des produits de santé est le niveau élevé des prix sollicités par les entreprises pharmaceutiques lors de la négociation, sans pouvoir s'appuyer sur une évaluation médico-économique décisive en l'absence de valeurs de référence.

²⁹³ Le CEPS ne recense qu'un seul cas (un traitement du myélome multiple) où le recueil de données a conduit à un maintien du prix en raison du succès du traitement.

²⁹⁴ *Les données de vie réelle, un enjeu majeur pour la qualité des soins et la régulation du système de santé L'exemple du médicament*, Bernard Bégaud, Dominique Polton, Franck von Lenep, mai 2017.

Comme la Cour l'a déjà souligné²⁹⁵, quel que soit le cas de figure, l'acceptation de prix élevés lors d'une première négociation sert durablement de référence pour les négociations futures. L'accord-cadre, qui permet en théorie un réexamen des prix, n'est pas automatique.

Pour concilier l'accès des patients aux médicaments innovants avec un prix adéquat, il pourrait être envisagé de fixer un prix pour une durée limitée, dans l'attente d'études d'efficacité clinique et médico-économique complémentaires. Le résultat de ces études donnerait lieu à une révision du prix.

La fixation d'un prix initial élevé pour les médicaments innovants est un obstacle à leur sortie de la « liste en sus », puisqu'elle compromet leur prise en charge ultérieure, dans des délais raisonnables, *via* les tarifs hospitaliers (*cf. supra*). Pour concilier les revendications des entreprises pharmaceutiques et l'objectif de régulation des prix, il pourrait être envisagé, pour certaines molécules, dès la première négociation, de décider une trajectoire pluriannuelle de baisse de prix visant à planifier leur sortie de la « liste en sus ». Les augmentations de volume liées aux éventuelles demandes successives d'extension d'indications confirmeraient cette orientation du prix à la baisse négociée initialement.

Ces différentes options pourraient être intégrées au futur accord-cadre entre le Comité économique des produits de santé et l'organisation professionnelle des entreprises du médicament, dont la négociation commencera en 2024.

²⁹⁵ Cour des comptes, *La fixation du prix des médicaments des résultats significatifs, des enjeux toujours majeurs d'efficacité et de soutenabilité, un cadre d'action à fortement rééquilibrer*, Ralfs 2017, chapitre VIII.

CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

La vague d'innovations en cours en cancérologie, avec la mise sur le marché de nombreux médicaments innovants, présente des gains thérapeutiques importants pour les patients qui en bénéficient. Ces nouveaux médicaments permettent notamment de considérablement prolonger la vie des patients, y compris pour des cancers jusqu'alors à mauvais pronostic.

Pour autant, la fixation de leurs prix par les pouvoirs publics présente des défis importants en raison des montants élevés réclamés par les entreprises pharmaceutiques et des difficultés d'établir rapidement l'amélioration du service médical rendu (ASMR) par rapport à la pharmacopée existante. Afin de surmonter ces difficultés, une régulation des dépenses fondée sur une appréciation plus exacte et plus large de l'efficacité et de l'impact des nouveaux médicaments est indispensable ; elle devrait s'appuyer notamment sur les conditions d'utilisation et les résultats obtenus dans la vie réelle. L'évaluation médico-économique, aujourd'hui indicative, doit également être renforcée pour devenir un véritable outil de négociation.

Mettre en œuvre ces procédures, déjà appliquées par certains autres pays, suppose une mobilisation vigoureuse des pouvoirs publics. Celle-ci est nécessaire pour préserver la capacité de notre système de santé à concilier durablement un accès rapide au progrès médical et la maîtrise des dépenses de l'assurance maladie.

Dans cette perspective, la Cour formule les quatre recommandations de politique publique suivantes :

- 18. renforcer la capacité de la commission d'évaluation économique et de santé publique à produire des études médico-économiques indépendantes des laboratoires pharmaceutiques, en s'appuyant notamment sur les universités (Haute Autorité de santé) ;*
- 19. en se fondant sur les études médico-économiques et en vue de la négociation du prix des médicaments, définir des valeurs de référence pour l'indicateur exprimant le rapport entre les différentiels de coût et d'efficacité entre un nouveau médicament et un médicament comparable existant (Haute Autorité de santé, Comité économique des produits de santé) ;*
- 20. mettre en place un registre national de suivi de l'administration des médicaments anti-cancéreux, financé par une contribution des laboratoires concernés (ministère du travail, de la santé et des solidarités, Institut national du cancer) ;*

21. *renégocier le prix des médicaments anti-cancéreux innovants lorsque des études, non disponibles au moment de la fixation du prix initial, montrent des résultats inférieurs à ceux attendus (Comité économique des produits de santé).*
-