

## CONSEIL D'ETAT

### REQUETE EN INTERVENTION VOLONTAIRE

Affaire n° 361787

#### POUR :

La **Fédération des Malades Drépanocytaires et Thalassémiques**, Hôpital Henri Mondor, 51 Avenue Maréchal de Lattre de Tassigny 94000 Créteil, représentée par sa présidente Melle Yolande ADJIBI, dûment habilitée par les statuts à l'effet de produire dans le cadre de cette instance le présent mémoire en intervention.

#### CONTRE :

La **décision du Comité économique des produits de santé, dans sa séance du 21 juin 2012, réitérant, après « réouverture » des négociations avec Addmedica, le refus de prix proposé pour le médicament orphelin SIKLOS® 100 mg comprimés pelliculés (B/60)** indiqué dans le traitement de la drépanocytose, ensemble la décision de non- inscription de cette même spécialité sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et sur la liste agréée à l'usage des collectivités.

#### EN PRESENCE DE :

- 1/ La **société Addmedica**, titulaire de l'autorisation de mise sur le marché de la spécialité Siklos 100mg
- 2/ Le CEPS
- 3/ Le Ministre chargé de la santé et de la sécurité sociale

## PLAISE A MADAME, MONSIEUR LE PRESIDENT

L'exposante entend intervenir volontairement à la procédure de référé-suspension introduite le 9 août 2012 par la société Addmedica contre les décisions attaquées, comme elle l'avait déjà fait à l'occasion de la procédure de référé-suspension introduite le 10 février 2012 par la même société Addmedica.

### I EXPOSE DES FAITS ET PROCEDURE

#### **1/ Présentation de l'association intervenante :**

Très longtemps les malades drépanocytaires sont restés silencieux, absents du milieu associatif car peu d'associations connaissent les réelles difficultés des patients. Les associations sont formées de malades drépanocytaires et thalassémiques. Leur état de santé ne leur permet pas de se lancer dans des actions de longue haleine étant donné la fragilité de leur état physique. C'est pourquoi le grand public n'a reçu de leur part que relativement peu d'informations et de revendications.

La Fédération des Malades Drépanocytaires et Thalassémiques - FMDT, créée en septembre 2006, à l'initiative de l'association SOS GLOBI, est née du besoin de partager des informations sur la drépanocytose par le biais des groupes de parole entre famille de malades.

L'association SOS GLOBI a d'abord lancé un programme de groupes de parole en Ile de France avec le soutien de la Fondation de France. A la suite de ces groupes de paroles, des associations sont nées dans les différents départements franciliens (91, 95, 77, 94, 93).

Ces associations créées par des parents ou des malades drépanocytaires ont souhaité se regrouper au sein d'une structure d'expérience leur proposant un savoir faire et leur offrant une meilleure visibilité.

Aujourd'hui, la Fédération des Malades Drépanocytaires et Thalassémiques, totalise près de 15 ans d'expérience et réunit 10 associations:

SOS GLOBI 91 : Présidente Mme Jacqueline NDAME

SOS GLOBI 95 : Présidente Mme Nadine MAO

SOS GLOBI 77 : Présidente Mme Patricia JEANVILLE

SOS GLOBI 93 : Présidente Mme SOUMIA BONNET

GLOBINORD Présidente Mme Martine DUMONT

HEMA 13 Présidente Melle Yolande ADJIBI

SOS GLOBI 45 Présidente Mme Eugénie ENGOTTO ANJEMBE

SOS GLOBI 94 : Président M Angel DORVAN

ASSOCIATION FRANCE THALASSEMIE : Président M Alphonse INCARDONA

SOS GLOBI RHÔNE ALPES : Président M Abdelmadjid KHADEM

SOS ATLANTIC GLOBI : Présidente Mme BORELLA Régine

DREPA 31 : Présidente Mme Témo ABDOURAMANE

ELIOR SOLIDARITE : Président Mr Christian KUBA

Avec ses 1 200 adhérents drépanocytaires (auxquels s'ajoutent 150 patients thalassémiques), elle est représentative des 10 000 patients drépanocytaires que compte la France.

La principale mission de la FMDT est d'informer et de sensibiliser à la drépanocytose et la thalassémie. La FMDT développe en lien avec la communauté scientifique des supports d'information (site web, newsletters, plaquettes, brochures et bandes dessinées pédagogiques), qui contribuent à briser l'isolement des malades et des familles.

La FMDT travaille avec la quasi-totalité des hôpitaux Franciliens et Parisiens prenant en charge les malades drépanocytaires et thalassémiques. L'action de la FMDT s'étend également à la province avec notamment les régions de Lille, Lyon et Marseille.

Le travail que nous menons repose essentiellement sur la générosité de nos bénévoles.

La FMDT est ancrée dans la communauté maladies rares, tant sur le plan national qu'international. En effet, elle est membre de l'Alliance Maladies Rares (associations d'associations de maladies rares en France) et d'Eurordis (association européenne des fédérations de maladies orphelines)

Ainsi, la FMDT est-elle légitime pour représenter les malades drépanocytaires et thalassémiques français et exprimer un avis sur la prise en charge;

La FMDT a en effet été créée par des malades pour des malades, et son bureau est uniquement composé de personnes atteintes de la maladie.

Elle possède un conseil scientifique composé de médecins, de chercheurs et de psychologues

## **2/ Gravité de la maladie drépanocytose : le point de vue des malades face à celui des autorités sanitaires françaises**

La FMDT a été particulièrement choquée par la description qui est donnée de la drépanocytose dans les échanges intervenus entre la société Addmedica et les différentes autorités publiques qui ont été amenées à intervenir dans l'instruction du dossier Siklos 100mg (HAS, CEPS et ministre de la santé).

En effet, la drépanocytose, grande cause de l'OMS en 2007, est reconnue comme une maladie génétique grave, pouvant compromettre le pronostic vital lors de la survenue de ses complications les plus fréquentes. La drépanocytose demeure, malgré les progrès scientifiques et de prise en charge une maladie létale à tout âge.

Aussi nous semble t-il important et utile de rappeler que la drépanocytose entraîne :

- Des crises vaso-occlusives, nécessitant une prise en charge d'urgence en milieu hospitalier, parfois en service de réanimation dans les formes les plus graves avec l'administration d'antalgiques puissants (morphine) et de procédés de transfusion avec un personnel formé (transfusion de culots globulaires, hémaphérèse..)
- Une anémie chronique traitée par polytransfusions ne permettant pas aux patients d'avoir une vie sociale satisfaisante : scolarité perturbée, insertion professionnelle difficile...
- Des infections graves de types ostéomyélites, syndromes thoraciques...
- Des ostéonécroses entraînant des interventions chirurgicales lourdes et un suivi en réadaptation fonctionnelle
- Des accidents vasculaires cérébraux et accidents ischémiques transitoires...

Il apparaît ainsi incompréhensible pour nous malades que les autorités sanitaires françaises puissent minimiser les effets de cette maladie rare.

Il n'existe pas de traitement idiopathique de la maladie excepté la greffe de moelle osseuse qui n'est accessible que pour un petit nombre de malades. Nous ne comprenons donc pas la décision des autorités sanitaires française d'exclure du remboursement Siklos, seul médicament orphelin indiqué pour la drépanocytose, d'autant plus qu'il est accessible dans les autres pays d'Europe.

### **3/ Actions précédentes engagées par l'association dans le cadre du cas Siklos :**

Consciente de la gravité et de l'aspect inédit de la situation de Siklos, la FMDT avait déjà à l'époque alerté par deux fois Monsieur le Président de la République (cf. lettres du 29/09/2008 et du 19/04/2009 produites lors de l'intervention volontaire contre la décision du CEPS du 13 décembre 2011). La seconde lettre fait état des méfaits du non suivi d'un traitement hors-AMM : des cas d'effets secondaires graves, non déclarés et que l'on retrouve au hasard du bon vouloir de médecins qui veulent bien les publier... Contre toute attente, il n'a été donné aucune suite à ces courriers et manifestement, en France, les autorités de régulation du médicament se satisfont de la situation.

Légitimement, la FMDT est intervenue en soutien au côté de la société Addmedica dans la contestation de la décision du 13 décembre 2011 concernant le non-remboursement de Siklos 100mg, qui cause un grand préjudice pour les malades, notamment les enfants : il devenait impossible de se procurer ce produit pourtant indispensable alors qu'on avait pu l'obtenir pendant un temps sous le régime des Autorisations Temporaire d'Utilisation (ATU).

### **4/ Conséquences de la loi du 29 décembre 2011 dite loi Bertrand**

La loi Bertrand pose avec force le principe du non-remboursement des médicaments utilisés hors AMM lorsqu'il existe un traitement approprié et ayant une AMM dans l'indication considérée. Ce nouveau contexte, légitimement inspiré par l'affaire du Médiateur, fait craindre à aux malades et à leurs familles de ne plus bénéficier d'aucun médicament remboursé : ni le SIKLOS, aussi longtemps que les procédures actuelles ne parviendront pas à en fixer le prix (et cela dure depuis quatre ans), ni le traitement hors-AMM qui, malgré ses inconvénients, était tout de même mieux que rien. La situation est inattendue dans une maladie classée « affection de longue durée » et donnant droit, en théorie, au remboursement à 100% du traitement.

Dans ce contexte, et vu l'urgence pour les malades qui n'ont plus de traitement approprié à leur maladie avec des dosages adaptés à leurs poids (en particulier les petits enfants) pris en charge par l'Assurance Maladie, la Fédération des Malades Drépanocytaires et Thalassémiques a décidé, par ses organes statutaires, de se joindre à la procédure contentieuse engagée par la société Addmedica aux fins que Siklos 100mg soit enfin accessible en France au plus grand nombre de malades drépanocytaires.

## II DISCUSSION

### II.1 Sur la recevabilité de l'intervention volontaire de la FMDT

Par le présent mémoire, l'exposante intervient volontairement dans la procédure de référé suspension introduite le 9 août 2012 (sous le n° 361787) par la société Addmedica (Siklos 100mg), conformément à l'article R. 632-1 du Code de justice administrative qui dispose que :  
« *L'intervention est formée par mémoire distinct* ».

L'exposante entend donc, par le présent mémoire, présenter des observations et des pièces au soutien des demandes formulées par la société Addmedica dans sa requête en référé : Suspension de la nouvelle décision du CEPS en date du 21 juin 2012 qui confirme la décision du même comité en date du 13 décembre 2011, ensemble la décision implicite de refus d'inscription de Siklos 100mg sur les listes ville et Hôpital et injonctions au CEPS d'accepter le prix proposé pour cette spécialité en cohérence avec les prix déjà obtenus dans les autres pays européens et au ministre de procéder à cette inscription au plus vite.

Il est rappelé que les associations sont recevables à intervenir dans les litiges dont l'enjeu présente un lien, même ténu, avec leur objet. L'intérêt de nature à rendre recevable l'intervention peut naître des conséquences, au sens large, de la solution du litige sur les conditions d'exercice d'une profession ou d'une activité (*CE, 17 février 1932, Commune de Barran : Rec. CE, p. 189*). Cet intérêt autorise l'intervention des syndicats et associations professionnelles (*CE, 6 mai 1998, Le Roy : Juris-Data n° 1998-050575*).

En l'espèce, la FMDT ayant pour objet la défense des intérêts et droits des patients drépanocytaires en France justifie à l'évidence d'un intérêt à agir (cf. statuts de l'association : **production n°1**).

Aussi, la FMDT, qui intervient au soutien de la société Addmedica, a intérêt (i) à voir l'exécution de la décision de refus de prix et de rejet implicite de la demande d'inscription de Siklos 100mg suspendue et (ii) à voir prononcer les mesures d'exécution sollicitées par la requérante.

Enfin, conformément à ses statuts, le Président de la FMDT a toute qualité pour représenter l'association en justice.

**La présente requête en intervention volontaire de la Fédération des Malades Drépanocytaires et Thalassémiques sera donc admise.**

### II.2 Sur le fond

Il plaira à Madame, Monsieur le Président de constater que les conditions de fond du référé suspension sont réunies en l'espèce.

#### II.2.1 Sur l'urgence de la situation

Il ressort d'ores et déjà de la requête déposée par la société Addmedica, et des pièces qu'elle produit, que dans les circonstances de l'espèce, une situation d'urgence est bien caractérisée.

La FMDT s'approprie pleinement les justifications, en droit et en fait, apportées par la société Addmedica pour établir que cette condition d'urgence est remplie.

En outre, la FMDT tient, par le présent mémoire en intervention volontaire, à souligner que les malades qu'elle représente ont actuellement un sentiment d'injustice et de grande incompréhension parce qu'il leur est refusé l'accès au traitement répondant à leur pathologie, ce qu'ils ne parviennent pas à expliquer.

Pour les malades, les autorités sanitaires françaises les ont abandonnés, puisqu'elles s'obstinent depuis maintenant plusieurs années à exclure Siklos du marché des médicaments remboursables aux assurés sociaux, en suggérant et en favorisant la poursuite du traitement avec un autre médicament utilisé en « Hors-AMM » de manière incohérente, illégitime, incorrecte et dangereuse.

Et cette situation est d'autant mal vécue, avec le fardeau de la maladie, que cette position va à contre-courant du nouveau mouvement insufflé par la loi « Bertrand », loi sur le Médicament du 29 décembre 2011 qui « stigmatise » le risque du « hors-AMM » et ne le tolère qu'avec réserves, à des conditions qui ont été renforcées et avec des garanties en termes de protection des patients et de la santé publique.

Dans ce contexte, le temps de l'urgence est révolu. **Il y a aujourd'hui extrême urgence pour nos malades :**

- les enfants drépanocytaires ne peuvent plus bénéficier du traitement par Siklos 100mg sous le régime d'ATU nominatives (fin de validité),
- la prise en charge de ce traitement, sous le régime de la dérogation d'achat, est refusé lorsqu'il est demandé par un médecin hospitalier pour un malade ou plusieurs d'entre eux,
- seul le traitement « hors-AMM » est disponible et, jusqu'à présent, remboursé, mais il n'est pas indiqué pour la drépanocytose et encore moins pour un usage pédiatrique.
- il est d'ailleurs si mal adapté à cette maladie que de nombreux malades ou parents refusent de s'y soumettre ou bien ont une mauvaise observance, ce qui rend le traitement inopérant.

Mais, depuis l'intervention de la Loi Médicament du 29 décembre 2011, plus aucun traitement hors-Amm pour les malades ne devrait être prescrit et remboursé, dès lors qu'une alternative thérapeutique appropriée (Siklos 100mg) disposant d'une AMM est sur le marché.

Cette situation pourrait être qualifiée d'ubuesque, elle est en réalité inacceptable !

La FMDT sollicite la bienveillance du Conseil d'Etat pour sortir enfin de cette impasse, sans plus attendre, en permettant l'accès de patients drépanocytaires à Siklos 100mg sans la moindre entrave comme ailleurs dans l'Union européenne.

**En effet, le traitement hors-AMM ne peut pas satisfaire les malades.**

La prescription d'un médicament en dehors de son champ d'application ne peut en aucun cas correspondre à un standard pour traiter une maladie, qu'elle soit rare ou non.

En réalité, pour une affection commune, comprenant de nombreux malades, le hors-AMM est totalement proscrit. Il s'agit du bon usage des médicaments, donc d'un problème de santé publique. Le respect des règles concernant les produits pharmaceutiques s'impose à tous.

Dans le cas d'une utilisation potentielle nouvelle d'un médicament connu, la mise en place d'essais cliniques sera la voie prioritairement utilisée, ce qui d'une part redonne aux patients un cadre de sécurité et d'autre part conduit à l'enregistrement de l'indication par le laboratoire pharmaceutique, en cas bien sûr de résultats cliniques positifs.

Dans le cas des maladies rares, les patients étant beaucoup moins nombreux, deux éléments sont à prendre en compte :

- L'arsenal thérapeutique dans les maladies rares est extrêmement restreint du fait d'un faible intérêt de l'industrie pharmaceutique.

- Certains médicaments peuvent montrer, en marge de leur indication principale, une activité dans certaines maladies rares.

Aussi, afin de soulager ou de traiter les malades souffrant d'affections rares, une prescription hors-indication peut être initiée sous l'entière responsabilité du prescripteur. Ce mode de prescription en dehors de tout cadre juridique doit correspondre à une exception et ne peut être en aucune manière érigé en règle.

Aussi, il n'est pas possible de recommander un usage hors AMM ; tout au plus il peut être constaté et en aucun cas être considéré comme un état de l'art satisfaisant. Par définition même, l'usage hors-AMM ne peut se substituer à une indication pleine et entière d'un médicament.

Pour les malades souffrant des maladies rares, ceci est d'une importance capitale car :

- Un traitement hors-AMM est un traitement hors la loi, et rien ne justifie de le recommander alors qu'il existe des alternatives thérapeutiques régulièrement autorisées. On ne ferait pas ainsi pour des patients souffrant de maladies courantes. Les malades drépanocytaires ne doivent pas être ignorés.
- Un traitement hors-AMM s'accompagne d'une information et d'une communication déficientes : notice d'utilisation inadaptée, absence de l'indication dans le dictionnaire Vidal, absence de conseil par le pharmacien, non information des médecins traitants, questions sans réponses pour les malades.
- C'est une limite au nombre de patients traités et une perte de chance concernant l'espérance de vie des malades.
- A cet égard, la FMDT a été très étonnée par les chiffres produits par le CEPS pour justifier que tous les patients sont traités : même en admettant que presque tous les malades reçoivent le traitement hors-AMM, ce qui nous surprend, il est clair que ce traitement est inadapté et inefficace : le nombre de crises et d'hospitalisations reste dramatiquement élevé et nous déplorons trop souvent les décès de nos amis malades.
- Par ailleurs, le hors-AMM prive les malades du bénéfice des études sur les risques de toxicité à long terme du traitement par hydroxycarbamide. Ces études sont normalement obligatoires et indispensables pour tout médicament commercialisé assortissent l'AMM du SIKLOS.
- L'industriel BMS qui commercialise le traitement hors-AMM n'a fait et ne fera aucun essai visant l'obtention d'une AMM en Europe et ne contribuera en rien aux études qui restent indispensables à faire pour répondre aux graves questions (du moins pour les patients) sur l'optimisation de l'efficacité et de l'utilisation et sur les effets toxiques à court et à long terme.
- Il serait temps, en débloquent le cas du SIKLOS, d'envoyer un signe d'encouragement aux industriels qui seraient tentés de travailler à constituer des dossiers d'AMM dans de nouvelles indications pour des produits déjà existants dont le prix de vente n'autorise aucune initiative.
- Il ne serait pas nuisible à l'économie nationale de faire cela en faveur d'une petite entreprise française qui conçoit, produit et commercialise.

**Dans l'intérêt des malades drépanocytaires, seul le traitement adapté et bénéficiant de l'indication de la drépanocytose dans son AMM doit donc être prescrit, à des dosages appropriés et maîtrisés, ce qui correspond à l'application pleine et entière de la loi Bertrand.**

II.2.2 Sur le doute sérieux quant à la légalité des décisions attaquées

Sur ce terrain, la Fédération des Malades Drépanocytaires et Thalassémiques se range pleinement aux moyens d'illégalité développés par la Société Addmedica au soutien de sa requête en référé du 9 août 2012, dans la mesure où la comparaison de Siklos avec l'autre médicament utilisé en « Hors-AMM » est absurde, illégitime, incorrecte et dangereuse.

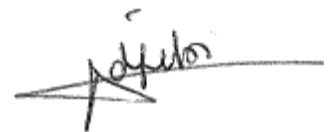
Ainsi, il est clairement attesté que le refus de prix de Siklos 100mg et sa non inscription sur les listes mentionnées aux articles L. 162-17 du code de la sécurité sociale et L. 5123-2 du code de la santé publique sont illégales à tous égards et doivent, par suite, être suspendus.

**PAR CES MOTIFS, ET TOUS AUTRES A PRODUIRE OU SUPPLEER, AU BESOIN  
D'OFFICE, L'EXPOSANTE CONCLUT A CE QU'IL PLAISE A MADAME,  
MONSIEUR LE PRESIDENT DU CONSEIL D'ETAT,  
STATUANT EN REFERE :**

- o **D'admettre la requête en intervention volontaire** de la Fédération des Malades Drépanocytaires et Thalassémiques (FMDT) ;
- o **De faire droit aux conclusions de la société Addmedica dans sa requête en référé dans leur ensemble.**

Paris, le 11 septembre 2012

Yolande ADJIBI  
Présidente de la Fédération des Malades Drépanocytaires et Thalassémiques





## **Productions**

Production n°1 :  
Statuts de la FMDT

Production n°2 :  
Copie de la requête en intervention volontaire de la FMDT sur le recours au fond engagé par la Société Addmedica (Siklos 100mg)