

**Contribution de Renaloo à  
l'examen du belatacept (Nulojix®)  
par la Commission de la Transparence de la HAS**

**Mai 2016**

## Sommaire

<b>Sommaire.....</b>	<b>2</b>
<b>Introduction .....</b>	<b>3</b>
<b>Renaloo, qui sommes-nous ?.....</b>	<b>4</b>
<b>Dialyse et greffe : les grands enjeux pour les patients.....</b>	<b>5</b>
1. La dialyse : un impact majeur dans tous les domaines de la vie .....	5
2. La greffe.....	6
3. Greffe et dialyse, deux traitements complémentaires mais non équivalents.....	9
<b>Histoire, progrès et limites des médicaments de la greffe rénale [1960-2000] .....</b>	<b>11</b>
1. Le traitement de référence : combinaison tacrolimus – mycophénolate .....	11
2. Le cas des inhibiteurs de m-TOR.....	12
3. Le profil de l’antirejet idéal.....	12
<b>Caractéristiques du belatacept .....</b>	<b>13</b>
1. Ce que montrent les données disponibles .....	13
3. Impact du mode d’administration .....	16
4. Populations cibles et pertes de chance .....	17
<b>Contexte administratif et économique .....</b>	<b>19</b>
1. Les coûts et le financement.....	19
2. Historique de l’accès au belatacept en France .....	20
3. Conséquences de la non inscription sur la liste en sus sur l’accès au médicament .....	20
4. Inégalités d’accès aux soins .....	22
<b>Conclusion.....</b>	<b>23</b>
<b>Accès au belatacept : le rôle de la Commission de la Transparence renforcé par le décret du 25 mars 2016.....</b>	<b>24</b>
<b>Annexes .....</b>	<b>25</b>

## Introduction

Ce document a été rédigé par l'association Renaloo, qui a récemment demandé et obtenu d'apporter une contribution écrite dans le cadre du réexamen par la Commission de la Transparence du belatacept.

Il nous a en effet semblé important que les membres de la Commission puissent prendre connaissance de l'expérience et des préoccupations des patients sur ce médicament, mais aussi sur les enjeux plus globaux de la transplantation rénale et des traitements de l'insuffisance rénale terminale.

Nous avons tenté dans ce document d'associer une approche « scientifique » rigoureuse à notre vision des perspectives des patients, ainsi qu'à un regard plus sociétal, en allant sur le terrain de la santé publique, des coûts, des inégalités de santé.

C'est la première fois que cette possibilité est offerte à une association de patients. Elle marque sans aucun doute une avancée de la démocratie en santé.

Nous nous réjouissons de cette opportunité, mais aussi de la perspective que dans l'avenir, elle soit proposée à des structures consacrées à d'autres pathologies, pour d'autres médicaments.

## Renaloo, qui sommes-nous ?

Renaloo est née en 2002, sous la forme d'un blog et à l'initiative d'une patiente, qui entendait témoigner et partager son expérience de l'insuffisance rénale terminale.

**14 ans plus tard, Renaloo est la première communauté web francophone de patients et de proches dédiée à l'insuffisance rénale, la greffe et la dialyse. C'est aussi une association de patients, engagée dans le domaine de la démocratie sanitaire, pour améliorer la qualité de la vie, l'accompagnement et la prise en charge des personnes qui vivent avec une maladie rénale.**

Au-delà du web, les actions de Renaloo sont nombreuses : elles vont de l'édition de brochures d'information à la conduite de projets de recherche en sciences humaines. Mais Renaloo est aussi particulièrement impliquée dans la démocratie sanitaire, avec le souhait de faire mieux entendre la voix des patients.

C'est dans ce cadre que Renaloo a organisé en 2012 et 2013 **les Etats Généraux du Rein (EGR)**.

Un objectif : Améliorer la prise en charge et la vie des personnes vivant avec une maladie rénale, la dialyse ou la greffe.

Un moyen d'y parvenir : rassembler autour d'eux durant dix-huit mois tous les acteurs des maladies rénales, professionnels de santé, établissements, institutions afin de **dresser un bilan partagé et de faire émerger des propositions concrètes d'amélioration.**

Les Etats Généraux du Rein ont été qualifiés par la Ministre de la Santé comme « ***une des plus belles initiatives de démocratie sanitaire ayant eu lieu en France*** ». Ils ont eu de nombreuses suites et conséquences et un impact d'ores et déjà mesurable en termes organisationnel et sur les pratiques.

En mai 2016, Renaloo compte 5212 membres.

[www.renaloo.com](http://www.renaloo.com)

[www.etatsgenerauxdurein.fr](http://www.etatsgenerauxdurein.fr)

# Dialyse et greffe : les grands enjeux pour les patients

## 1. La dialyse : un impact majeur dans tous les domaines de la vie

**Le traitement par dialyse a un impact très fort sur la qualité de vie**<sup>1</sup>. En dialyse, **un temps très important doit être consacré au traitement** (pour la grande majorité des patients, quatre à cinq heures, trois fois par semaine) et à son organisation (les durées d'attente et de transports peuvent être considérables, sans compter les autres démarches médicales et administratives ...).

La dialyse entraîne une **grande dépendance au monde médical**. L'état général reste souvent dégradé, marqué par la fatigue, les effets secondaires des traitements et les complications de la maladie.

De plus **la dialyse ne pallie que très partiellement et de manière discontinue le non-fonctionnement des reins**. On estime qu'elle ne permet de suppléer qu'environ 10 à 15% d'une fonction rénale « normale ». Afin d'éviter les complications et de lutter contre les symptômes liés à la mauvaise épuration, le patient doit donc prendre des traitements médicamenteux et suivre un régime alimentaire contraignant. Les apports hydriques (boissons, mais aussi aliments riches en eau) doivent être très limités, ce qui implique que la sensation de soif ne peut être que très partiellement soulagée. De même, la consommation d'aliments contenant du sel, des minéraux comme le potassium (légumes et fruits secs et frais...) ou le phosphore (produits laitiers, poissons, fruits de mer...) doit être très réduite.

Ces **contraintes diététiques**, au-delà des privations et de la perte du plaisir gustatif, peuvent représenter un obstacle important à une vie sociale, notamment pour la prise de repas adaptés en dehors du domicile.

La **vie familiale**, la capacité à faire des projets - entravée notamment par les considérables difficultés d'accès à l'assurance et à l'emprunt - l'activité professionnelle et les ressources financières sont impactées de manière majeure. Ainsi, si 80,5% des 20-65 ans sont dans l'emploi dans la population générale en France, **ce taux chute à seulement 17,4%**<sup>2</sup> **chez les personnes dialysées**. Le recours à des pensions d'invalidité ou à des minima sociaux, comme l'allocation adulte handicapé, qui se situe en dessous du seuil de pauvreté, est très fréquent.

A la vulnérabilité physique se surajoutent des difficultés matérielles et financières.

**L'impact psychologique est majeur** : la faible estime de soi et la dépression sont très fréquentes. Les patients parlent souvent d'un état d'emprisonnement, qui ne laisse que quelques moments de liberté conditionnelle et une vie globalement diminuée.

Les proches sont aussi très exposés et paient souvent un lourd tribut à la dialyse.

---

<sup>1</sup> 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](http://www.invs.sante.fr/beh/2014/37-38/2014_37-38_4.html)

<sup>2</sup> Speyer E, Briançon S, Jacquelinet C, Beauger D, Baudelot C, Caillé Y, et al. Qualité de vie des personnes en insuffisance rénale chronique terminale en France en 2011. Bull Epidemiol Hebd. 2014;(37-38):623-30

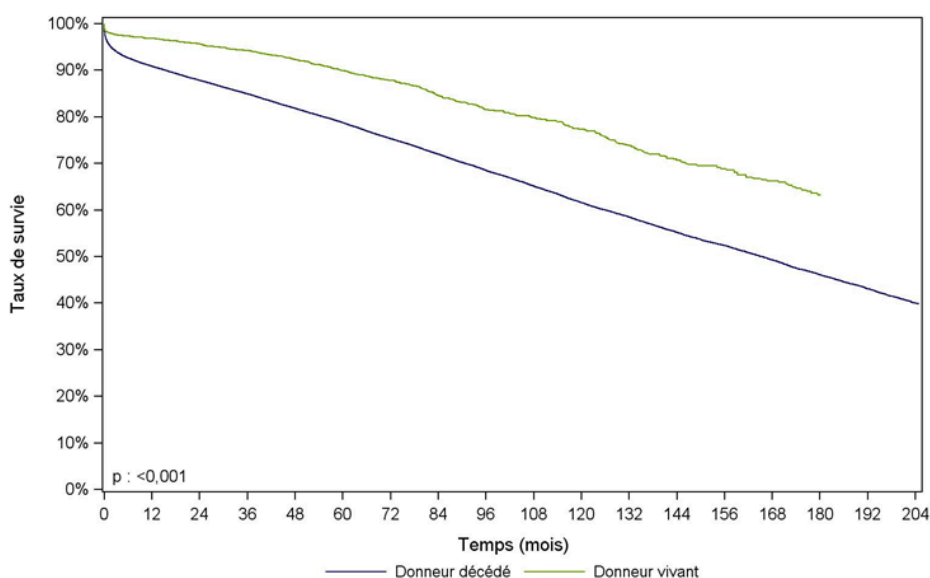
## 2. La greffe

**Une transplantation rénale réussie permet le retour à une vie presque normale, même s'il ne s'agit pas d'une guérison.** Le risque d'échec de greffe, bien que rare, est possible et des complications, dont certaines peuvent être sévères, peuvent survenir. Certaines maladies rénales peuvent aussi récidiver sur le greffon et l'endommager. On greffe en général un seul rein, qui assure une fonction rénale suffisante. Ce rein peut provenir d'un donneur vivant, proche du receveur (16 % des greffes rénales en 2014) ou d'un donneur décédé, anonyme.

### a. Survie des greffons rénaux

La médiane de survie des greffons est la durée au bout de laquelle la moitié des reins greffés fonctionne encore. Aujourd'hui, en France, la demi-vie d'un greffon issu d'un donneur vivant est d'environ 20 ans, contre 14 ans pour un rein provenant d'un donneur décédé<sup>3</sup>. Lorsque qu'une greffe cesse de fonctionner, une nouvelle transplantation peut souvent être envisagée. Si elle ne peut pas avoir lieu « à temps », une période de dialyse reste indispensable, en attendant ce nouveau greffon. Certaines personnes en sont ainsi à leur troisième voire quatrième transplantation rénale.

Figure R5. Survie du greffon rénal selon l'origine du greffon (1993-2013)



Type de donneur	N	Survie à 1 mois	Survie à 1 an	Survie à 5 ans	Survie à 10 ans	Survie à 15 ans	Médiane de survie (mois)
Donneur décédé	45268	95,7% [95,6% - 95,9%]	90,9% [90,6% - 91,1%]	78,7% [78,3% - 79,1%]	61,6% [61,0% - 62,1%]	46,1% [45,4% - 46,8%]	165,4 [162,8 - 167,6]
nombre de sujets à risque*		43030	39497	25610	11910	4294	
Donneur vivant	3512	98,2% [97,7% - 98,6%]	96,9% [96,2% - 97,4%]	89,9% [88,7% - 91,0%]	77,4% [75,2% - 79,4%]	63,3% [59,5% - 66,7%]	NO
nombre de sujets à risque*		3390	3102	1704	596	178	

[] : Intervalle de confiance

NO : non observable

\* : Nombre de malades restant à observer pour chaque temps et pour lesquels aucun événement n'est survenu

Données extraites de CRISTAL le 01/03/2015

<sup>3</sup> Agence de la biomédecine

### **b. La pénurie d'organes**

Le nombre de donneurs décédés prélevés chaque année en France ne permet pas de greffer tous les patients en attente d'un rein : 15 000 patients environ ont attendu une greffe de rein durant l'année 2015 ; 1 769 donneurs décédés ont été prélevés ; seulement 3 470 greffes de rein ont été réalisées au cours de l'année, dont 537 à partir d'un donneur vivant.

### **c. Greffons à critères étendus**

Les stratégies de lutte contre la pénurie d'organes intègrent désormais l'élargissement des critères de prélevabilité des greffons. Aujourd'hui, des reins prélevés sur des donneurs âgés et / ou malades sont couramment transplantés et représentent une part croissante des greffes réalisées. Ces greffes de reins « à critères étendus » ont des résultats inférieurs à ceux des greffons optimaux<sup>4</sup>, mais apportent néanmoins un avantage de survie important par rapport au maintien en dialyse.

### **d. Attendre une greffe**

En France, la médiane d'attente, c'est à dire la durée au bout de laquelle la moitié des patients inscrits ont été greffés, est supérieure à deux ans. Mais les durées d'attentes sont très variables et dépendent de beaucoup de paramètres : l'hôpital d'inscription (de quelques mois à plusieurs années en fonction des équipes de greffe), la région, le groupe sanguin ABO du receveur, son âge, ses particularités immunologiques, etc. Malgré des améliorations récentes apportées aux règles de répartition des greffons rénaux pour améliorer leur équité, certains patients restent encore très défavorisés. Par exemple, les durées d'attente des patients du groupe sanguin B inscrits en Ile-de-France dépassent largement les cinq années.

### **e. La vie après la greffe**

Après la greffe, les contraintes médicamenteuses restent importantes, avec notamment le traitement antirejet quotidien dont l'observance est essentielle. Le suivi médical, très fréquent durant les premiers mois post-greffe, s'espace peu à peu ensuite. Il devient rapidement beaucoup moins fréquent qu'en dialyse. Si tout va bien, trois à quatre consultations par an sont suffisantes, un ou deux ans après la greffe. Les contraintes diététiques sont aussi très allégées. Reste la menace permanente que représentent les risques de complications et de perte du greffon.

### **f. Greffe rénale et observance**

La transplantation rénale a quelques spécificités. Le traitement immunosuppresseur, qui correspond le plus souvent à deux ou trois médicaments à prendre deux fois par jour à heures fixes, permet d'éviter le rejet du greffon, dont le risque reste constant quelle que soit l'ancienneté de la greffe.

Si le traitement est diminué ou interrompu, la sanction peut être très rapide, de l'ordre de quelques jours ou quelques semaines.

Elle est aussi redoutable : le rejet aigu, s'il n'est pas traité immédiatement, endommage gravement et définitivement le rein greffé et peut conduire très vite à sa perte, ou diminuer de plusieurs années sa fonctionnalité.

Les problèmes de tolérance des traitements peuvent être à l'origine des phénomènes d'inobservance : pour les antirejets habituels, on peut évoquer les effets cosmétiques (hyperpilosité

---

<sup>4</sup> Aubert, O., Kamar, N., Vernerey, D., Viglietti, D., Martinez, F., Duong-Van-Huyen, J. P., ... & Rostaing, L. (2015). Long term outcomes of transplantation using kidneys from expanded criteria donors: prospective, population based cohort study.

et/ou pertes de cheveux), l'hypertrophie gingivale, la neurotoxicité (tremblements), les céphalées, les diarrhées, la dyspepsie, les vomissements...

Indépendamment de la survenue d'un rejet aigu, **l'irrégularité des prises** du traitement peut provoquer l'émergence d'anticorps spécifiques du donneur dirigés contre le greffon (DSA), dont la présence et les taux constituent un élément pronostic majeur du rejet chronique, première cause de perte de greffon.

On sait par ailleurs que la qualité de l'observance est corrélée au nombre de médicaments et au nombre de prises.

**Une étude française<sup>5</sup> publiée en 2013, portant sur 312 patients transplantés issus de huit centres différents a montré que, deux ans après la greffe :**

- 64% des patients prenaient au moins six molécules différentes chaque jour ;
- 40% des patients avaient 2 prises de médicaments par jour, 35% 3 prises et 20% 4 prises ;
- le nombre médian de comprimés était de **13 par jour** ;
- **34,6% des patients étaient non adhérents selon l'échelle de Morisky.**

---

<sup>5</sup> Couzi, 2013 #1046} Factors predictive of medication nonadherence after renal transplantation: a French observational study *Transplantation*;95(2):326-32.



### 3. Greffe et dialyse, deux traitements complémentaires mais non équivalents

Aujourd'hui, la dialyse et la greffe permettent de sauver et de prolonger de très nombreuses vies. Pour autant, la mortalité liée à l'insuffisance rénale terminale reste très élevée.

Selon le registre français qui regroupe tous les patients dialysés et greffés<sup>6</sup>, leur médiane de survie lorsqu'ils démarrent un traitement de suppléance en France est de cinq ans, toutes modalités (dialyse et greffe) et tous âges confondus. Leur probabilité de survie est de 83 % à 1 an, 64 % à 3 ans, 41 % à 7 ans et 36 % à 9 ans. L'âge influence très fortement la survie en dialyse. Ainsi, à un an, elle est de plus de 90 % chez les patients de moins de 65 ans. Chez les plus de 85 ans, elle n'est plus que de 15%. Certes, l'âge médian au stade de suppléance en France est élevé (71 ans au démarrage de la dialyse), mais l'impact sur l'espérance de vie est fort pour toutes les populations.

#### a. Espérance de vie

**La greffe améliore considérablement l'espérance de vie par rapport à la dialyse.** Par exemple, à 30 ans, une femme dialysée a une espérance de vie de 24 ans et peut donc espérer vivre jusqu'à environ 54 ans alors qu'une femme greffée peut espérer vivre encore 41 ans et donc atteindre l'âge de 71 ans. Dans la population générale au même âge, l'espérance de vie est de 55 ans, une femme de 30 ans peut espérer vivre jusqu'à 85 ans.

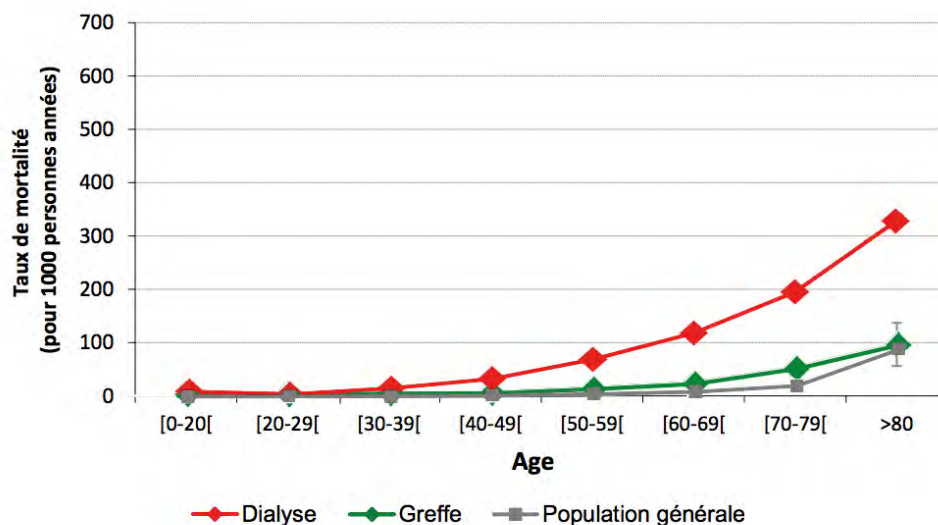


Figure 1. Mortalité en dialyse, en greffe et dans la population générale par tranches d'âge (Registre Rein)

#### b. Qualité de vie

**Au-delà de ses avantages en termes de survie, la greffe permet aussi une qualité de vie très supérieure à celle qu'on peut attendre en dialyse.** L'enquête QuaViRein<sup>7</sup>, réalisée en 2011 auprès de 1251 patients dialysés et de 1658 patients greffés, a montré que la qualité de vie chez les personnes greffées est proche de celle de la population générale. En revanche, la qualité de vie des personnes

<sup>6</sup> Rapport Rein 2013. [http://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/rapport\\_rein2013.pdf](http://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/rapport_rein2013.pdf)

<sup>7</sup> 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](http://www.invs.sante.fr/beh/2014/37-38/2014_37-38_4.html)

dialysées est nettement plus faible, avec des indices (douleur, vitalité, etc.) inférieurs de 5 à 50% à ceux des personnes greffées.

#### **c. Avoir une activité professionnelle lorsqu'on est dialysé-e ou greffé-e**

Comme c'est le cas pour la plupart des maladies chroniques, les personnes au stade de suppléance de l'insuffisance rénale ont souvent des difficultés d'accès et de maintien dans l'emploi. La greffe favorise d'avantage que la dialyse le maintien dans l'emploi.

Selon une étude française, parmi les patients en IRCT âgés de 25 à 65 ans :

- Environ **une personne greffée sur deux a un travail**, ce taux atteignant près de 60% pour celles qui ont reçu une greffe préemptive
- **Moins d'une personne dialysée sur cinq a un travail**
- **La proportion d'actifs diminue régulièrement à mesure que s'élève le nombre d'années passées en dialyse** : environ un sur deux au bout d'un an de dialyse, un tiers entre deux et cinq ans de dialyse, moins d'un sur dix entre cinq et huit ans de dialyse.

Dans la population générale, sur cette tranche d'âge, plus de huit personnes sur dix ont un travail.

#### **d. Impact sur les revenus**

Les ressources financières sont fréquemment diminuées par la maladie : 66 % des dialysés et 44 % des greffés perçoivent moins de 1 100 € par mois, tandis que le salaire médian en France s'élève à environ 1 600 euros.

#### **e. Les données épidémiologiques françaises : le registre REIN**

Fin 2014, près de 80 000 personnes étaient en traitement de suppléance en France

- 44 500 en dialyse (56 %)
- 35 000 (44 %) avec une greffe fonctionnelle

La répartition de ces pourcentages n'évolue pas depuis plusieurs années (**les objectifs fixés par les pouvoirs publics sont que les patients greffés soient « majoritaires » en 2018**).

3 241 patients ont été greffés au cours de l'année.

Parmi eux, 518 (16%) ont reçu le rein d'un donneur vivant.

#### **En bref :**

- 1. Lorsqu'elle est possible, la greffe est le meilleur traitement de l'IRCT, à la fois en termes de qualité de vie mais aussi d'espérance de vie.**
- 2. Les patients vivent la greffe comme une chance, d'autant plus qu'ils l'ont souvent attendue longtemps. Ils témoignent très majoritairement de leurs craintes du retour en dialyse, en particulier ceux, les plus nombreux, qui ont connu ce traitement avant leur transplantation.**
- 3. L'allongement de la survie des greffons est un enjeu majeur pour les patients puisqu'il permet de retarder le retour en dialyse, voire d'envisager une nouvelle greffe de manière préemptive.**

## Histoire, progrès et limites des médicaments de la greffe rénale [1960-2000]

Jusqu'au début des années 1980, en dehors des rares situations où le donneur était un vrai jumeau, on avait recours à des traitements immunosuppresseurs très lourds, comme l'irradiation totale du receveur au moment de la greffe, qui détruisait son système immunitaire. Les conséquences étaient dramatiques, avec une mortalité considérable durant les premières semaines et mois post-greffe, de l'ordre de 60 à 70 %. D'autres traitements sont apparus peu à peu mais leur efficacité n'était pas optimale, les taux d'échecs de greffe restaient élevés. Puis, en 1983, l'arrivée de la ciclosporine a modifié le pronostic des transplantations rénales.

**Depuis la fin des années 1990, 4 classes de médicaments s'utilisent en combinaison** (le plus souvent 2 ou 3) :

- La **corticothérapie** (prednisone et prednisolone) [début des années 60]
- Les **inhibiteurs de la calcineurine ou ICN** (ciclosporine et tacrolimus) [respectivement années 80 et 90]
- Les **inhibiteurs de la synthèse des purines** (azathioprine, mycophénolate sodium ou mofétil) [années 60 pour l'AZA et fin des années 90 pour le mycophénolate]
- Enfin, les **inhibiteurs de m-TOR** [début 2000]

Ces médicaments sont donc peu nombreux et anciens en comparaison à d'autres classes thérapeutiques (chimiothérapies, vaccins...).

**Ils permettent d'assurer correctement la prévention du rejet aigu.** Sa fréquence de survenue, proche de 50 % dans les années 70, est tombée à 30 % dans les années 80, pour atteindre environ 10 % (parfois moins) depuis la dernière décennie. Le pronostic est ainsi amélioré et les très fortes doses de corticoïdes, dont les effets indésirables sont si redoutés par les patients, peuvent souvent être évitées.

Malheureusement, dès lors qu'il existe un risque significatif de **rejet humoral (RH)** (présence de DSA - anticorps dirigé contre le donneur - soit en prégreffe, soit le jour de la greffe, ou qui apparaissent après la greffe), l'efficacité de ces médicaments est plus limitée : le risque de rejet humoral aigu et/ou chronique tardif dépasse encore 30 %. Le traitement en est alors très difficile et limité.

**Dans sa forme aigue ou chronique, le RH altère de plusieurs années la survie des greffons.**

### 1. Le traitement de référence : combinaison tacrolimus – mycophénolate

Actuellement utilisée chez 70 à 80 % des greffés en France, cette association puissante a plusieurs inconvénients :

- **un risque infectieux qui reste important** : une fréquence élevée de deux maladies virales sévères : les néphrites du greffon à BK virus et les diarrhées à Norovirus. Elles sont difficiles à traiter et laissent des séquelles générales et rénales. Le BK virus est à l'origine de la perte de 2 à 5 % des greffons.

- **un risque métabolique, néphrotoxique et cardiovasculaire** : le tacrolimus est néphrotoxique (même si il l'est un peu moins que la ciclosporine), vasoconstricteur et il peut provoquer une hypertension artérielle.
- **Le tacrolimus est très inducteur de diabète sucré (plus que la ciclosporine)**. Associé à la corticothérapie, il en potentialise les effets d'intolérance au glucose. **A terme, 20 % des greffés rénaux sous tacrolimus vont devenir diabétiques à cause du traitement.**  
Dans certaines populations à risque (obésité et/ou antillais et/ou afro-européen et/ou infection par le HCV et/ou prédisposition familiale ou génétique), cette fréquence peut dépasser 50 %. Pour les patients, le diabète post-greffe représente une maladie supplémentaire avec un impact sur la qualité et l'espérance de vie : plusieurs études larges montrent qu'il augmente la mortalité de 50% environ.

**Alors que le recours à des greffons à critères étendus se généralise** (plus de 50 à 60 % des greffes dans certaines équipes), ces complications liées au traitement accélèrent le vieillissement tissulaire de ces greffons et ont un impact fort sur leur survie.

## 2. Le cas des inhibiteurs de m-TOR

Assez récents et moins néphrotoxiques que les ICN, leur utilisation est limitée par une efficacité anti-rejet plus faible (émergence de DSA, plus grande fréquence de rejets cellulaires et humoraux).

Leur profil de tolérance est assez mauvais, avec de nombreux effets secondaires : anémie, anomalies des lipides, fatigue, pneumopathie médicamenteuse, œdèmes segmentaires, lymphocèles, etc.

De plus, une méta analyse publiée en novembre 2014<sup>8</sup> a montré que le sirolimus après greffe rénale pourrait être associé à une augmentation du risque de décès.

Pour ces raisons, leur place a progressivement été restreinte aux patients ayant un risque de rechute de cancer, de la peau en particulier. Ils ne concernent pas plus de 10 % des patients greffés.

## 3. Le profil de l'antirejet idéal

Compte tenu des limites des traitements actuels, il existe un besoin important d'un nouveau médicament qui :

- Serait **efficace en prévention du rejet humoral et cellulaire**
- Serait **neutre sur le plan métabolique** (lipides, sucres...), **hémodynamique** (HTA et vasoconstriction rénale) et **dépourvu de néphrotoxicité**.
- Provoquerait moins **d'infections virales** handicapantes (BK, norovirus, CMV invasif...)
- Serait moins **carcinogène** (c'est le cas des inhibiteurs de m-TOR)
- **Au total, il permettrait (seul ou en association) d'allonger significativement la survie des greffons, sans altérer la qualité de vie des patients (voire en l'améliorant)**

---

<sup>8</sup>Knoll GA et coll. : Effect of sirolimus on malignancy and survival after kidney transplantation: systematic review and meta-analysis of individual patient data. *BMJ* 2014; 349: g6679

## Caractéristiques du belatacept

### 1. Ce que montrent les données disponibles

Le belatacept fait partie des trop rares médicaments qui permettent aux patients transplantés rénaux de vivre sans rejeter leur rein greffé, d'échapper à la dialyse, à ses contraintes et à ses surcoûts.

Il a montré, notamment au cours des études Benefit<sup>9</sup> et Benefit-Ext<sup>10</sup> des avantages importants par rapport à la ciclosporine.

**Avec sept ans de recul**, en comparaison avec la ciclosporine, le belatacept :

- **Réduit, pour la première fois depuis 30 ans, la mortalité et la perte des reins transplantés. Il est associé à une diminution du risque de décès ou de perte du greffon rénal de 43% ;**
- **Permet une amélioration statistiquement significative de plus de 30% de la fonction des reins greffés, quelle que soit leur qualité initiale, reins optimaux ou à critères étendus (fonction rénale 78 ml/min/1.73m<sup>2</sup> sous belatacept contre 51 ml/min/1.73m<sup>2</sup> sous ciclosporine pour les reins optimaux) ;**
- Est associé à une **diminution significative de l'incidence des anticorps anti-HLA spécifiques du donneur (DSA)**, dont l'apparition et le titre constituent un **élément pronostic majeur du rejet chronique**, première cause de perte de greffon ;
- Confirme une **meilleure tolérance**, moins d'effets indésirables et l'absence de survenue de problèmes de tolérance sur le long terme ;
- Réduit **sensiblement les complications cardiovasculaires et métaboliques<sup>11</sup>** (diabète, dyslipidémie...) associées aux autres antirejets, ce qui limite les hospitalisations et améliore singulièrement le pronostic mais aussi la qualité de vie des patients concernés. **Ces complications cardiovasculaires sont aujourd'hui la première cause de mortalité après transplantation rénale.**
- **N'est pas toxique pour le rein**, la néphrotoxicité étant un des principaux effets indésirables des ICN. Cette absence de toxicité rénale explique probablement en grande partie la meilleure fonction rénale observée.

**Pour les patients greffés, ces différences avec les traitements de référence ont un impact considérable.**

---

<sup>9</sup> Vincenti F, Rostaing L, Grinyo J, et al. Belatacept and long-term outcomes in kidney transplantation. *N Engl J Med* 2016;374:333-343

<sup>10</sup> Durrbach, A., Pestana, J. M., Florman, S., del Carmen Rial, M., Rostaing, L., Kuypers, D., ... & Munier, S. (2016). Long-Term Outcomes in Belatacept-Treated vs. Cyclosporine-Treated Recipients of Extended Criteria Donor Kidneys: Final Results from BENEFIT-EXT, a Phase III Randomized Study. *American Journal of Transplantation*.

<sup>11</sup> Belatacept-based regimens are associated with improved cardiovascular and metabolic risk factors compared with cyclosporine in kidney transplant recipients (BENEFIT and BENEFIT-EXT studies). Vanrenterghem Y, Bresnahan B, Campistol J, Durrbach A, Grinyo J, Neumayer HH, Lang P, Larsen CP, Mancilla-Urrea E, Pestana JM, Block A, Duan T, Glicklich A, Gujrathi S, Vincenti F. *Transplantation*. 2011 May 15;91(9):976-8a

#### a. Un greffon qui fonctionne mieux

Dans l'étude Benefit, pour les greffons optimaux, à 7 ans, la fonction rénale moyenne des patients sous ciclosporine était de 51 ml/min/1.73m<sup>2</sup> (insuffisance rénale de stade 3, modérée) contre 78 ml/min/1.73m<sup>2</sup> 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 rein unique, la préservation d'un capital néphronique important, ce qui constitue un atout majeur pour l'avenir des patients.

#### b. 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**<sup>12</sup> (pour rappel, la médiane de survie actuelle des reins provenant de donneurs décédés est approximativement de 14 ans en France<sup>13</sup>).

**Et deux ans de greffe en plus, c'est deux ans de dialyse en moins : ce n'est pas rien !**

Ainsi, sur cette période de prolongation de l'espérance de survie du greffon, ce n'est pas aux autres antirejets que le belatacept devrait être comparé... mais à la thérapeutique alternative qu'est la dialyse.

#### c. 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'exams, moins de risques d'hospitalisation**, etc.

#### d. 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.**

Une étude Cochrane<sup>14</sup> 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...).

**En bref : 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 patient, mais aussi leur qualité de vie et le fardeau global lié au traitement.**

<sup>12</sup> 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.

<sup>13</sup> Agence de la biomédecine

<sup>14</sup> 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

## 2. Eléments de discussion

### a. Un déficit de données comparant le belatacept au tacrolimus

- **Le choix du comparateur, la ciclosporine**, dans les études Benefit et Benefit-ext, constitue une faiblesse. La ciclosporine, qui était la molécule de référence demandée par la FDA lors du démarrage de l'étude, est désormais remplacée comme « gold standard » par le tacrolimus ;
- **Les données disponibles comparant belatacept à tacrolimus** sont peu nombreuses ou trop récentes pour que les différences, en termes de fonction rénale notamment, soient marquantes, même si l'amélioration de la fonction rénale et l'absence de diabète sont retrouvées dans une étude récente, avec un recul d'un an<sup>15</sup>... L'évolution de la fonction rénale après transplantation est lente, ce qui nécessite des études longues. A ce titre, l'antériorité de sept ans pour l'étude Benefit est à noter ;

**En bref : la toxicité rénale du tacrolimus étant un peu inférieure à celle de la ciclosporine, il est probable que s'il avait été utilisé comme comparateur, les écarts de fonction du greffon à sept ans seraient moindres, mais existeraient néanmoins.**

### b. Une augmentation de l'incidence du rejet aigu

- **L'augmentation de l'incidence du rejet aigu durant les premiers mois post-greffe conduit les équipes de greffe à adapter leurs stratégies.** Ainsi, elles prescrivent désormais fréquemment un autre antirejet (en l'occurrence, le tacrolimus) au début de la greffe, puis un switch est réalisé vers le belatacept lorsque la période « à risque », de l'ordre de 3 à 12 mois, est passée<sup>16</sup> ;
- De plus, il est intéressant de noter que les patients ayant eu un rejet aigu sous belatacept traité ont des fonctions rénales à distance de la greffe qui restent supérieures à celles des patients sous ciclosporine n'ayant pas eu de rejet (les rejets sous belatacept semblent régulièrement corticosensibles).

### c. Une meilleure prévention du rejet humoral chronique ?

- On sait désormais que **les pertes de greffons sont essentiellement liées à des lésions immunologiques, de type rejet humoral chronique, bien plus qu'à la toxicité rénale** des médicaments. Ces rejets sont fortement corrélés à l'apparition des DSA<sup>17</sup>, qui constitue un élément causal et pronostic majeur.
- Les traitements actuels, notamment les ICN, préviennent mal la survenue de ces rejets chroniques qui, à ce jour, représentent un peu plus de 50 % des causes de perte du greffon.

**En bref : le rôle démontré du belatacept dans la limitation de l'apparition des DSA permet d'espérer une meilleure prévention du rejet humoral chronique.**

---

<sup>15</sup> Wen, X., Casey, M. J., Santos, A. H., Hartzema, A., & Womer, K. L. (2016). Comparison of Utilization and Clinical Outcomes for Belatacept- and Tacrolimus-Based Immunosuppression in Renal Transplant Recipients. *American Journal of Transplantation*.

<sup>16</sup> Wen, X., Casey, M. J., Santos, A. H., Hartzema, A., & Womer, K. L. (2016). Comparison of Utilization and Clinical Outcomes for Belatacept- and Tacrolimus-Based Immunosuppression in Renal Transplant Recipients. *American Journal of Transplantation*.

<sup>17</sup> Loupy, A., Lefaucheur, C., Vernerey, D., Prugger, C., van Huyen, J. P. D., Mooney, N., ... & Anglicheau, D. (2013). Complement-binding anti-HLA antibodies and kidney-allograft survival. *New England Journal of Medicine*, 369(13), 1215-1226.

### 3. Impact du mode d'administration

Le belatacept, comme les autres antirejets, doit être pris au long cours, durant toute la durée de survie du greffon. Contrairement aux autres antirejets, qui se présentent sous la forme de comprimés à intervalle de 12 à 24 heures, il présente la spécificité d'être administrable par voie veineuse, à raison d'une perfusion mensuelle, en hôpital de jour. La durée de la perfusion est habituellement inférieure à une heure.

#### **Ce mode d'administration présente un certain nombre d'inconvénients :**

- Certains patients n'accepteront pas la contrainte d'un passage par mois à l'hôpital (le rythme habituel du suivi à distance de la greffe, si tout va bien, est de l'ordre de 3 ou 4 bilans biologiques / consultations par an) ;
- Pour les patients qui travaillent, malgré la courte durée de la perfusion, l'administration peut poser des problèmes d'organisation ;
- Pour les patients qui résident loin du centre de greffe la question de la distance se posera (possibilité d'administration dans d'autres hôpitaux de proximité ?) ;
- L'administration du belatacept nécessitera que les équipes s'organisent pour accueillir les patients en HDJ dans des conditions adaptées, en limitant les temps d'attente, etc.

#### **Mais des avantages importants sont aussi à souligner :**

- Ce mode d'administration **diminue le nombre de comprimés à prendre chaque jour**, ce qui constitue un levier démontré **d'amélioration de l'observance** ;
- Il permet d'éviter l'impact bien connu de **l'irrégularité fréquente des prises des ICN** (comprimés à prendre toutes les 12 ou 24 heures), dont on sait qu'elle est la **première cause d'apparition des DSA** ;
- Selon notre expérience et les retours obtenus des patients sous belatacept, **l'administration du médicament n'est pas vécue comme une contrainte**, mais plutôt comme un atout qui permet **d'alléger le poids global du traitement médicamenteux**. Les passages par l'hôpital une fois par mois sont ressentis de manière positive et organisés pour impacter le moins possible les activités (sur l'heure du déjeuner par exemple pour les patients qui travaillent) ;
- Le contact récurrent avec l'hôpital peut être rassurant pour certains patients, voire constituer un **élément de motivation** ;
- Les HDJ peuvent permettre de **réaliser une partie du suivi sans nécessiter d'autres passages par l'hôpital** (bilans biologiques, consultations, autres examens...).

On peut espérer que, dans un avenir proche, ces perfusions puissent être espacées (par exemple une fois tous les deux mois) et qu'une voie d'administration sous-cutanée puisse être développée.



#### 4. Populations cibles et pertes de chance

Le belatacept ne concerne pas tous les patients transplantés. Il n'est par exemple pas adapté à ceux qui sont immunisés contre le système HLA et il est contre-indiqué lorsque la sérologie du virus d'Epstein Barr est négative avant la greffe car dans cette situation, le risque de survenue d'un lymphome est un peu plus important.

**Selon les estimations de la Haute Autorité de Santé, 2700 patients en France environ pourraient relever de ce médicament. Les estimations des rares équipes de greffe rénale en France ayant une expérience du belatacept indiquent que 20 à 50 % des nouveaux greffés pourraient bénéficier de ce médicament et que 20 % environ des patients déjà greffés pourraient être convertis au belatacept pour des raisons métaboliques ou de tolérance rénale des ICN.**

**Au moins 8000 patients et probablement d'avantage pourraient donc être concernés.**

Les **pertes de chances liées au non accès au belatacept** sont sans doute plus importantes pour certaines catégories de patients, par exemple :

- Ceux **dont la fonction du greffon diminue de manière importante**, pour des raisons liées à la néphrotoxicité des ICN. Dans l'expérience actuelle des équipes françaises, leur remplacement par le belatacept<sup>18</sup> 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...**
- Enfin, pour des **patients jeunes**, 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.**

**En bref : le défaut d'accès au belatacept entraîne des pertes de chances particulièrement importantes pour certaines catégories de patients.**

---

<sup>18</sup> *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.*

## 5. Intérêt de santé publique

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 GTNDO8.

**Le rejet est 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<sup>19</sup>.

- **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)<sup>20</sup>.
- La comparaison de la qualité de vie<sup>21</sup> 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.

---

<sup>19</sup> Agence de la biomédecine

<sup>20</sup> 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.

<sup>21</sup> 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](http://www.invs.sante.fr/beh/2014/37-38/2014_37-38_4.html)

## Contexte administratif et économique

### 1. Les coûts et le financement

#### a. Les coûts de l'insuffisance rénale terminale en France

La prise en charge de l'IRCT est financée à 100% par l'Assurance Maladie.

Une année d'Hémodialyse coûte environ 89 k€ (51% des patients) et une année de dialyse péritonéale 64 k€ / an (4% des patients)<sup>5</sup>. Quant à la transplantation, elle coûte 86 k€ l'année de la greffe, puis seulement 20 k€ les années suivantes. Le traitement de l'ensemble des patients IRCT coûte environ 4 Md€ / an à l'Assurance Maladie, 82 % de ce montant étant consacré à la dialyse (55% des patients) et seulement 18 % à la greffe de rein (45% des patients).

#### a. Allonger la survie des greffons, un objectif de santé publique ayant un impact majeur en termes d'économie de la santé

Allonger la survie des greffons est une stratégie efficace au plan médico-économique.

En effet, si l'on fait l'hypothèse que le surcoût annuel lié au belatacept s'élèverait à environ 3 000 € par patient, sachant que les coûts actuels d'une année de traitement par dialyse (environ 80 000 €) et par greffe (80 000 € la 1<sup>e</sup> année, puis 20 000 €) sont connus<sup>22</sup>, un calcul rapide permet d'estimer le coût individuel de la prise en charge sur 15 ans à 500 000 € sans le belatacept (dont deux années de dialyse) et à 428 000 € avec le belatacept, **soit une économie de plus 70 000 € par patient**, le tout pour une **qualité des soins améliorée**.

La HAS a publié fin 2014 une évaluation des stratégies de prise en charge de l'insuffisance rénale terminale<sup>23</sup> 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** (voir chapitre suivant). Les recommandations sont claires : il faut développer la greffe, ce qui passe notamment par l'augmentation de la survie des reins greffés.

**A retenir : l'accès au belatacept et l'amélioration attendue de la survie des greffons entraîneraient, en plus de l'amélioration de la qualité des soins et de la vie des patients, des économies de santé substantielles.**

**Toute technique ou solution, médicamenteuse ou non, permettant d'améliorer la survie des greffons et donc retarder le recours à la dialyse, beaucoup plus onéreuse et moins efficace, doit être privilégiée.**

---

<sup>22</sup> Coût de la prise en charge de l'IRCT en France en 2007 et impact potentiel d'une augmentation du recours à la dialyse péritonéale et à la greffe. Blotière P.O., Tuppin P., Weill A., Ricordeau P., Allemand H Caisse Nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés

<sup>23</sup> 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](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)

## 2. Historique de l'accès au belatacept en France

- Juin 2011 : obtention de l'**AMM** ;
- Novembre 2011 : Commission de la Transparence, **ASMR IV** (amélioration mineure) dans la population recevant des reins à critères standards / **ASMR V** (absence de progrès) dans les autres populations ;
- **Refus d'inscription sur la liste en sus**, confirmé en juillet 2012 après un recours gracieux du laboratoire ;
- **Baisse du prix** de -20% en octobre 2013 ;
- Décembre 2013 : **lettre ouverte Renaloo et la FNAIR** à la Ministre de la santé (voir annexes). La Ministre demande une **réévaluation de l'ASMR** ;
- Début 2014 : dépôt d'un dossier de réévaluation à la Commission de la Transparence avec les données à 5 ans. **L'écart de fonction rénale est d'environ 20%** par rapport à la ciclosporine, + pas d'effets secondaires métaboliques ;
- Juillet 2014 : maintien de l'**ASMR IV** ;
- Septembre 2014 : courrier Renaloo / FNAIR à la Ministre de la santé, resté sans réponse (voir annexes) ;
- Septembre 2014 : courrier Renaloo / FNAIR à BMS. **Le laboratoire s'engage à diminuer le prix** si la négociation est entamée avec le CEPS (voir annexes) ;
- Octobre 2014 : Le conseil d'hospitalisation recommande de ne pas inscrire belatacept sur la liste en sus ;
- Mai 2015 : Présentation à l'American Transplant Congress des résultats à 7 ans. **L'amélioration de la fonction rénale est supérieure à 30%** et le risque global de décès / perte du greffon **diminué de 43%** par rapport à la ciclosporine ;
- Janvier 2016 : publication de ces résultats dans le NEJM ;
- Janvier 2016 : **lettre ouverte de Renaloo et la Société francophone de transplantation à la Ministre de la Santé** (voir annexes). La Ministre indique qu'elle demande un réexamen rapide du médicament par la Commission de la Transparence.

**En bref : à ce jour, l'inscription sur la liste en sus du belatacept a été refusée à deux reprises.**

## 3. Conséquences de la non inscription sur la liste en sus sur l'accès au médicament

**Bien qu'il soit agréé à usage des collectivités, ce qui lui permet d'être acheté par les hôpitaux pour être délivré aux patients, le coût du belatacept doit être supporté par les tarifs des prestations d'hospitalisation (GHS).**

Actuellement, le GHS qui correspond à l'hôpital de jour pour l'administration du belatacept s'élève à environ 389 €, montant qui est effectivement remboursé aux établissements et qui doit couvrir l'ensemble des prestations liées à l'HDJ (lit, IDE, examens, consultation, autres traitements, etc.).

Selon les règles de gestion hospitalière, **30% de ce montant au maximum peuvent être consacrés au coût du médicament**, soit environ 130 €. **Actuellement, une dose mensuelle de belatacept pour un patient est facturée environ 800 €** par le laboratoire aux hôpitaux. Ce montant est donc très supérieur au GHS. **La plupart des hôpitaux refusent donc de financer le médicament, dont la plus grande partie du coût serait imputée sur leurs fonds propres, ce qui en interdit la prescription.**

**Dans les conditions actuelles, le belatacept est rendu inaccessible à la plupart des patients greffés.**

#### **a. Le belatacept est-il trop cher ?**

Compte tenu des caractéristiques du belatacept, nous avons compris qu'il serait souhaitable que son coût soit « légèrement supérieur » à celui du tacrolimus.

Nous avons vérifié les prix publics de cette molécule, qui s'administre par comprimés, 1 ou 2 fois par jour et existe sous différentes formes.

Les prix suivants correspondent à 28 jours de traitement, aux dosages minimum et maximum recommandés :

- adoport Sandoz 567,66 € à 860,14 €
- advagraf astellas 707,48 / 1061,21 €
- envarsus Chiesi 28j : 721,62 €
- prograf : 693,37 / 1050,60 €
- tacrolimus EG labo : 513,14 / 775,25 €

Le coût moyen mensuel du tacrolimus est donc de 766 € environ. Il est donc proche de celui auquel est commercialisé le betacept actuellement (autour de 800 € / mois). Il convient d'ajouter à ce tarif le surcoût lié à l'administration du produit en hôpital de jour, mais aussi de prendre en compte les engagements du laboratoire de le diminuer (voir annexe).

**Cette diminution du prix est nécessaire et doit être obtenue.**

Elle est supposée intervenir lors de l'examen du médicament par le CEPS, qui est conditionné par l'obtention de l'inscription sur la liste en sus. En l'état actuel des choses, elle n'a donc pas pu avoir lieu.

#### **b. Le risque d'un désengagement du laboratoire**

Environ 3500 greffes de rein sont réalisées chaque année. Compte tenu du niveau de prix du produit, du nombre limité de patients concernés et de la rentabilité qui peut en être espérée, il ne s'agit clairement pas d'une priorité du laboratoire. Une des craintes des patients est qu'il décide de se désengager du marché français, ce qui signerait un défaut définitif d'accès.

#### **c. L'inadaptation des règles administratives**

**Si le belatacept était un médicament par voie orale, ne nécessitant pas une inscription sur la liste en sus préalablement à son examen par le CEPS, la négociation de prix aurait depuis longtemps eu lieu, malgré son ASMR IV et il serait d'ores et déjà accessible aux patients...**

**La voie d'administration du produit constitue donc le principal frein à son remboursement !**

#### **4. Inégalités d'accès aux soins**

##### **a. Inégalités d'accès sur le territoire**

A l'heure actuelle, quelques rares hôpitaux acceptent de prendre en charge le belatacept, pour un nombre restreint de patients, ce qui implique un rationnement par les équipes.

**A notre connaissance, environ 450 patients en France seulement reçoivent actuellement le belatacept. Plus de la moitié de ces patients se trouvent en Ile de France, alors qu'il n'y en a aucun en région PACA et un très petit nombre (quelques unités) en Rhône Alpes.**

**Nous sommes donc face à une situation d'inégalité majeure dans l'accès à ce traitement.**

De plus, les **critères pris en compte par les équipes pour définir quels patients bénéficieront du médicament** ne font pas l'objet d'un consensus, dépendent du degré de rationnement décidé par chaque établissement et sont extrêmement variables. Certaines privilégient par exemple les patients ayant des greffons « en fin de vie » pour tenter de les prolonger le plus possible ; d'autres choisissent des patients jeunes ayant reçu un rein de donneur vivant pour optimiser la survie du greffon au long cours ; d'autres encore utilisent ce médicament pour des patients ayant un fort risque de non observance...

**Cette variabilité des stratégies thérapeutiques soulève des questions éthiques qui viennent se surajouter à celles posées par les inégalités entre les établissements qui donnent accès au belatacept et les autres.**

##### **b. Inégalité d'accès par rapport à d'autres pays**

Le belatacept est pris en charge - et donc accessible aux patients transplantés - dans de nombreux pays, notamment **l'Allemagne, la Suède, la Norvège, la Suisse, l'Autriche, l'Irlande, la Finlande, le Danemark et les Etats-Unis.**

**En bref : la non inscription sur la liste en sus du belatacept entraîne des défauts et des inégalités majeures d'accès à ce traitement, sur le territoire et en comparaison avec d'autres pays européens.**

## Conclusion

Malgré près de soixante ans d'histoire, **l'arsenal thérapeutique en transplantation rénale reste limité** : quatre grandes classes de médicaments immunosuppresseurs d'entretien, une douzaine de molécules au total.

**Une seule association**, celle du tacrolimus et du mycophénolate, est désormais prescrite à **75 à 80% des greffés. Aucune vraie nouveauté n'est intervenue depuis deux décennies.**

Si les ICN ont bouleversé les greffes de foie et de cœur, leur impact sur la survie des greffes de rein a été moindre, en raison de leur néphrotoxicité. Leur efficacité dans la prévention des rejets humoraux a des limites désormais bien établies. Leur effets secondaires et complications sont nombreux et impactent négativement la survie et la qualité de vie des patients.

**Dans ce paysage où l'innovation fait défaut, où les améliorations sont lentes et incrémentielles, et face aux limites et aux insuffisances des immunosuppresseurs actuels, l'intérêt du belatacept pour les patients ne doit pas être minimisé.**

- Il est efficace dans la **prévention du rejet**, neutre pour la fonction rénale, bien toléré, réduit sensiblement les complications cardiovasculaires et métaboliques, allège l'ordonnance des patients de 2 à 5 médicaments (anti HTA, hypocholestérolémiants, antidiabétiques...).
- Il permet la moindre émergence des DSA et constitue probablement un **outil important pour la prévention du rejet chronique humoral**, principale cause actuelle de perte des greffons.
- Sa **voie d'administration** représente une diversification et peut avoir des avantages importants en termes d'observance.
- **Il permet surtout aux patients d'espérer une greffe qui fonctionne mieux et plus longtemps, de retarder le retour en dialyse ou le recours à une nouvelle greffe, de réduire le fardeau lié au traitement et d'améliorer la qualité de vie.**

**Au plan de la santé publique**, les spécificités du belatacept lui permettent de contribuer aux objectifs d'allongement de la survie des greffons, de développement de la greffe et de lutte contre la pénurie d'organes.

**Son intérêt médico-économique**, compte tenu de la **différence de coût entre la dialyse et la greffe** et des économies de santé générées par l'allongement de la survie des greffons, ne fait pas de doute.

**Son accès est aussi un enjeu humain et éthique.** L'expérience des rares équipes qui l'utilisent montre qu'elles sont confrontées régulièrement à des situations cliniques qui rendent logiques et préférables le choix du belatacept sur un autre immunosuppresseur, alors qu'elles pourraient rester des impasses s'il n'était pas disponible. L'impossibilité d'accès au belatacept est d'ores et déjà à **l'origine de pertes de chances**, en particulier pour certaines catégories de patients. La situation actuelle, où seuls quelques hôpitaux permettent un accès rationné au traitement, conduit à l'existence **d'inégalités majeures d'accès aux soins.**

**Pour toutes ces raisons, l'association Renaloo souhaite que le belatacept puisse être rendu accessible à tous les patients qui en ont besoin.**

**Pour cela, il doit être remboursé aux hôpitaux qui l'administreront, ce qui nécessite son inscription sur la liste en sus. Cette inscription est désormais conditionnée par l'attribution d'une ASMR de niveau III par la Commission de la Transparence.**

## Accès au belatacept : le rôle de la Commission de la Transparence renforcé par le décret du 25 mars 2016

Le décret paru le 25 mars 2016 au JO cherche à clarifier les règles d'inscription sur la liste en sus des médicaments.

**Désormais, les seules possibilités d'inscription de médicaments d'ASMR IV concernent des produits présentant un intérêt de santé publique ET n'ayant pas de comparateur pertinent, ou ayant des comparateurs déjà inscrits sur la liste en sus.**

Ce texte exclut toute voie dérogatoire, notamment les décisions ministérielles d'inscription qui pouvaient jusque-là ne pas suivre les recommandations du Conseil de l'Hospitalisation (comme cela s'est produit ces dernières années pour des médicaments comme l'αglucosidase (ASMR IV) ou l'aflibercept (ASMR V)).

**Ainsi, le niveau d'ASMR sera désormais, sauf exception, le critère unique d'inscription sur la liste en sus, une ASMR de niveau IV ou V excluant presque systématiquement toute possibilité d'inscription.**

Dans la mesure où la commission de transparence établit à la fois le niveau d'ASMR et l'intérêt de santé publique, elle est désormais placée en situation d'être en réalité l'unique décisionnaire de l'accès des patients au médicament dont la prise en charge dépend de l'inscription sur la liste en sus.

En l'état actuel des choses, la réévaluation du niveau d'ASMR du belatacept par la Commission de la Transparence équivaut à une décision d'inscription ou de non inscription sur la liste en sus.

**En rendant son avis, la Commission va directement arbitrer sur l'accès des patients à ce médicament, alors que son expertise est théoriquement limitée à l'estimation de l'ASMR sur la base d'une expertise clinique, qui ne devrait pas avoir à considérer les conséquences en aval de sa décision.**

**Ainsi, la question n'est pas tant de justifier un ASMR III ou IV, mais bien de statuer sur l'accès qui sera offert ou refusé à un médicament qui offre une alternative au tacrolimus, permet de diversifier la voie d'administration, et ce pour un coût similaire.**



# Annexes

Madame Marisol Touraine  
Ministre des Affaires sociales et de la Santé  
Ministère des Affaires sociales et de la Santé  
14 avenue Duquesne  
75350 Paris 07 SP

Paris, le 3 décembre 2013,

**Lettre ouverte à Madame Marisol Touraine  
Ministre des Affaires sociales et de la Santé**

Madame la Ministre,

L'autorité que vous représentez refuse à ce jour d'inscrire le belatacept sur la liste des médicaments hospitaliers pris en charge directement par l'Assurance Maladie.

Ce refus a une conséquence très concrète : **les patients se voient aujourd'hui privés d'accès à cette réelle innovation thérapeutique, dont les avantages sont démontrés, alors que les traitements antirejets actuels n'ont pas connu d'évolution notable sur les trente dernières années et que leurs limites sont connues.**

Comment accepter cette situation, alors que de très nombreux pays, parmi lesquels l'Allemagne, la Suède, la Norvège, la Suisse, l'Autriche, l'Irlande, la Finlande, le Danemark ou les Etats-Unis **ont d'ores et déjà fait le choix de prendre en charge ce médicament ?**

Comme vous le savez, la transplantation rénale est le traitement le plus efficace de l'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT). Elle améliore très sensiblement la qualité et l'espérance de vie des patients par rapport à la dialyse. Elle est de surcroît beaucoup moins coûteuse pour le système de santé. Dans ce contexte, la **nécessité du développement du recours à la greffe de rein**, en tant que traitement de première intention de l'IRCT, a récemment été rappelée par les Etats Généraux du Rein. Outre l'amélioration de l'accès à la liste d'attente et aux greffons (lutte contre la pénurie), cet objectif passe aussi par **l'allongement de la survie des greffons rénaux.**

Le belatacept est un médicament efficace en prévention du rejet de greffe, qui a montré au cours des études de développement (phase III), avec un recul de cinq ans<sup>1</sup>, des avantages importants par rapport aux inhibiteurs de la calcineurine (ICN), molécules les plus communément utilisées (Tacrolimus et ciclosporine A) :

---

<sup>1</sup> Long-Term Belatacept Exposure Maintains Efficacy and Safety at 5 Years: Results From the Long-Term Extension of the BENEFIT Study. Rostaing L, Vincenti F, Grinyó J, Rice KM, Bresnahan B, Steinberg S, Gang S, Gaité LE, Moal MC, Mondragón-Ramirez GA, Kothari J, Pupim L, Larsen CP. Am J Transplant. 2013 Sep 18.

- Les ICN sont associés à des effets secondaires, notamment une toxicité rénale et des complications métaboliques (diabète, dyslipidémie...) qui s'associent à une hypertension artérielle, majorant sensiblement les maladies cardiovasculaires (première cause de mortalité chez les patients transplantés). **Le belatacept est neutre sur le plan métabolique et vasculaire et réduit donc très sensiblement la survenue de ces complications<sup>2</sup>**, améliorant singulièrement le pronostic mais aussi la qualité de vie des patients concernés.
- **Le belatacept permet une amélioration notable, de l'ordre de 15 à 30% de la fonction des reins greffés**, par rapport aux ICN. Les extrapolations montrent ainsi qu'il permettrait **un allongement de la survie des greffons rénaux d'environ deux ans<sup>3</sup>** (pour rappel, la médiane de survie actuelle des reins provenant de donneurs décédés est approximativement de 13 ans en France<sup>4</sup>).

Le belatacept ne concerne pas tous les patients transplantés. Il n'est par exemple pas adapté à ceux qui sont immunisés et contraindiqué lorsque la sérologie du virus d'Epstein Barr est négative avant la greffe. Mais, pour les personnes malades qui pourraient en bénéficier, l'intérêt individuel est considérable : outre la **diminution du risque de complications, gagner deux années avec un greffon fonctionnel, c'est éviter deux années de dialyse**, avec toutes les conséquences médicales et humaines que cela implique.

Allonger la fonction des greffons est également une stratégie très efficace au plan collectif :

- en termes de lutte contre la pénurie d'organes, à l'heure où **les patients en attente d'une re-transplantation représentent près de 25% de la Liste Nationale d'Attente, gérée par l'Agence de la biomédecine.**
- En termes médico-économiques également. En effet, si l'on considère que le surcoût annuel lié au belatacept s'élève à environ 3 000 € par patient, sachant que les coûts actuels d'une année de traitement par dialyse (environ 80 000 €) et par greffe (80 000 € la 1<sup>e</sup> année, puis 20 000 €) sont connus<sup>5</sup>, un calcul rapide permet d'estimer le coût individuel de la prise en charge sur 15 ans à 500 000 € sans le belatacept (dont deux années de dialyse) et à 428 000 € avec le belatacept, **soit une économie de plus 70 000 € par patient**, le tout pour une **qualité des soins améliorée.**

L'absence d'accès des patients au belatacept en France entraîne d'ores et déjà des **pertes de chances considérables**, qui sont encore plus criantes pour certaines catégories de personnes malades. On peut par exemple citer :

- Les **patients dont la fonction du greffon diminue de manière importante**, pour des raisons liées à la néphrotoxicité des ICN. Dans l'expérience actuelle des équipes françaises, leur remplacement par le belatacept<sup>6</sup> 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.
- 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 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...**

<sup>2</sup> Belatacept-based regimens are associated with improved cardiovascular and metabolic risk factors compared with cyclosporine in kidney transplant recipients (BENEFIT and BENEFIT-EXT studies). Vanrenterghem Y, Bresnahan B, Campistol J, Durrbach A, Grinyó J, Neumayer HH, Lang P, Larsen CP, Mancilla-Urrea E, Pestana JM, Block A, Duan T, Glicklich A, Gujrathi S, Vincenti F. *Transplantation*. 2011 May 15;91(9):976-83

<sup>3</sup> 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.

<sup>4</sup> Agence de la biomédecine

<sup>5</sup> Coût de la prise en charge de l'IRCT en France en 2007 et impact potentiel d'une augmentation du recours à la dialyse péritonéale et à la greffe. Blotière P.O., Tuppin P., Weill A., Ricordeau P., Allemand HCaisse Nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés

<sup>6</sup> 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.

Comment expliquer à ces patients que l'accès au médicament qui pourrait tout changer pour eux leur est interdit ?

Plus largement, à l'heure où institutions et associations se mobilisent collectivement pour mieux sensibiliser tous les français à l'importance du don d'organes, comment justifier que d'obscurs motifs budgétaires et une vision à court terme empêchent les receveurs de bénéficier des traitements les plus efficaces ?

Compte tenu de tous ces éléments, **nous vous demandons instamment de mettre fin à cette situation injuste et incompréhensible, en autorisant sans délai la prise en charge de ce traitement.**

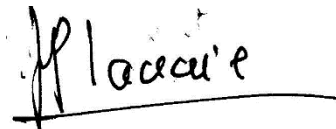
Confiants dans l'intérêt que vous porterez à notre requête, nous sommes à votre disposition pour échanger sur ce sujet avec vous et vos services lors d'une entrevue.

Nous vous prions d'agréer, Madame la Ministre, l'expression de notre plus haute considération.

Sylvie Mercier  
Présidente de Renaloo



Jean-Pierre Lacroix  
Président de la FNAIR  
*Fédération nationale d'aide aux insuffisants rénaux*



**Contacts :**

- Yvanie Caillé, Directrice de Renaloo  
[contact@renaloo.com](mailto:contact@renaloo.com) - Tél : 06 10 25 14 63  
Renaloo - 48, rue Eugène Oudiné - 75013 Paris  
[www.renaloo.com](http://www.renaloo.com)
- Laïla Loste, Directrice de la FNAIR  
[fnair.presidence@fnair.asso.fr](mailto:fnair.presidence@fnair.asso.fr) / [laila.loste@fnair.asso.fr](mailto:laila.loste@fnair.asso.fr) - Tél : 06 17 80 31 41  
FNAIR siège - 19, av du Bel Air - 75012 Paris  
[www.fnair.asso.fr](http://www.fnair.asso.fr)

*La Ministre*  
MPP/AB - A13.36097

*Paris, le 27 JAN. 2014*

Madame, Monsieur,

Par lettre ouverte du 3 décembre 2013, vous avez appelé mon attention sur les modalités de remboursement de la spécialité Nulojix® (belatacept).

A titre liminaire, je souhaite rappeler que ce produit est disponible dans les établissements de santé et bénéficie d'une prise en charge par l'assurance maladie du fait de son inscription sur la liste des spécialités pharmaceutiques agréées à l'usage des collectivités et divers services publics par arrêté du 29 décembre 2011 publié au Journal officiel le 4 janvier 2012.

Les patients peuvent donc avoir accès à ce médicament. En effet, dès lors qu'un médicament est agréé à usage des collectivités, il peut être fourni par les établissements de santé et le coût du traitement est supporté par les tarifs des prestations d'hospitalisation.

Concernant la décision de non inscription de la spécialité sur la liste des médicaments hospitaliers pris en charge directement par l'assurance maladie, vous faites référence à la liste mentionnée à l'article L.162-22-7 du code de la sécurité sociale, dite « liste en sus ». Or, lors de l'instruction du dossier du médicament Nulojix®, le Conseil de l'hospitalisation s'est appuyé sur la recommandation n° 2010-25 en date du 18 novembre 2010 relative à la liste des médicaments facturés en sus des prestations d'hospitalisation, qui détermine la méthodologie à mettre en œuvre en vue de recommander l'inscription et le refus d'inscription des médicaments sur la liste en sus.

Cette recommandation préconise de fonder la décision d'inscription ou de refus d'inscription à partir de critères précis, notamment l'usage attendu du médicament, le niveau de Service Médical Rendu (SMR) ou le niveau d'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR) appréciés par la commission de la transparence de la Haute Autorité de santé et l'application du principe d'égalité de traitement des produits comparables. Or, la Commission de la transparence a estimé dans son avis du 30 novembre 2011, que Nulojix® n'apporte qu'une ASMR mineure (IV) en comparaison à des alternatives thérapeutiques qui ne sont pas inscrites sur la liste en sus. En conséquence, la spécialité ne respectant pas les critères pour figurer sur la liste en sus, le Conseil de l'hospitalisation a recommandé aux ministres de ne pas l'inscrire sur la liste en sus.

Sylvie MERCIER  
Présidente de Renaloo  
48, rue Eugène Oudiné  
75013 PARIS

Jean-Pierre LACROIX  
Président de la FNAIR  
19, avenue du Bel Air  
75012 PARIS

C'est pourquoi il a été décidé de suivre la recommandation du Conseil de l'hospitalisation et de ne pas inscrire Nulojix® sur la liste en sus, tout en maintenant sa prise en charge dans les tarifs de prestations d'hospitalisation.

Il convient toutefois de souligner que, dans son avis du 30 novembre 2011, la commission de la transparence a souhaité pouvoir réexaminer ce dossier dès que possible. De nouvelles données portant sur l'efficacité et la tolérance du médicament devraient être déposées par le laboratoire dans les prochaines semaines auprès du secrétariat de la commission de la transparence, conduisant à une réévaluation du dossier au début de l'année 2014. A la suite de cette réévaluation, l'opportunité d'inscrire la spécialité sur la liste en sus pourra être réexaminée.

Je vous prie d'agréer, Madame, Monsieur, l'expression de ma sincère considération.

*Bien à vous,*

*Marisol*

Marisol TOURAINE

Madame Marisol Touraine  
Ministre des Affaires sociales et de la Santé  
Ministère des Affaires sociales et de la Santé  
14 avenue Duquesne  
75350 Paris 07 SP

Paris, le 30 septembre 2014,

Madame la Ministre,

Nous vous avons adressé en décembre dernier une lettre ouverte (cf. ci-joint), afin de demander l'accès des patients transplantés du rein au belatacept, médicament efficace en prévention du rejet de greffe.

Ce médicament doit être pris au long cours, durant toute la durée de survie du greffon. Contrairement aux autres antirejets, il présente la spécificité d'être administrable par voie veineuse, à raison d'une perfusion mensuelle, en hôpital de jour.

Il a montré au cours des essais cliniques, avec un recul de cinq ans, une meilleure tolérance par rapport aux inhibiteurs de la calcineurine (ICN), molécules les plus communément utilisées (Tacrolimus et ciclosporine A). Le belatacept apparaît d'une part neutre sur le plan métabolique et vasculaire, avec une réduction sensible des complications cardiovasculaires (première cause de mortalité chez les patients transplantés) et d'autre part, au contraire des ICN, il n'est pas néphrotoxique et permet une amélioration notable, de l'ordre de 15 à 30%, de la fonction des reins greffés. Il est ainsi estimé que le belatacept permettrait un allongement de la survie des greffons rénaux d'environ deux ans<sup>1</sup> (pour rappel, la médiane de survie actuelle des reins provenant de donneurs décédés est approximativement de 13 ans en France<sup>2</sup>).

Ces deux années de dialyse épargnées ainsi que la diminution des complications sont évidemment inestimables pour les personnes greffées, mais impliquent également une qualité des soins améliorée et des économies de santé majeures (estimées à environ 70 000 € par patient).

---

<sup>1</sup> 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.

<sup>2</sup> Agence de la biomédecine

Pour toutes ces raisons, nous considérons que le belatacept constitue une des principales innovations thérapeutiques dans le domaine de la greffe rénale depuis la ciclosporine, utilisée depuis le milieu des années 1980.

Beaucoup de pays ne s'y sont d'ailleurs pas trompés, puisque le belatacept est d'ores et déjà pris en charge en Allemagne, en Suède, en Norvège, en Suisse, en Autriche, en Irlande, en Finlande, au Danemark ou encore aux Etats-Unis.

La Commission de Transparence a de nouveau examiné le dossier de belatacept le 28 mai 2014, puis le 9 juillet 2014 en phase contradictoire. Malgré l'apport de nouvelles données avec un recul de cinq ans, qui confirment ce qui était observé à plus court terme, elle a maintenu son avis antérieur, soit une ASMR mineure (IV).

Une nouvelle demande d'inscription sur la liste hors TAA a récemment été présentée par le laboratoire. Compte tenu de la recommandation n° 2010-25 en date du 18 novembre 2010 relative à la liste des médicaments facturés en sus des prestations d'hospitalisation, nous redoutons que l'avis que vous soumettra le Conseil de l'hospitalisation relativement à cette inscription soit à nouveau négatif. Dans cette hypothèse et si vous suivez cette recommandation, le belatacept restera inaccessible.

Bien que ce médicament soit agréé à usage des collectivités, son coût doit être supporté par les tarifs des prestations d'hospitalisation. En l'état actuel des choses, le GHS appliqué par les hôpitaux est insuffisant pour couvrir cette dépense, qui reste donc à leur charge, ce qui conduit à une impossibilité pratiquement totale d'accès.

Nous tenons à dénoncer l'inéquité et l'injustice de cette situation, d'autant qu'elle nous semble être motivée par des procédures administratives arbitraires.

Si le belatacept était un médicament par voie orale, une négociation de prix entre le CEPS et le laboratoire aurait depuis longtemps eu lieu et il serait d'ores et déjà accessible aux patients.

Mais puisqu'il nécessite une perfusion réalisée en HDJ, sa non-inscription sur la liste hors TAA interdit toute négociation de prix, conduisant à une situation de blocage.

On peut également évoquer la multiplicité des situations dérogatoires, qui montrent bien combien les règles en vigueur sont inéquitement appliquées et donc inadaptées. Plusieurs médicaments, par exemple Myozyme® (alpha alglucosidase), Zaltrap® (aflibercept) ou encore Yondelis® (trabectedine), initialement écartés de la liste hors TAA pour des raisons analogues, ont finalement été rendus accessibles par différents contournements, sur décision ministérielle. Tout récemment, le Conseil d'Etat a annulé la décision de non-inscription sur la liste hors TAA de Benlysta® (bélimumab)...

Le temps passe et la puissance publique continue de priver les patients transplantés rénaux d'accès au belatacept, ce qui constitue de manière manifeste une perte de chance considérable pour ceux d'entre eux qui devraient en bénéficier. Leur nombre a été estimé à 2700 par la Haute Autorité de Santé.



Madame la Ministre, dans son courrier du 6 mars 2014, votre chef de cabinet nous a assuré de votre volonté « qu'il soit rapidement répondu aux attentes des usagers concernant le belatacept ». C'était il y a plus de six mois. Le temps est désormais à l'action.

Nous vous demandons instamment, comme vous l'avez fait pour d'autres produits, de tout mettre en œuvre pour que le belatacept soit très rapidement rendu accessible aux patients, par tous les moyens possibles.

Nous vous prions d'agréer, Madame la Ministre, l'expression de notre plus haute considération.

Sylvie Mercier  
Présidente de Renaloo

A black ink signature of Sylvie Mercier, consisting of a long horizontal line followed by a complex, looping flourish.

Gérard Labat  
Président de la FNAIR  
*Fédération nationale d'aide aux insuffisants rénaux*

A blue ink signature of Gérard Labat, featuring a stylized, cursive script with a prominent horizontal line.

**Contacts :**

- Yvanie Caillé, Directrice de Renaloo  
[contact@renaloo.com](mailto:contact@renaloo.com) - Tél : 06 10 25 14 63  
Renaloo - 48, rue Eugène Oudiné - 75013 Paris  
[www.renaloo.com](http://www.renaloo.com)
- Laïla Loste, Directrice de la FNAIR  
[fnair.presidence@fnair.asso.fr](mailto:fnair.presidence@fnair.asso.fr) / [laila.loste@fnair.asso.fr](mailto:laila.loste@fnair.asso.fr) - Tél : 06 17 80 31 41  
FNAIR siège - 19, av du Bel Air - 75012 Paris  
[www.fnair.asso.fr](http://www.fnair.asso.fr)

**Jean-Christophe Barland**  
Senior Vice-Président Europe,  
Directeur Général France

Paris, le 30 septembre 2014,

Monsieur le Vice-Président,

Comme vous le savez, Nous avons sollicité par l'intermédiaire d'une lettre ouverte en décembre dernier Madame Marisol Touraine, Ministre des Affaires sociales et de la Santé, afin de demander l'accès des patients transplantés rénaux au belatacept.

Nous considérons en effet que le défaut d'accès en France à ce médicament antirejet constitue une perte de chances importante pour ceux qui pourraient en bénéficier. Il a montré au cours des essais cliniques, avec un recul de cinq ans, une meilleure tolérance par rapport aux inhibiteurs de la calcineurine (ICN), molécules les plus communément utilisées (Tacrolimus et ciclosporine A). Le belatacept apparaît d'une part neutre sur le plan métabolique et vasculaire, avec une réduction sensible des complications cardiovasculaires (première cause de mortalité chez les patients transplantés) et d'autre part, au contraire des ICN, il n'est pas néphrotoxique et permet une amélioration notable, de l'ordre de 15 à 30%, de la fonction des reins greffés. Il est ainsi estimé que le belatacept permettrait un allongement de la survie des greffons rénaux d'environ deux ans<sup>1</sup> (pour rappel, la médiane de survie actuelle des reins provenant de donneurs décédés est approximativement de 13 ans en France<sup>2</sup>).

La Commission de Transparence a de nouveau examiné le dossier du belatacept le 28 mai 2014, puis le 9 juillet 2014 en phase contradictoire. Elle a maintenu son estimation d'une ASMR mineure (IV). Selon toutes vraisemblances, le conseil de l'hospitalisation devrait donc recommander la non-inscription sur la liste hors TAA.

---

<sup>1</sup> 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.

<sup>2</sup> Agence de la biomédecine

Le belatacept est agréé à usage des collectivités. Mais en l'état actuel des choses, le GHS appliqué par les hôpitaux est insuffisant pour couvrir son coût, qui reste donc à leur charge. Le résultat en est, dans les faits, une impossibilité pratiquement totale d'accès.

Il apparaît donc que nous sommes désormais face à une situation de blocage.

Nous avons de nouveau écrit à la Ministre pour la dénoncer. Mais nous avons également été alertés à propos du prix élevé actuellement affiché par BMS pour le belatacept. Dans le contexte que nous connaissons, nous vous demandons instamment de tout mettre en œuvre pour contribuer à ce que les patients puissent rapidement accéder à votre produit, notamment en acceptant, voire en proposant, une diminution sensible de son prix.

Nous vous prions d'agréer, Monsieur le Vice-Président, l'expression de notre considération distinguée.

Sylvie Mercier  
Présidente de Renaloo



Gérard Labat  
Président de la FNAIR  
*Fédération nationale d'aide aux insuffisants rénaux*



**Contacts :**

- Yvanie Caillé, Directrice de Renaloo  
[contact@renaloo.com](mailto:contact@renaloo.com) - Tél : 06 10 25 14 63  
Renaloo - 48, rue Eugène Oudiné - 75013 Paris  
[www.renaloo.com](http://www.renaloo.com)
- Laïla Loste, Directrice de la FNAIR  
[fnair.presidente@fnair.asso.fr](mailto:fnair.presidente@fnair.asso.fr) / [laila.loste@fnair.asso.fr](mailto:laila.loste@fnair.asso.fr) - Tél : 06 17 80 31 41  
FNAIR siège - 19, av du Bel Air - 75012 Paris  
[www.fnair.asso.fr](http://www.fnair.asso.fr)

DIRECTION GÉNÉRALE

Rueil-Malmaison, le 10 octobre 2014

**Madame Sylvie Mercier**, Présidente  
**Madame Yvanie Caillé**, Directrice  
Renaloo  
48, rue Eugène Oudiné  
75013 Paris

**Monsieur Gérard Labat**, Président  
**Madame Leila Loste**, Directrice  
FNAIR  
19, avenue du Bel Air  
75012 Paris

Mesdames, Monsieur,

Nous avons bien reçu votre lettre du 30 septembre 2014, et je tiens à vous remercier de votre intérêt pour notre médicament belatacept et de votre connaissance approfondie de sa valeur.

Comme vous le savez, la prise en charge d'un médicament hospitalier se fait soit à travers les GHS définis par la tarification à l'activité (T2A), soit à travers la liste en sus (hors T2A). Cette liste en sus a été mise en place pour répondre au besoin de financement des produits qui ont été recommandés au remboursement par la HAS mais perturbent l'homogénéité des coûts au sein des GHS.

NULOJIX® (belatacept), après avoir obtenu son AMM en juin 2011, a reçu de la Commission de la Transparence en novembre 2011 une ASMR IV dans la population recevant des reins à critères standards et une ASMR V dans les autres populations. Le Ministère a ensuite pris la décision en mars 2012 de suivre la recommandation du Conseil de l'Hospitalisation de ne pas inscrire NULOJIX® sur la liste en sus, décision confirmée en juillet 2012 malgré un recours gracieux de Bristol-Myers Squibb.

En l'absence de circuit de financement pour ce produit, BMS a cherché une solution pour améliorer l'accès de l'ensemble des patients pour lesquels NULOJIX® est justifié et dès octobre 2013 a baissé le prix de 20%. Malheureusement nous avons constaté qu'en l'absence de circuit de financement spécifique, cette baisse de prix n'a pas permis de lever les freins d'accès équitable au médicament.

Début 2014, Bristol-Myers Squibb a déposé un dossier de réévaluation à la Commission de la Transparence, et NULOJIX® a obtenu de nouveau une ASMR IV en juillet 2014. Un dossier de demande d'inscription sur la liste en sus a été déposé et est toujours (ou actuellement) en attente d'évaluation par le Conseil de l'Hospitalisation.

**Prolonger et embellir la vie**

1 | 2

Siège Social : 3, rue Joseph Monier - 92500 Rueil-Malmaison - France

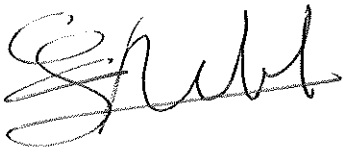
Adresse Postale : 3, rue Joseph Monier - BP 325 - 92506 Rueil-Malmaison Cedex - France - Tél. (33) 01 58 83 60 00 - Fax (33) 01 58 83 60 01

SARL au capital de 33 724 848 € - RCS 562 011 742 Nanterre

Nous appelons de nos vœux et sommes confiants dans la capacité des Autorités de tutelle à trouver la solution adaptée pour assurer une prise en charge effective et équitable de l'ensemble des patients pour lesquels l'utilisation de NULOJIX® est justifiée. Une décision de telle nature entraînerait automatiquement l'ouverture de négociations avec le CEPS (Comité Economique des Produits de Santé) – discussion dans laquelle nous nous engageons à rentrer de façon constructive.

Mes équipes et moi-même restons engagés pour la résolution rapide de cette situation afin de permettre l'accès de NULOJIX® aux patients transplantés rénaux pour lesquels un tel traitement est nécessaire.

Je vous prie d'agréer, Mesdames, Monsieur, l'expression de ma considération distinguée.

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'J. Barland', written in a cursive style.

**Jean-Christophe Barland**  
Senior Vice-Président et Directeur Général



Madame Marisol Touraine  
Ministre des Affaires sociales, de la Santé et des Droits des femmes  
14 avenue Duquesne  
75350 Paris 07 SP

Paris, le 4 février 2016,

**Lettre ouverte à Madame Marisol Touraine**  
**Ministre des Affaires sociales, de la Santé et des Droits des femmes**

Madame la Ministre,

Depuis 2013, malgré les demandes répétées des patients comme des professionnels, l'autorité que vous représentez tarde à inscrire le belatacept, médicament antirejet utilisé en transplantation rénale, sur la liste des médicaments hospitaliers pris en charge directement par l'Assurance Maladie.

**Nous sommes aujourd'hui en mesure d'affirmer que ce retard a des conséquences dommageables, car il entraîne des pertes de chances majeures pour les patients qui pourraient, qui devraient en bénéficier.**

L'intérêt du belatacept avait déjà été souligné par les premiers essais cliniques, qui montraient une supériorité importante sur les traitements de référence.

**Or, de nouveaux résultats<sup>1</sup>, publiés ce 28 janvier 2016 dans le New England Journal of Medicine, prouvent non seulement que cette supériorité se confirme, mais aussi que l'écart devient considérable.**

**Avec sept ans de recul, en comparaison avec la ciclosporine, le belatacept :**

- **Réduit, pour la première fois depuis 30 ans, la mortalité et la perte des reins transplantés par rapport au traitement de référence. Il est associé à une diminution du risque de décès ou de perte du greffon rénal de 43% ;**
- **Permet une amélioration statistiquement significative de plus de 30% de la fonction des reins greffés ;**
- Entraîne une **diminution significative de l'incidence des anticorps spécifiques du donneur**, dont les taux constituent un **élément pronostic majeur du rejet chronique**, première cause de perte de greffon ;
- Confirme une **meilleure tolérance**, moins d'effets indésirables, l'absence de survenue de problèmes de tolérance sur le long terme ;
- Réduit **très sensiblement les complications cardiovasculaires et métaboliques<sup>2</sup>** associées aux autres antirejets, ce qui limite les hospitalisations et améliore singulièrement le pronostic mais aussi la qualité de vie des patients concernés. Ces complications cardiovasculaires sont aujourd'hui la première cause de mortalité après transplantation rénale ;
- **N'est pas toxique pour le rein**, la néphrotoxicité étant un des principaux effets indésirables de la ciclosporine et des molécules apparentées. Cette absence de toxicité rénale explique probablement en grande partie l'amélioration de fonction rénale observée.

**Cette supériorité démontrée confirme que le belatacept constitue une des principales innovations thérapeutiques dans le domaine de la greffe rénale depuis l'émergence de la ciclosporine, il y a trois décennies.**

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

<sup>2</sup> Belatacept-based regimens are associated with improved cardiovascular and metabolic risk factors compared with cyclosporine in kidney transplant recipients (BENEFIT and BENEFIT-EXT studies). Vanrenterghem Y, Bresnahan B, Campistol J, Durrbach A, Grinyo J, Neumayer HH, Lang P, Larsen CP, Mancilla-Urrea E, Pestana JM, Block A, Duan T, Glicklich A, Gujrathi S, Vincenti F. *Transplantation*. 2011 May 15;91(9):976-8a

Le belatacept ne concerne pas tous les patients transplantés. Il n'est par exemple pas adapté à ceux qui sont immunisés et il est contraindiqué lorsque la sérologie du virus d'Epstein Barr est négative avant la greffe. **Mais, pour ceux qui pourraient en bénéficier, il est estimé qu'il permettrait de prolonger la survie des greffons rénaux d'environ deux ans<sup>3</sup>** (pour rappel, la médiane de survie actuelle des reins provenant de donneurs décédés est approximativement de 13 ans en France<sup>4</sup>). Il réduit ainsi le nombre de patients devant être retransplantés et de ce fait le nombre de malades en attente de greffe en favorisant l'accès à la greffe pour les autres malades.

**La transplantation rénale est le traitement le plus efficace de l'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT).** Elle améliore très sensiblement la qualité et l'espérance de vie des patients par rapport à la dialyse. Elle est de surcroît beaucoup moins coûteuse pour le système de santé. Dans ce contexte, la **nécessité d'un recours accru à la greffe de rein** est régulièrement rappelée. A l'heure où environ **un quart des patients inscrits sur la Liste Nationale d'Attente le sont pour une deuxième, troisième ou quatrième transplantation rénale, l'allongement de la survie des greffons rénaux** contribue clairement à cet objectif.

**« Gagner » deux années avec un greffon fonctionnel, c'est éviter deux années de dialyse et toutes les conséquences médicales et humaines associées. C'est aussi la perspective d'économies de santé importantes, estimées à environ 70 000 € par patient.**

**En plus des pertes de chances majeures pour les patients qui en sont privés, l'impossibilité d'accès au belatacept en France représente aussi un non sens en termes de santé publique.** Elle est d'autant plus incompréhensible que ce médicament est d'ores et déjà pris en charge dans de très nombreux pays, parmi lesquels l'Allemagne, la Suède, la Norvège, la Suisse, l'Autriche, l'Irlande, la Finlande, le Danemark ou les Etats-Unis.

**Pour toutes ces raisons, nous demandons que soit mis fin à cette situation injuste, en permettant rapidement la prise en charge de ce traitement.**

Nous vous prions d'agréer, Madame la Ministre, l'expression de notre plus haute considération.

***Pour la Société Francophone de Transplantation, Pr Benoit Barrou, Président de la SFT, Département d'Urologie, Néphrologie et Transplantation, GH Pitié Salpêtrière Paris***  
***Pour Renaloo, Nathalie Mesny, Présidente***

***Pr Gilles Blancho, Institut de Transplantation - Urologie – Néphrologie, Hôtel Dieu, CHU de Nantes***

***Pr Lionel Couzi, Néphrologie - Transplantation - Dialyse, Hôpital Pellegrin, CHU de Bordeaux***

***Pr Antoine Durrbach, IFRNT, Département de Néphrologie, Dialyse, Transplantation, Hôpital Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre***

***Pr Philippe Grimbirt, Service de néphrologie et transplantation, Hôpital Henri Mondor, Créteil***

***Pr Pierre Merville, Néphrologie - Transplantation - Dialyse, Hôpital Pellegrin, CHU de Bordeaux***

***Pr Emmanuel Morelon, Service de transplantation, néphrologie et immunologie clinique, Hôpital Edouard Herriot, Lyon***

***Pr Lionel Rostaing, Département de Néphrologie et Transplantation d'Organes, CHU de Toulouse***

***Pour Renaloo : Claude Allary, Christian Baudelot, François Blot, Yvanie Caillé, Alain Coulomb, Jean-Pierre Lacroix, Evelyne Pierron, Alain Tenaillon***

**Contact :**

- Yvanie Caillé, Directrice de Renaloo  
[contact@renaloo.com](mailto:contact@renaloo.com) - Tél : 06 10 25 14 63  
Renaloo - 48, rue Eugène Oudiné - 75013 Paris  
[www.renaloo.com](http://www.renaloo.com)

<sup>3</sup> 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.

<sup>4</sup> Agence de la biomédecine

*La Ministre*  
MT/NP/NK/Pegase D16-003322

*Paris, le* **24** FEV. 2016

Madame,

Par courrier du 4 février, vous m'avez interrogée au sujet de l'inscription du Belatacept sur la liste des médicaments facturables en sus des prestations d'hospitalisation, dite « liste en sus ».

Je comprends votre souhait de permettre au plus grand nombre de personnes transplantées rénales de bénéficier des meilleurs traitements. Je souhaite vous faire part des éléments qui justifient les modalités actuelles de prise en charge du Belatacept ainsi que ses possibles évolutions, au regard des données scientifiques les plus récentes.

Ce médicament anti-rejet est d'ores et déjà disponible dans les établissements de santé et bénéficie d'une prise en charge par l'assurance maladie du fait de son inscription sur la liste des spécialités pharmaceutiques agréées à l'usage des collectivités et divers services publics, par arrêté du 29 décembre 2011 publié au Journal officiel le 4 janvier 2012. Les patients peuvent donc avoir accès à ce médicament. En effet, dès lors qu'un médicament est agréé à usage des collectivités, il peut être fourni par les établissements de santé et le coût du traitement est supporté par les tarifs des prestations d'hospitalisation.

L'inscription sur la liste en sus permet, comme vous le savez, un autre type de financement. Jusqu'ici plusieurs éléments ont conduit à refuser l'inscription du Belatacept sur cette liste. Tout d'abord, la Haute Autorité de santé a, par deux fois, considéré que l'amélioration du service médical rendu était mineure (ASMR de niveau IV). Une ASMR de niveau IV ne permet pas de reconnaître que ce produit constitue une innovation au sens des critères des recommandations du Conseil de l'hospitalisation (recommandations du 18 décembre 2010 puis du 20 février 2015) et n'ouvre donc pas droit à une inscription sur la liste en sus, d'autant que les comparateurs du Belatacept sont eux-mêmes pris en charge dans les tarifs de prestations hospitalières et non en sus de ces tarifs.

Par ailleurs, les tarifs de transplantation couvrent intégralement le coût du traitement par le Belatacept. Il n'y a donc aucune difficulté pour les premières injections. La phase « d'entretien » peut effectivement entraîner un surcoût pour les établissements hospitaliers qui n'est pas intégralement compensé par les tarifs.

.../...

Madame Ivania Caillé  
Directrice  
Renaloo  
48 rue Eugène Oudiné  
75013 PARIS



Je vous rappelle que les tarifs d'hospitalisation sont calibrés pour couvrir « en moyenne » les coûts des séjours. Ceux pour lesquels les frais engagés par un établissement de santé dépassent les tarifs sont compensés par les séjours pour lesquels les mêmes tarifs font plus que couvrir les dépenses.

Néanmoins, de nouvelles données scientifiques sur l'efficacité en vie réelle de ce traitement ont été publiées par le laboratoire fin janvier 2016. Celui-ci a ainsi indiqué qu'il allait solliciter un réexamen de son évaluation par la Haute Autorité de santé au regard de ces résultats.

Je serai particulièrement attentive au déroulement rapide de cette procédure de réévaluation. A l'issue, en tenant compte des derniers éléments relatifs au coût du produit, je serai le cas échéant amenée à revoir les modalités de prise en charge du Belatacept.

Je vous prie d'agréer, Madame, l'expression de ma sincère considération.

Bien à vous,



Marisol TOURAINE