

Décrets, arrêtés, circulaires

TEXTES GÉNÉRAUX

MINISTÈRE DES SOLIDARITÉS ET DE LA SANTÉ

Arrêté du 17 janvier 2022 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux

NOR : SSAS2201663A

Le ministre de l'économie, des finances et de la relance et le ministre des solidarités et de la santé,

Vu le code de la santé publique ;

Vu le code de la sécurité sociale, notamment ses articles L. 162-17 et R. 163-2 à R. 163-14 ;

Vu l'arrêté du 26 juin 2006 pris pour l'application des articles R. 163-2 et R. 165-1 du code de la sécurité sociale et relatif aux spécialités remboursables et aux produits et prestations mentionnés à l'article L. 165-1 dudit code ;

Vu l'arrêté du 23 septembre 2013 (*Journal officiel* de la République française du 27 septembre 2013) modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux et inscrivant sur cette liste, après avis de la commission de la transparence du 14 décembre 2011, la spécialité PROLIA® dans certaines indications thérapeutiques, plus restreintes que celles résultant de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) de ce médicament ;

Vu l'avis de la Commission de la transparence en date du 16 septembre 2020, relatif à la spécialité PROLIA®, avis communiqué au laboratoire concerné en application de l'article R. 163-16 du code de la sécurité sociale (CSS) et consultable sur le site de la Haute Autorité de santé ;

Vu la lettre d'intention du 20 octobre 2021 adressée au laboratoire AMGEN SA, en application de l'article R. 163-13 du CSS, et les observations en réponse du laboratoire du 10 novembre 2021 ;

Considérant, en premier lieu, que, dans son avis susvisé du 16 septembre 2020, la commission de la transparence confirme sa préconisation tendant à ce que l'inscription de PROLIA® sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux, prévue au premier alinéa de l'article L. 162-17 du CSS, soit limitée aux seules indications thérapeutiques présentant, selon son appréciation, un service médical rendu suffisant et déjà retenues par l'arrêté susvisé du 23 septembre 2013 ;

Considérant que les ministres compétents ont décidé de suivre l'avis de la commission sur ce premier point et ainsi de maintenir l'inscription de la spécialité sur cette liste dans les seules indications thérapeutiques présentant un service médical rendu suffisant de nature à permettre cette inscription et rappelées en annexe I du présent arrêté, conformément à l'article R. 163-3 du CSS ne permettant pas l'inscription des indications dont le service médical rendu apparaît insuffisant ;

Considérant, en second lieu, que, dans le même avis du 16 septembre 2020, intervenant dans le cadre de la réévaluation de la spécialité et en particulier de l'examen des résultats de l'étude post-inscription « PILOTE », la commission de la transparence rappelle notamment que :

- « – le traitement par PROLIA (denosumab) doit être réservé aux patientes à risque élevé de fracture ;
- « – l'exposition préalable aux bisphosphonates limiterait l'effet rebond sur les fractures vertébrales. Le traitement par denosumab est donc un traitement de deuxième intention à utiliser en relais d'un traitement par bisphosphonates ;
- « – la durée optimale de traitement par PROLIA (denosumab) n'est pas connue. Lorsqu'un arrêt du denosumab est envisagé, il est indispensable de prévoir un traitement anti-résorbeur visant à éviter le rebond du remodelage osseux suivant l'arrêt du denosumab ;
- « – l'observation aux traitements de l'ostéoporose est primordiale pour une efficacité optimale » ;

Et souligne également que :

« les résultats de l'étude post-inscription PILOTE ont mis en évidence une non-conformité importante de la prescription au périmètre de remboursement établi par la Commission lors de son évaluation initiale et au regard des spécificités du produit (anticorps monoclonal, injection sous-cutanée, position dans la stratégie en seconde intention après les bisphosphonates, risque de fractures vertébrales multiples à l'interruption du traitement impliquant une attention particulière sur l'observance et la nécessité d'un relais par bisphosphonates après arrêt du denosumab) ». La commission recommande à cet égard que la prescription initiale de cette spécialité soit réservée à certains médecins spécialistes dans la prise en charge de l'ostéoporose ;

Considérant qu'en application de l'article L. 162-17 (alinéa 3) du CSS, l'inscription d'un médicament sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux, prévue au premier alinéa du même article L. 162-17, « peut, au

vu des exigences de qualité et de sécurité des soins mettant en œuvre ce médicament, énoncées le cas échéant par la commission prévue à l'article L. 5123-3 du code de la santé publique [commission de la transparence], être assortie de conditions concernant la qualification ou la compétence des prescripteurs, l'environnement technique ou l'organisation de ces soins et d'un dispositif de suivi des patients traités. L'inscription peut également être assortie de conditions particulières de prescription, de dispensation ou d'utilisation, notamment de durées de prise en charge, ou de délivrance lorsque ce médicament est prescrit sur une ordonnance de dispensation conditionnelle mentionnée à l'article L. 5121-12-1 du même code » ;

Considérant que les ministres compétents ont décidé de suivre la recommandation susmentionnée de la commission de la transparence et donc, sur le fondement des dispositions précitées de l'article L. 162-17 du CSS, de subordonner l'inscription de PROLIA® sur la liste des spécialités remboursables à une condition de prescription initiale par un médecin spécialiste dans la prise en charge de l'ostéoporose (notamment rhumatologue, gynécologue, gériatre et interniste), compte tenu de la gravité de la pathologie en cause, des spécificités d'utilisation de la spécialité concernée (attention particulière requise notamment s'agissant de l'observance et en cas d'arrêt de traitement), de sa place circonscrite dans la stratégie thérapeutique et aux fins également de prévenir tout risque de mésusage, la commission ayant constaté à cet égard une non-conformité importante de la prescription au périmètre restreint de remboursement de la spécialité ;

Considérant enfin qu'aux termes de l'article R. 163-2 (troisième alinéa) du CSS, l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux « *peut être assortie, pour certains médicaments particulièrement coûteux, unitairement ou au regard des dépenses globales représentées, et d'indications précises, d'une clause prévoyant qu'ils ne sont remboursés ou pris en charge qu'après information du contrôle médical, selon une procédure fixée par un arrêté du ministre chargé de la sécurité sociale. Dans ce cas, est annexée à l'arrêté d'inscription du médicament sur la liste une fiche d'information thérapeutique établie par la commission mentionnée à l'article R. 163-15 (...)* » ;

Considérant que, conformément aux dispositions précitées dudit article R. 163-2 définissant le régime dit du « médicament d'exception », les ministres compétents, comme le recommande également la commission de la transparence dans son avis du 16 septembre 2020, estiment qu'il convient par ailleurs de soumettre la spécialité PROLIA® à ce régime en raison du caractère particulièrement coûteux de ce médicament et de l'existence d'indications remboursables précises, plus restreintes que celles résultant de l'AMM et, comme indiqué précédemment, insuffisamment respectées,

Arrêtent :

Art. 1^{er}. – La liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux prévue au premier alinéa de l'article L. 162-17 du code de la sécurité sociale est modifiée conformément aux dispositions qui figurent en annexe I. La fiche d'information thérapeutique prévue à l'article R. 163-2 du code de la sécurité sociale pour la spécialité PROLIA figure en annexe II du présent arrêté.

Art. 2. – Le présent arrêté prend effet à compter du quatrième jour suivant la date de sa publication au *Journal officiel*.

Art. 3. – Le directeur général de la santé et le directeur de la sécurité sociale sont chargés, chacun en ce qui le concerne, de l'exécution du présent arrêté, qui sera publié ainsi que ses annexes au *Journal officiel* de la République française.

Fait le 17 janvier 2022.

*Le ministre des solidarités
et de la santé,*

Pour le ministre et par délégation :

*Le sous-directeur
du financement
du système de soins,
N. LABRUNE*

*Le ministre de l'économie,
des finances et de la relance,
Pour le ministre et par délégation :*

*Le sous-directeur
du financement
du système de soins,
N. LABRUNE*

*La sous-directrice de la politique
des produits de santé et de la qualité
des pratiques et des soins,
H. MONASSE*

ANNEXES

ANNEXE I

(4 inscriptions modifiées)

L'inscription des spécialités suivantes sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux est assortie des conditions de prise en charge ou de remboursement précisées ci-après.

La seule indication thérapeutique ouvrant droit à la prise en charge ou au remboursement par l'assurance maladie est, pour les spécialités visées ci-dessous :

Traitement de l'ostéoporose postménopausique chez les patientes à risque élevé de fracture uniquement en deuxième intention en relais d'un traitement par bisphosphonates. Sont considérées comme patientes à risque élevé de fracture :

- les patientes ayant fait une fracture par fragilité osseuse ;
- en l'absence de fracture, les femmes ayant une diminution importante de la densité osseuse (T score < - 3) ou ayant un T score ≤ - 2,5 associé à d'autres facteurs de risque de fracture, en particulier un âge > 60 ans, une corticothérapie systémique ancienne ou actuelle à une posologie ≥ 7,5 mg/jour d'équivalent prednisone, un indice de masse corporelle < 19 kg/m², un antécédent de fracture de l'extrémité du col du fémur chez un parent du premier degré (mère), une ménopause précoce (avant l'âge de 40 ans).

En outre, la prise en charge et le remboursement de ces spécialités, au titre de la liste et de l'indication précitées, sont subordonnés à une prescription initiale par un médecin spécialiste dans la prise en charge de l'ostéoporose (notamment rhumatologue, gynécologue, gériatre et interniste).

Code CIP	Présentation
34009 492 858 4 6	PROLIA 60 mg (denosumab), solution injectable en flacon (B/1) (laboratoires AMGEN SAS)
34009 492 856 1 7	PROLIA 60 mg (denosumab), solution injectable en seringue préremplie (B/1) (laboratoires AMGEN SAS)
34009 492 855 5 6	PROLIA 60 mg (denosumab), solution injectable en seringue préremplie sous plaquette thermoformée (B/1) (laboratoires AMGEN SAS)
34009 492 857 8 5	PROLIA 60 mg (denosumab), solution injectable en seringue préremplie sécurisée sous plaquette thermoformée (B/1) (laboratoires AMGEN SAS)

Ces spécialités sont prescrites conformément à la fiche d'information thérapeutique figurant à l'annexe II ci-après.

ANNEXE II

FICHE D'INFORMATION THÉRAPEUTIQUE

Médicament d'exception

Ce médicament est un médicament d'exception car il est particulièrement coûteux et d'indications précises (cf. article R. 163-2 du code de la sécurité sociale).

Pour ouvrir droit à remboursement, la prescription doit être effectuée sur une ordonnance de médicament d'exception (www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/formulaires/S3326.pdf) sur laquelle le prescripteur s'engage à respecter les seules indications mentionnées dans la présente fiche d'information thérapeutique qui peuvent être plus restrictives que celles de l'autorisation de mise sur le marché (AMM).

PROLIA 60 mg (denosumab), solution injectable en flacon

Boite de 1 (CIP : 34009 492 858 4 6)

PROLIA 60 mg (denosumab), solution injectable en seringue préremplie

Boite de 1 (CIP : 34009 492 856 1 7)

PROLIA 60 mg (denosumab), solution injectable en seringue préremplie sous plaquette thermoformée

Boite de 1 (CIP : 34009 492 855 5 6)

PROLIA 60 mg (denosumab), solution injectable en seringue préremplie sécurisée sous plaquette thermoformée

Boite de 1 (CIP : 34009 492 857 8 5)

1. Indications remboursables (*)

Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique chez les patientes à risque élevé de fracture uniquement en deuxième intention en relais d'un traitement par bisphosphonates.

Les patientes à risque élevé de fracture sont définies comme :

- patientes ayant fait une fracture par fragilité osseuse,
- en l'absence de fracture, les femmes ayant une diminution importante de la densité osseuse (T score < - 3) ou ayant un T score ≤ - 2,5 associé à d'autres facteurs de risque de fracture en particulier, un âge > 60 ans, une corticothérapie systémique ancienne ou actuelle à une posologie ≥ 7,5 mg/jour d'équivalent prednisone, un indice de masse corporelle < 19 kg/m², un antécédent de fracture de l'extrémité du col du fémur chez un parent du premier degré (mère), une ménopause précoce (avant l'âge de 40 ans).

2. Conditions de prescription et de délivrance (**)

Liste I

La Commission recommande que la prescription initiale de PROLIA (denosumab) soit réservée aux médecins spécialistes dans la prise en charge de l'ostéoporose (notamment rhumatologues, gynécologues, gériatres et internistes).

3. Modalités d'utilisation (**)

Voir RCP (<http://www.ema.europa.eu/>).

4. Stratégie thérapeutique (*)

L'ostéoporose est une maladie osseuse caractérisée par une réduction de la résistance osseuse conduisant à une augmentation du risque de fracture.

L'ostéoporose sévère est définie par un T-score $\leq -2,5$ en présence d'un antécédent de fracture. Les fractures sévères sont les fractures de l'extrémité supérieure du fémur (ESF), de l'extrémité supérieure de l'humérus (ESH), des vertèbres, du bassin, du fémur distal, de 3 côtes simultanées et du tibia proximal.

L'objectif de la prise en charge de l'ostéoporose est de prévenir la survenue de fractures par le renforcement de la solidité (ou résistance) du tissu osseux et par la prévention des chutes.

La décision de traitement est fonction du risque fracturaire qui dépend de l'existence d'un antécédent de fracture de fragilité et de la densité minérale osseuse (DMO) mais également d'autres facteurs de risque. Avant tout traitement spécifique, on procédera à la correction d'une éventuelle carence en vitamine D et/ou d'une carence calcique (chez les sujets les plus âgés notamment), par ajustement des apports alimentaires et/ou supplémentation médicamenteuse. On s'efforcera, le cas échéant, d'obtenir le sevrage tabagique. Par ailleurs, l'exercice physique et la prévention des chutes font partie de la prise en charge globale des patientes ostéoporotiques.

Un traitement préventif médicamenteux des fractures est indiqué uniquement devant un risque fracturaire élevé (une DMO dont le T-score $< -2,5$ mais supérieur à -3 ne suffit pas pour décider d'instaurer un traitement). Les patientes à risque élevé de fracture sont définies comme les patientes ayant fait une fracture par fragilité osseuse ou, en l'absence de fracture, les patientes ayant une diminution importante de la densité osseuse (T score < -3) ou ayant un T score $\leq -2,5$ associé à d'autres facteurs de risque de fracture en particulier, un âge > 60 ans, une corticothérapie systémique ancienne ou actuelle à une posologie $\geq 7,5$ mg/jour d'équivalent prednisone, un IMC < 19 kg/m², un antécédent de fracture de l'ESF chez un parent du premier degré, une ménopause avant l'âge de 40 ans.

Place de PROLIA (denosumab) dans la stratégie thérapeutique

Chez les patientes atteintes d'ostéoporose postménopausique à risque élevé de fractures PROLIA (denosumab) est un traitement de deuxième intention, en relais d'un traitement par bisphosphonates, afin de limiter l'effet rebond sur les fractures vertébrales.

La durée optimale de traitement par PROLIA (denosumab) n'est pas connue. Lorsqu'un arrêt du denosumab est envisagé, il paraît indispensable de prévoir un traitement anti-résorbeur visant à éviter le rebond du remodelage osseux suivant l'arrêt du denosumab.

5. SMR/ASMR (*)

La CT a évalué ce médicament le 14/12/2011, le 25/07/2018 et le 16/09/2020 dans l'ostéoporose postménopausique (OPM). Elle s'est prononcée de la façon suivante :

Service médical rendu

Le service médical rendu (SMR) par PROLIA (denosumab) est :

- important dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique chez les patientes à risque élevé de fracture uniquement en deuxième intention en relais d'un traitement par bisphosphonates. Les patientes à risque élevé de fracture sont définies comme :
 - les patientes ayant fait une fracture par fragilité osseuse ;
 - en l'absence de fracture, les femmes ayant une diminution importante de la densité osseuse (T score < -3) ou ayant un T score $\leq -2,5$ associé à d'autres facteurs de risque de fracture en particulier, un âge > 60 ans, une corticothérapie systémique ancienne ou actuelle à une posologie $\geq 7,5$ mg/jour d'équivalent prednisone, un indice de masse corporelle < 19 kg/m², un antécédent de fracture de l'extrémité du col du fémur chez un parent du premier degré (mère), une ménopause précoce (avant l'âge de 40 ans) ;
- insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations.

Amélioration du service médical rendu

PROLIA (denosumab) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique chez les patientes à risque élevé de fracture en deuxième intention en relais d'un traitement par bisphosphonates

6. Prix et remboursement des présentations disponibles

Coût du traitement :

Code CIP	Présentation	PPTC
34009 492 855 5 6	PROLIA 60 mg (denosumab), solution injectable en seringue préremplie sous plaquette thermoformée (B/1) (AMGEN SAS)	180,96 €
34009 492 856 1 7	PROLIA 60 mg (denosumab), solution injectable en seringue préremplie (B/1) (AMGEN SAS)	180,96 €
34009 492 857 8 5	PROLIA 60 mg (denosumab), solution injectable en seringue préremplie sécurisée sous plaquette thermoformée (B/1) (AMGEN SAS)	175,57 €
34009 492 858 4 6	PROLIA 60 mg (denosumab), solution injectable en flacon (B/1) (AMGEN SAS)	180,96 €

Taux de remboursement : 65 %.

Ce taux ne tient pas compte des exonérations liées aux conditions particulières de prise en charge de l'assuré (ALD, invalidité...).

(*) Cf. avis de la commission de la transparence du 14/12/2011, du 25/07/2018 et du 16/09/2020 consultables sur le site de la HAS : http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_5267/actes-medicaments-dispositifs-medicaux?cid=c_5267.

(**) Cf. RCP : https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/prolia-epar-product-information_fr.pdf (consulté en ligne le 13/12/2021).

Base de données publique des médicaments : <http://www.medicaments.gouv.fr>.

Adresser toute remarque ou demande d'information complémentaire à :

La Haute Autorité de santé – DEMESP, 5, avenue du Stade-de-France, 93218 Saint-Denis La Plaine Cedex.