Collectif Interassociatif Sur la Santé

Madame Agnès Buzyn
Présidente de la Haute Autorité de Santé
Haute Autorité de Santé
5, Avenue du Stade de France
93210 SAINT-DENIS

Paris, le 1er juillet 2016

Nos Réf : MM/DDD/OZ- 16 044
Objet : Saisine au titre du dispositif d'alerte sur l'accès au belatacept

Madame la Présidente,

Aux termes des dispositions de l'article L. 161-37 du code de la sécurité sociale, les associations agréées au titre de l'article L. 1114-1 du code de la santé publique disposent *« d'un droit d'alerte auprès de la Haute Autorité de santé »* à l'égard de *« tout fait ayant des incidences importantes sur la santé, nécessitant que la Haute Autorité fasse usage de ses compétences ».*

Par délibération de son conseil d'administration en date du 30 juin 2016, le Collectif interassociatif sur la santé, association agréée au titre de l'article L. 1114-1 susvisé, a décidé de faire exercice de ce droit d'alerte à propos d'un médicament antirejet de la greffe du rein, le belatacept.

1/ Par rapport aux traitements déjà disponibles, il améliore la santé des patients greffés, comme le montrent de nombreuses données.

- Un greffon qui fonctionne mieux

Dans l'étude Benefit[1], pour les greffons optimaux, à 7 ans, la fonction rénale moyenne des patients sous ciclosporine était de 51 ml/min/1.73m2 (insuffisance rénale de stade 3, modérée) contre 78 ml/min/1.73m2 pour le belatacept (IRC de stade 2, légère). Une telle fonction rénale après sept années de greffe est très inhabituelle chez les patients transplantés. Elle montre, sur un

[1] *Vincenti F, Rostaing L, Grinyo J, et al. Belatacept and long-term outcomes in kidney transplantation. N Engl J Med 2016;374:333-343*

rein unique, la préservation d'un capital néphronique important, ce qui constitue un atout majeur pour l'avenir des patients.

- Un greffon qui fonctionne plus longtemps

Les projections de survie montrent que le belatacept permettrait un allongement de durée de vie des greffons rénaux d'environ deux ans[2] (pour rappel, la médiane de survie actuelle des reins provenant de donneurs décédés est approximativement de 14 ans en France[3]).
Deux ans de greffe en plus, c'est deux ans de dialyse en moins, avec toutes les conséquences médicales, humaines mais aussi économiques associées.

- Moins de complications cardiovasculaires et métaboliques

Le belatacept permet de réduire les effets secondaires et les complications liées au traitement. Les maladies cardiovasculaires sont à l'heure actuelle la première cause de mortalité chez les patients transplantés. Sous belatacept, les chiffres de pression artérielle sont plus bas (systolique et diastolique) et le profil lipidique (cholestérol total, triglycérides) est moins perturbé que sous ciclosporine. Contrairement au tacrolimus, le belatacept ne provoque pas de diabète sucré. L'ensemble contribue à la diminution importante de ces risques cardio-vasculaires.

Au quotidien, pour les patients, cela signifie aussi moins de médicaments (notamment de prophylaxie cardiovasculaire et antidiabétique), avec un impact positif sur l'observance, un suivi moins contraignant, moins d'examens, moins de risques d'hospitalisation, etc.

- Une meilleure tolérance

Le belatacept semble dénué des effets indésirables souvent considérés comme attendus et non graves, mais néanmoins pénibles pour les patients et très fréquents avec les ICN, antirejets de référence (ciclosporine, tracrolimus) que reçoivent actuellement environ 90% des patients greffés. Une étude Cochrane[4] de 2009 comparant le tacrolimus à la ciclosporine a montré qu'à un an, les patients sous tacrolimus présentaient des tremblements, des céphalées, des diarrhées, de la dyspepsie et des vomissements, tandis que les receveurs sous ciclosporine se plaignaient de constipation et d'effets secondaires cosmétiques (hyperpilosité, hypertrophie des gencives…).

---

[2] *Use of 12-month renal function and baseline clinical factors to predict long-term graft survival: application to BENEFIT and BENEFIT-EXT trials. Schnitzler MA, Lentine KL, Axelrod D, Gheorghian A, You M, Kalsekar A, L'Italien G. Transplantation. 2012 Jan 27;93(2):172-81.*
[3] *Agence de la biomédecine*
[4] *Webster AC, Taylor RRS, Chapman JR, Craig JC. Tacrolimus versus cyclosporin as primary immunosuppression for kidney transplant recipients. Cochrane Database of Systematic Reviews 2005, Issue 4. Art. No.: CD003961. DOI: 10.1002/14651858.CD003961.pub2*

Ainsi, en améliorant la fonction des reins greffés, en allongeant leur durée de vie, en diminuant les complications cardiovasculaires et métaboliques, en ayant une meilleure tolérance, le belatacept contribue à améliorer la santé des patients, mais aussi leur qualité de vie et le fardeau global lié au traitement.

2/ Les pertes de chances liées au non accès au bélatacept sont plus importantes pour certaines catégories de patients.

- Ceux dont la fonction du greffon diminue de façon importante pour des raisons liées à la néphrotoxicité des ICN

Dans l'expérience actuelle des équipes françaises, leur remplacement par le belatacept[5] permet dans ces situations « de sauvetage » d'améliorer la fonction du greffon et de retarder sensiblement un retour en dialyse, qui aurait été imminent sans modification du traitement ; la question est encore plus aiguë pour des patients ayant reçu un greffon à critères étendus, particulièrement sensible à la toxicité des ICN.

A l'extrême, certains patients déjà dialysés suite à la défaillance récente de leur greffon, dont le traitement antirejet a été remplacé par le belatacept, ont pu retrouver une fonction rénale suffisante pour leur permettre d'arrêter de manière durable (recul de plusieurs mois) les séances de dialyse. C'est parfois la seule solution : pour les patients qui présentent certaines complications aux ICN, notamment les microangiopathies thrombotiques et les encéphalopathies postérieures réversibles, le belatacept est aujourd'hui l'unique alternative thérapeutique pour empêcher le rejet de leur greffon.

- Pour des patients jeunes.

Pour les patients greffés avant l'âge de 30 ou 40 ans, la préservation de la fonction rénale, l'amélioration de la survie du greffon, l'épargne des complications cardio-vasculaires, constitue clairement une opportunité pour préserver leur avenir et leur donner les meilleures chances de vivre mieux et le plus longtemps possible avec leur maladie chronique grave.

Ainsi, le défaut d'accès au belatacept entraîne des pertes de chances particulièrement importantes pour certaines catégories de patients.

3/ Le refus d'inscription du belatacept est contraire à l'intérêt de santé publique

[5] *Improvement in renal function in kidney transplant recipients switched from cyclosporine or tacrolimus to belatacept: 2-year results from the long-term extension of a phase II study. Josep Grinyo, Josefina Alberu, Fabiana L. C. Contieri, Roberto C. Manfro, Guillermo Mondragon, Georgy Nainan, Maria del C. Rial, Steven Steinberg, Flavio Vincenti, Yuping Dong, Dolca Thomas and Nassim Kamar. Transplant International 07/2012; 25(10):1059-1064.*

L'amélioration de la prévention et du traitement du rejet de greffe constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre des priorités établies par le Groupe de travail national de détermination des objectifs de santé publique, objectifs annexé à la loi de santé publique du 9 juillet 2004, le rejet étant actuellement la première cause de perte de greffon.

Près d'un quart des patients inscrits sur la liste nationale d'attente de greffe rénale le sont pour une deuxième, troisième ou quatrième transplantation et cette proportion augmente[6].

- Au plan collectif, améliorer la survie des greffons rénaux est un des **moyens de limiter la croissance de la liste d'attente de greffe** et donc de **mieux lutter contre la pénurie d'organes**. Il s'agit d'un des axes prioritaires de l'Agence de la biomédecine et d'un des quatre axes du plan greffe 2012 – 2016 (Nouvel élan pour la greffe)[7].

- La comparaison de la qualité de vie[8] en greffe et en dialyse confirme que l'allongement de la survie du greffon est **un outil d'amélioration de la qualité de vie des patients**, sans doute encore renforcé par la diminution des effets indésirables et complications liées au traitement.

D'ailleurs, la HAS a publié fin 2014 une évaluation des stratégies de prise en charge de l'insuffisance rénale terminale[9] montrant que la greffe rénale est à privilégier, à tous les âges de la vie : plus efficace que la dialyse, elle améliore l'espérance et la qualité de vie des patients et coûte aussi beaucoup moins cher. Les recommandations sont claires : il faut développer la greffe, ce qui passe notamment par l'augmentation de la survie des reins greffés.

Ainsi, l'impossibilité d'accéder au bélatacept a des conséquences contraires aux objectifs de santé publique et à l'intérêt de santé publique.

4/ L'inégalité de traitement d'un produit de santé en raison de sa galénique

Bien qu'il soit agréé à usage des collectivités, ce qui lui permet d'être acheté par les hôpitaux, le belatacept n'est pas inscrit sur la liste en sus. Son coût doit donc être supporté par les tarifs des prestations d'hospitalisation (GHS). Or le GHS qui correspond à l'hôpital de jour pour l'administration du belatacept s'élève à environ 389 €, et doit couvrir l'ensemble des prestations liées à l'HDJ (lit, IDE, examens, consultation, traitements, etc.). Selon les règles communément admises de bonne gestion hospitalière, 30% de ce montant peuvent être consacrés au coût du

[6] *Agence de la biomédecine*
[7] *Lamy, F. X., Atinault, A., & Thuong, M. (2013). Prélèvement d'organes en France: état des lieux et perspectives. La Presse Médicale, 42(3), 295-308.*
[8] *Briançon S, Speyer E, Jacquelinet C, Beauger D, Baudelot C, Caillé Y, et al. Qualité de vie des personnes en insuffisance rénale chronique terminale en France en 2011. BEH 2014;37-38:611-5 http://www.invs.sante.fr/beh/2014/37-38/2014_37-38_4.html*
[9] *Evaluation médico-économique des stratégies de prise en charge de l'insuffisance rénale chronique terminale en France. Haute Autorité de Santé. 2014. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1775180/fr/evaluation-medico-economique-des-strategies-de-prise-en-charge-de-l-insuffisance-renale-chronique-terminale-en-france*

médicament, soit environ 130 €. Cependant, la dose mensuelle de belatacept est facturée environ 800 € par patient. Ce montant est donc très supérieur au GHS et la plupart des hôpitaux refusent de le financer, pour ne pas aggraver leurs déficits.
A l'heure actuelle, quelques rares hôpitaux acceptent de prendre en charge le belatacept, pour un nombre restreint de patients. Au printemps 2016, environ 450 patients en France seulement recevaient du belatacept, dont plus de la moitié se trouvaient en Ile de France, alors qu'il n'y en avait aucun en région PACA et un très petit nombre (quelques unités) en Rhône Alpes.

Le coût moyen du tacrolimus, qui est actuellement la molécule de référence pour la prévention du rejet, s'élève à 766 € /mois et est donc très proche de celui du belatacept. Le remboursement du belatacept, qui se substituerait au tacrolimus, n'entrainerait donc pas d'augmentation des dépenses totales de santé.

Le belatacept a obtenu une ASMR 4 fin 2011. S'il était administrable par voie orale comme les autres antirejets, son prix remboursable aurait été fixé par le CEPS après négociation avec le laboratoire et il serait depuis longtemps accessible aux patients.

Nous croyons que les trois conditions prévues par l'article L. 161-37 du code de la sécurité sociale sont réunies :

- le CISS est une association agréée au titre de l'article L. 1114-1 (agrément n° N2007AG0046, arrêté du 5 juin 2007) ;

- les incidences de la situation ouverte par le refus d'inscription sur la liste en sus sont importantes pour le groupe de personnes concernées (dont le nombre pourrait s'élever à court terme à au moins 8 000), leurs pertes de chance, l'intérêt de santé publique et l'inégalité de traitement selon la galénique ;

- les questions soulevées relèvent des compétences de la HAS énumérées à l'article L. 161-37 du code de la sécurité sociale, spécialement l'évaluation clinique et l'évaluation médico-économique.

C'est en ces termes que le Collectif interassociatif sur la santé à l'honneur de saisir la Haute Autorité de santé au titre du droit d'alerte figurant à l'article L. 161-37 du code de la sécurité sociale,

Nous vous prions d'agréer, Madame la Présidente, l'expression de notre considération distinguée.

Pour le Collège des Co-présidents,

Danièle DESCLERC-DULAC, co-présidente

10 Villa Bosquet, 167 rue de l'Université - 75007 Paris
☎ : 01 40 56 01 49 - Fax : 01 47 34 93 27
www.leciss.org
ADMD - AFD - AFH - AFM - AFPric - AFVD - AFVS - AIDES - Alliance du Cœur - Alliance Maladies Rares - ANDAR - APF - Autisme France
AVIAM - CAMERUP- Epilepsie France - Familles Rurales - FFAAIR - Fibromyalgie France - FNAIR - FNAPSY - FNAR - FNATH - France Alzheimer -
France Parkinson - FSF - Générations Mouvement - La CSF - Le LIEN - Ligue Contre le Cancer - Médecins du Monde - Renaloo - SOS Hépatites -
Transhépate - UAFLMV - UNAF - UNAFAM - UNAFTC - UNAPECLE - UNAPEI - UNISEP - UNRPA - Vaincre la Mucoviscidose - VMEH