



HAL
open science

Impact économique des biosimilaires d'anti-TNFalpha à l'échelle des établissements adhérents du groupement de commandes PharmAlp'Ain

Bastien Berreur

► To cite this version:

Bastien Berreur. Impact économique des biosimilaires d'anti-TNFalpha à l'échelle des établissements adhérents du groupement de commandes PharmAlp'Ain. Sciences pharmaceutiques. 2016. dumas-01496413

HAL Id: dumas-01496413

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01496413>

Submitted on 27 Mar 2017

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SID de Grenoble : thesebum@ujf-grenoble.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

**UNIVERSITÉ GRENOBLE ALPES
FACULTÉ DE PHARMACIE DE GRENOBLE**

Année : 2016

N°

MÉMOIRE DU DIPLOME D'ÉTUDES SPECIALISÉES DE PHARMACIE
HOSPITALIÈRE - PRATIQUE ET RECHERCHE

Conformément aux dispositions du décret n°90-810 du 10 septembre 1990 tient lieu de

THÈSE

PRÉSENTÉE POUR L'OBTENTION DU DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

**IMPACT ÉCONOMIQUE DES BIOSIMILAIRES D'ANTI-TNF α À L'ÉCHELLE
DES ÉTABLISSEMENTS ADHÉRENTS DU GROUPEMENT
DE COMMANDES PHARMALP'AIN**

Bastien BERREUR

[Données à caractère personnel]

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE
GRENOBLE

Le 22 septembre 2016

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE

Président du jury :

Monsieur le Professeur Benoît ALLENET

Membres :

Monsieur le Docteur Franck GUERIN, directeur de mémoire

Monsieur le Docteur Pascal PAUBEL, co-directeur de mémoire

Madame le Docteur Bernadette CHRISTOPHE

Monsieur le Docteur Hans-Martin SPÄTH

La Faculté de Pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

Doyen : SEVE Michel
Vice-doyenne : DEMEILLIERS Christine

Année 2015-2016

ENSEIGNANTS A L'UFR DE PHARMACIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

BAKRI	Aziz	Pharmacie Galénique et Industrielle, Formulation et Procédés Pharmaceutiques (TIMC-IMAG)
BOUMENDJEL	Ahcène	Chimie Organique (D.P.M.)
BURMEISTER	Wim	Biorphysique (U.V.H.C.I)
DECOUT	Jean-Luc	Chimie Inorganique (D.P.M.)
DROUET	Christian	Immunologie Médicale (TIMC-IMAG)
DROUET	Emmanuel	Microbiologie (U.V.H.C.I) -
GODIN-RIBUOT	Diane	Physiologie-Pharmacologie (HP2)
LENORMAND	Jean Luc	Ingénierie Cellulaire, Biothérapies (THEREX, TIMC, IMAG)
MARTIN	Donald	Laboratoire TIMC-IMAG (UMR 5525 UJF-CNRS)
MOINARD	Christophe	LABFA (U Inserm 1055)
PEYRIN	Eric	Chimie Analytique (D.P.M.)
RIBUOT	Christophe	Physiologie – Pharmacologie (HP2)
WOUESSIDJEWÉ	Denis	Pharmacotechnie (D.P.M.)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

ALLENET	Benoit	Pharmacie Clinique (THEMAS TIMC-IMAG/MCU-PH)
CORNET	Murielle	Parasitologie – Mycologie Médicale (LAPM, PU-PH)
DANEL	Vincent	Toxicologie (SMUR SAMU / PU-PH)
FAURE	Patrice	Biochimie (HP2/PU-PH)
MOSSUZ	Pascal	Hématologie (PU-PH-THEREX-TIMC)
SEVE	Michel	Biochimie – Biotechnologie (IAB, PU-PH)

PROFESSEURS EMERITES

CALOP	Jean
GRILLOT	Renée
ROUSSEL	Anne-Marie

Dernière mise à jour : NM 16/02/2016

DOMAINE DE LA MERCI – 38706 LA TRONCHE CEDEX – France - TEL : +33 (0)4 76 63 71 00 – FAX : +33 (0)4 76 63 71 70

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

ALDEBERT	Delphine	Parasitologie-Mycologie (L.A.P.M)
BATANDIER	Cécile	Nutrition et Physiologie (L.B.F.A)
BELAIDI-CORSAT	Elise	Pharmacologie Physiologie –(HP2)
BOURGOIN	Sandrine	Biochimie – Biotechnologie (IAB)
BRETON	Jean	Biologie Moléculaire / Biochimie (L.C.I.B – LAN)
BRIANCON-MARJOLLET	Anne	Physiologie Pharmacologie (HP2)
BUDAYOVA SPANO	Monika	Biophysique (I.B.S)
CAVAILLES	Pierre	Biologie Cellulaire et génétique (L.A.P.M)
CHOISNARD	Luc	Pharmacotechnie (D.P.M)
DELETRAZ-DELPORTE	Martine	Droit Pharmaceutique (Equipe SIS « Santé, Individu, Société »-EAM 4128)
DEMEILLIERS	Christine	Biochimie (L.B.F.A)
DURMORT-MEUNIER	Claire	Biotechnologies (I.B.S)
GEZE	Annabelle	Pharmacotechnie (D.P.M)
GILLY	Catherine	Chimie Thérapeutique (D.P.M)
GROSSET	Catherine	Chimie Analytique (D.P.M)
GUIEU	Valérie	Chimie Analytique (D.P.M)
HININGER-FAVIER	Isabelle	Biochimie (L.B.F.A)
JOYEUX-FAURE	Marie	Physiologie - Pharmacologie (HP2)
KHALEF	Nawel	Pharmacie Galénique (TIMC-IMAG)
KRIVOBOK	Serge	Biologie Végétale et Botanique (L.C.B.M)
MELO DE LIMA	Christelle	Biostatistiques (L.E.C.A)
MOUHAMADOU	Bello	Cryptogamie, Mycologie Générale (L.E.C.A)
NICOLLE	Edwige	Chimie Thérapeutique (D.P.M)
OUKACINE	Farid	Chimie Thérapeutique (D.P.M)
PERES	Basile	Pharmacognosie (D.P.M)
PEUCHMAUR	Marine	Chimie Organique (D.P.M.)
RACHIDI	Walid	Biochimie (L.C.I.B)
RAVELET	Corinne	Chimie Analytique (D.P.M)
SOUARD	Florence	Pharmacognosie (D.P.M)
TARBOURIECH	Nicolas	Biophysique (U.V.H.C.I.)
VANHAVERBEKE	Cécile	Chimie (D.P.M)

MAITRES DE CONFERENCE DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

BEDOUC	Pierrick	Pharmacie Clinique (THEMAS TIMC-IMAG/MCU-PH)
BUSSER	Benoit	Pharmacie (IAB-INSERM)
GERMI	Raphaëlle	Microbiologie (U.V.H.C.I)

PROFESSEURS CERTIFIES

FITE	Andrée
GOUBIER	Laurence

PROFESSEURS ET MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES (PAST/MAST)

BELLET	Béatrice	Pharmacie Clinique
RIEU	Isabelle	Qualitologie (Praticien Attaché – CHU)
TROUILLER	Patrice	Santé Publique (Praticien Hospitalier – CHU)

PROFESSEURS AGREGES (PRAG)

GAUCHARD	Pierre-Alexis	(D.P.M)
----------	---------------	---------

CHU : Centre Hospitalier Universitaire
CIB : Centre d'Innovation en Biologie
DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire
HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire
IAB : Institut Albert Bonniot, Centre de Recherche « Oncogenèse et Ontogenèse »
IBS : Institut de Biologie Structurale
LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes
LBFA : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée
LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux
LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie
LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine
LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques
TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation et de Cognition
UVHCI : Unit of Virus Host Cell Interactions

Dernière mise à jour : NM 16/02/2016

DOMAINE DE LA MERCI – 38706 LA TRONCHE CEDEX – France - TEL : +33 (0)4 76 63 71 00 – FAX : +33 (0)4 76 63 71 70

REMERCIEMENTS

Au Professeur **Benoît ALLENET**, de me faire l'honneur de présider ce jury de thèse et de juger mon travail,

Au Docteur **Franck GUERIN**, merci pour m'avoir proposé ce sujet si intéressant. Au-delà de la thèse, je te remercie pour ces deux semestres passés à tes côtés, ton encadrement au quotidien et nos nombreux échanges passionnés sur la pharmacie. C'est une chance que de pouvoir continuer à travailler avec toi,

Au Docteur **Pascal PAUBEL**, malgré la distance, vous avez toujours été d'une très grande disponibilité et de très bons conseils. Merci d'avoir fait le déplacement depuis Paris. J'espère sincèrement avoir l'occasion de retravailler avec vous à l'avenir,

Au Docteur **Bernadette CHRISTOPHE**, merci d'avoir accepté de me transmettre les données nécessaires pour la réalisation de ce travail et merci également d'avoir accepté de le juger,

Au Docteur **Hans-Martin SPÄTH**, merci d'avoir accepté de participer à ce jury et de votre déplacement sur Grenoble pour cette soutenance,

A toutes les personnes que j'ai eu l'occasion de rencontrer durant toutes ces années d'études. Merci d'avoir pris le temps de me former et d'avoir partagé vos connaissances,

A l'équipe de la pharmacie du **Centre Hospitalier d'Annecy-Genevois**, merci pour votre accueil, votre dynamisme et votre bonne humeur au quotidien. Je tiens à remercier plus particulièrement Madame Berlioz, pour la confiance que vous m'accordez et vos conseils,

A mes parents, pour m'avoir soutenu tout au long de ces années d'études et en dehors, j'ai beaucoup de chance de vous avoir,

A mon frère et à sa petite famille, j'ai enfin terminé les études, il est temps qu'Axel commence les siennes. Pour Garance, il faudra encore attendre...

Au reste de ma famille et belle famille, parce que vous comptez beaucoup pour moi,

A tous mes amis, rencontrés de la maternelle aux bancs de la fac en passant par l'internat : Arnaud, Raphaël, Matthias, Mathilde, Elodie, Francis, Jean Noël, Benoît, Thomas, Damien, Marion, Romain, Florent, Clément, Ingrid, Flore-Anne, Antoine, Sabine, Anne-Laure, Marie-Danielle, Armance, Caroline et tous les autres,

A Constance, pour ton soutien et ton amour.

SOMMAIRE

LISTE DES ABRÉVIATIONS.....	9
LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX.....	11
INTRODUCTION GÉNÉRALE	13
PREMIÈRE PARTIE : CONTEXTE DES MÉDICAMENTS BIOSIMILAIRES.....	15
1. Généralités.....	15
1.1 Les biomédicaments	15
1.2 Les anti-TNF α	17
2. Les médicaments biosimilaires	20
2.1 Recommandations de l'EMA – Procédure d'enregistrement	20
2.2 Interchangeabilité	23
2.3 Substitution	23
3. Médicaments biosimilaires autorisés en Europe	24
3.1 Biosimilaires d'infliximab	26
3.2 Biosimilaires d'etanercept et d'adalimumab	27
4. Prix des médicaments.....	28
4.1 Prix des médicaments hospitaliers.....	28
4.2 Prix des médicaments remboursés et dispensés en officines.....	31
5. Analyse de marché des biosimilaires	31
6. Financement des médicaments en sus des prestations d'hospitalisation	33
7. Les prescriptions hospitalières médicamenteuses exécutées en ville (PHMEV).....	34
DEUXIÈME PARTIE : PRÉSENTATION DU GROUPEMENT DE COMMANDES DES PRODUITS DE SANTÉ PHARMALP'AIN	36
1. Les stratégies d'achat groupé	36
2. Les groupements de commandes en région Auvergne Rhône-Alpes en 2015.....	37
3. Le groupement de commandes PharmAlp'Ain.....	40
4. Évolutions attendues de l'organisation des achats hospitaliers.....	41
5. Historique du référencement de l'infliximab biosimilaire au sein du groupement PharmAlp'Ain	42
5.1 Contexte et analyse du besoin.....	42
5.2 Choix de la procédure	43

5.3	Stratégie de l'allotissement.....	43
5.4	Analyse des offres des candidats et notification du marché	45
TROISIÈME PARTIE : ÉTUDE DE L'IMPACT ECONOMIQUE DES BIOSIMILAIRES D'ANTI-TNF ALPHA À L'ÉCHELLE DU GROUPEMENT DE COMMANDES PHARMALP'Ain.....		47
Première étude : bilan de la prescription d'infliximab au sein des établissements adhérents au groupement de commandes PharmAlp'Ain.		47
1.	Objectif.....	47
2.	Matériel et méthode.....	48
3.	Résultats	50
4.	Discussion	55
Deuxième étude : évaluation de l'impact économique des futures prescriptions des biosimilaires d'adalimumab et d'etanercept.		59
1.	Objectif.....	59
2.	Matériel et méthode.....	59
2.1	Population	59
2.2	Recueil des données.....	59
2.3	Méthode d'estimation de calcul des gains économiques	61
2.3.1	Prix des princeps et des biosimilaires	61
2.3.2	Calcul du nombre de boîtes dispensées	63
3.	Résultats	64
3.1	Analyse de l'etanercept.....	64
3.1.1	Analyse des prescriptions	64
3.1.2	Simulation des gains économiques d'etanercept	67
3.2	Analyse de l'adalimumab	68
3.2.1	Analyse des prescriptions	68
3.2.2	Simulation des gains économiques d'adalimumab.....	72
4.	Discussion	73
SYNTHÈSE DES ÉTUDES ET PERSPECTIVES		76
CONCLUSION.....		80
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....		82
ANNEXES		90

LISTE DES ABRÉVIATIONS

Abréviation	Définition
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
ARS	Agence régionale de santé
ASMR	Amélioration du service médical rendu
ATU	Autorisation temporaire d'utilisation
CBUM	Contrat de bon usage du médicament
CEPS	Comité économique des produits de santé
CH	Centre hospitalier
CHU	Centre hospitalier universitaire
CIP	Code identifiant de présentation
DCI	Dénomination commune internationale
DGOS	Direction générale de l'offre de soins
DIM	Département d'information médicale
EMA [anglais]	European medicines agency
EPO	Érythropoïétine
G-CSF [anglais]	Granulocyte-colony stimulating factor
GHS	Groupe homogène de séjour
GHT	Groupement hospitalier de territoire
HAS	Haute autorité de santé
IPP	Identifiant permanent du patient
MCO	Médecine, chirurgie et obstétrique
PFHT	Prix fabricant hors taxes

PHARE	Performance hospitalière pour des achats responsables
PHMEV	Prescriptions hospitalières médicamenteuses exécutées en ville
PMSI	Programme de médicalisation des systèmes d'information
PLFSS	Projet de loi de financement de la sécurité sociale
PTT	Protocole thérapeutique temporaire
PUI	Pharmacie à usage intérieur
RTU	Recommandation temporaire d'utilisation
SMR	Service médical rendu
SSR	Soins de suite et de réadaptation
TNFα [anglais]	Tumor necrosis factor α
TTC	Toutes taxes comprises
UCD	Unité commune de dispensation
URC	Unité de reconstitution centralisée

LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX

Figures :

Figure 1 : Nombre de changements dans le processus de fabrication après obtention des AMM (43).	22
Figure 2 : Biosimilaires en cours de développement (62)	27
Figure 3 : Cartographie des groupements de commandes des produits de santé dans la région Auvergne Rhône-Alpes en 2015, hors CHU (79)	38
Figure 4 : Historique du groupement de commandes PharmAlp'Ain	40
Figure 5 : Historique de la mise en concurrence de l'infliximab suite à l'arrivée sur le marché de biosimilaires au sein du groupement de commandes PharmAlp'Ain	44
Figure 6 : Évolution du nombre de patients traités mensuellement par l'infliximab du 1 ^{er} janvier 2011 au 31 décembre 2015	50
Figure 7 : Répartition du nombre d'administrations d'infliximab toutes spécialités confondues en 2015 selon les établissements	51
Figure 8 : Répartition des initiations de traitement sous Remicade [®] et sous Inflectra [®] selon les établissements du groupement	53
Figure 9 : Répartition des marges d'intéressement selon les établissements	55
Figure 10 : Historique des prix de remboursement des différentes présentations d'Enbrel [®]	61
Figure 11 : Historique des prix de remboursement des différentes présentations d'Humira [®]	62
Figure 12 : Nombre de patients traités par l'etanercept suivant leurs statuts	64
Figure 13 : Répartition du nombre de boîtes dispensées suivant les différents dosages d'Enbrel [®]	64
Figure 14 : Nombre de boîtes d'etanercept dispensées et montants remboursés associés (en €) suivant l'origine de la prescription	65
Figure 15 : Répartition des économies potentielles selon les hypothèses de traitement sous biosimilaire et l'origine de la prescription	67
Figure 16 : Répartition des économies potentielles en terme de PHMEV pour chacun des établissements en cas de relais de l'ensemble des patients sous biosimilaire d'etanercept	68
Figure 17 : Nombre de patients traités par l'adalimumab suivant leurs statuts	68
Figure 18 : Répartition du nombre de boîtes dispensées suivant les différents dosages d'Humira [®]	69
Figure 19 : Nombre de boîtes dispensées d'adalimumab et montants remboursés associés (en €) suivant l'origine de la prescription	70
Figure 20 : Répartition des économies potentielles selon les hypothèses de traitement sous biosimilaire et l'origine de la prescription	72

Figure 21 : Répartition des économies potentielles en terme de PHMEV pour chacun des établissements en cas de relais de l'ensemble des patients sous biosimilaires d'adalimumab..... 73

Tableaux :

Tableau I : Principales caractéristiques de Remicade® (19), Enbrel® (20) et Humira® (21)	18
Tableau II : Indications des AMM de Remicade®, Humira® et Enbrel® et prévalences des pathologies traitées en Europe	19
Tableau III : Médicaments de référence et biosimilaires d'anti-TNF α	25
Tableau IV : Dates d'expiration des prochains médicaments biologiques de référence (45).....	25
Tableau V : Les groupements régionaux de la région Auvergne Rhône – Alpes en 2015 (79)	39
Tableau VI : Montants des achats traités en 2016 par le groupement PharmAlp'Ain	41
Tableau VII : Critères de choix et de jugement des offres	45
Tableau VIII : Répartition par spécialités médicales des patients traités par Remicade® du 1 ^{er} mai au 31 décembre 2014	52
Tableau IX : Répartition par spécialités médicales des patients traités par Remicade® du 1 ^{er} mai au 31 décembre 2015	52
Tableau X : Répartition par spécialités médicales des patients traités par Inflectra® du 1 ^{er} mai au 31 décembre 2015	52
Tableau XI : Gain économique réalisé entre le 1 ^{er} mai 2015 et le 31 décembre 2015 suite à l'utilisation du Remicade®	54
Tableau XII : Gain économique réalisé entre le 1 ^{er} mai 2015 et le 31 décembre 2015 suite à l'utilisation d'Inflectra®	54
Tableau XIII : Description des médicaments de l'étude	60
Tableau XIV : Répartition des médecins spécialistes libéraux à l'origine des prescriptions d'Enbrel®	66
Tableau XV : Répartition des spécialistes libéraux à l'origine d'une prescription d'Humira®	71

INTRODUCTION GÉNÉRALE

Depuis 2010, en dehors des dépenses liées aux antiviraux à action directe dans le traitement du virus de l'hépatite C, les dépenses de médicaments se stabilisent en France. Ceci s'explique par les baisses continues des prix des médicaments remboursables ainsi que par la maîtrise de l'évolution de leur consommation (1). Ces dépenses ont été contenues malgré la commercialisation de produits toujours plus innovants et plus coûteux. Ainsi, depuis leur arrivée, la part des biomédicaments ne cesse de croître dans le marché (2). Ils sont devenus aujourd'hui incontournables dans de nombreuses disciplines médicales comme la cancérologie, la rhumatologie ou la gastro-entérologie. Plusieurs d'entre eux sont associés à des dépenses de santé très importantes tel que l'infliximab, qui représente une dépense de près de 280 millions d'euros à lui seul en France durant l'année 2014 (3).

L'expiration des brevets de protection des biomédicaments autorise la commercialisation des copies des médicaments biologiques ou biosimilaires. L'introduction de la concurrence pour des médicaments qui étaient précédemment en situation de monopole est un élément moteur pour la baisse de leur prix. Ainsi, l'intérêt économique des biosimilaires a pris toute son importance avec l'apparition d'une nouvelle génération de biosimilaire d'anticorps monoclonaux. L'infliximab est le premier anticorps monoclonal concerné avec la commercialisation en France du premier biosimilaire durant le premier semestre 2015. D'ici 2020, d'autres brevets de biomédicaments onéreux vont à leur tour basculer dans le domaine public, comme l'adalimumab, le rituximab, le trastuzumab, etc.

Le programme de performance hospitalière pour des achats responsables (PHARE) fixe un objectif de 1,4 milliards d'euros d'économies à atteindre pour les établissements de santé sur la période 2015-2017. Le développement du marché des biosimilaires doit contribuer à l'objectif de maîtrise des dépenses de santé. Cependant, l'estimation des

économies générées par l'utilisation des biosimilaires est difficile à réaliser, car elle est dépendante de plusieurs facteurs comme les incitations par les autorités de santé, la promotion et les politiques commerciales qui seront menées par les laboratoires pharmaceutiques ou encore de l'acceptation par les professionnels de santé et les patients de ces thérapeutiques.

Ce mémoire tente d'apporter des premiers éléments de réponse à cette évolution. Il se divise en trois parties. La première rappelle le contexte des médicaments biosimilaires, afin de mieux appréhender la place croissante de ces médicaments dont l'approche scientifique est plus complexe que celle des génériques. La seconde partie est consacrée à la présentation du groupement de commandes des produits pharmaceutiques PharmAlp'Ain. Une présentation sera consacrée à la procédure de mise en concurrence de l'infliximab réalisée par ce groupement suite à la commercialisation des biosimilaires. Enfin, la troisième partie présente un bilan de l'utilisation de l'infliximab à l'échelle des territoires de santé couverts par ce groupement. Afin d'élargir la réflexion, l'analyse sera étendue aux futurs biosimilaires d'etanercept et d'adalimumab, afin d'évaluer les gains économiques potentiels de leurs utilisations intra et extra hospitalière.

PREMIÈRE PARTIE : CONTEXTE DES MÉDICAMENTS BIOSIMILAIRES

1. Généralités

1.1 Les biomédicaments

Le terme de « biomédicament » ou « médicament biologique » regroupe les substances actives produites à partir de la matière vivante (cellules eucaryotes, bactéries, virus, levures, etc.) grâce aux outils de biotechnologies médicales modernes (4). Les produits naturels d'origine biologique extraits des plantes et des animaux, ainsi que les médicaments relevant de la chimie de synthèse mais dont la conception a fait appel aux biotechnologies, à travers l'identification d'une cible cellulaire nouvelle, ne sont pas considérés comme des biomédicaments.

D'un point de vue structural, un biomédicament est une macromolécule, dans la grande majorité des cas de nature protéique, de structure bien plus complexe en comparaison des molécules chimiques classiques (5). Leurs masses moléculaires élevées, leurs conformations spatiales tridimensionnelles et leurs formules chimiques illustrent leurs complexités. Leurs processus de développement et de production exigent le recours à des techniques innovantes et très coûteuses, ne permettant pas de produire des molécules strictement identiques entre elles. En effet, la production des biomédicaments par un système biologique est à l'origine de leur micro-hétérogénéité structurale, en termes de conformations spatiales ou de modifications post-traductionnelles (glycosylation, sulfatation, etc.). Même à l'état pur, la substance active d'un biomédicament est constituée d'un mélange d'isoformes de structures proches, à l'inverse des molécules issues de la synthèse chimique qui sont toutes structurellement identiques les unes aux autres (6). Afin de maîtriser cette variabilité, de nombreuses étapes de contrôle qualité sont effectuées tout au long du processus de production pour garantir la reproductibilité de chacun des lots. Toute modification de ce processus peut

avoir des conséquences sur la structure tridimensionnelle de la protéine et donc sur son efficacité et sa tolérance. Les phases de recherche, de développement et de production représentent un investissement potentiellement important pour les industries pharmaceutiques, expliquant les coûts élevés de certains biomédicaments (7).

Actuellement, les vaccins, les anticorps monoclonaux, les facteurs de croissance, les hormones et les enzymes sont les principaux représentants des biomédicaments (2). En 2015, sur les 20 médicaments ayant généré le plus de chiffre d'affaires dans le monde, 9 étaient des médicaments biologiques (8). Ces derniers offrent une solution thérapeutique pour des maladies graves comme les cancers, les maladies auto-immunes ou les pathologies inflammatoires, pour lesquelles les besoins thérapeutiques étaient peu ou pas satisfaits par les traitements antérieurs. Dans le domaine de la cancérologie, les biomédicaments sont associés au développement d'une médecine dite personnalisée, permettant de cibler les patients susceptibles d'être répondeur au traitement.

Les biomédicaments, de par leur nature protéique, portent des régions potentiellement immunogènes (9,10). Leur administration peut entraîner la production d'anticorps anti-médicament délétères pour le patient et/ou diminuant l'efficacité du traitement (11,12). L'immunogénicité est un élément de sécurité critique au cours de l'utilisation d'un produit biologique (13). De nombreux facteurs peuvent l'influencer. Ils sont liés d'une part aux caractéristiques individuelles propres à chacun des patients (statut immunologique, administration antérieure d'un biomédicament, caractères génétiques, etc.), et d'autre part au biomédicament lui-même (origine, stabilité, présence d'impuretés ou de contaminants, excipients, voie, durée et rythme d'administration, posologie, etc.) (14,15).

Parmi tous ces facteurs, la voie d'administration sous-cutanée représente une alternative intéressante à la voie intraveineuse pour favoriser la compliance et l'auto-injection par les patients. Cependant, il a été observé une plus grande production d'auto-anticorps

associée à cette voie d'administration pour certains biomédicaments (16). De plus, l'origine de la molécule peut moduler la réponse immunitaire des anticorps monoclonaux. Il est établi que les anticorps d'origine humaine sont en effet moins immunogènes que les anticorps chimériques ou d'origine murin (17).

1.2 Les anti-TNF α

La classe pharmacologique des anti-TNF α (anti-tumor necrosis factor α) regroupe exclusivement des biomédicaments. En France, ils sont représentés en 2016 par l'infliximab, l'adalimumab, le certolizumab pegol, le golimumab et enfin l'etanercept. Deux principaux mécanismes d'actions existent suivant la nature de la molécule (18). Les anticorps monoclonaux (infliximab, adalimumab, certolizumab, golimumab) agissent en neutralisant le TNF α après sa synthèse. Les récepteurs solubles (etanercept) agissent par inhibition compétitive de la liaison du TNF α aux récepteurs du facteur nécrosant des tumeurs à la surface des cellules.

Les anti-TNF α sont réservés aux formes sévères de pathologies inflammatoires chroniques en cas d'échec des traitements de fond classiques (méthotrexate, léflunomide, etc.). Ils doivent être administrés de manière réitérée, par voie parentérale, en association ou en monothérapie, le plus souvent pendant plusieurs mois voire plusieurs années.

Dans la suite de ce mémoire, seuls l'infliximab, l'adalimumab et l'etanercept seront étudiés. L'infliximab est l'anti-TNF α le plus utilisé en milieu hospitalier. L'adalimumab et l'etanercept sont les plus utilisés en ville. De plus, les dates d'autorisation de mise sur le marché (AMM) de ces trois molécules étant les plus anciennes de cette classe thérapeutique, leurs brevets de protection ont déjà expiré ou vont prochainement arriver à échéance. Le tableau I ci-dessous présente les principales caractéristiques de ces trois médicaments.

Tableau I : Principales caractéristiques de Remicade® (19), Enbrel® (20) et Humira® (21)

Médicament	Remicade®	Enbrel®	Humira®
Dénomination commune internationale (DCI)	Infliximab	Etanercept	Adalimumab
Laboratoire exploitant en France	MSD	Pfizer	Abbvie
Catégorie	IgG ₁ chimérique	Protéine de fusion recombinante	IgG ₁ humain recombinant
Année d'obtention de l'AMM européenne	1999	2000	2003
Dosage disponible	100 mg	10, 25 et 50 mg	40 mg
Condition de prescription	Prescription hospitalière	Prescription initiale hospitalière annuelle	Prescription initiale hospitalière annuelle
Condition de délivrance	Pharmacie à usage intérieur (PUI)	Officine	Officine
Mode d'administration	Perfusion intraveineuse	Sous-cutanée	Sous-cutanée
Posologie habituelle	3 à 10 mg/kg aux semaines 0, 2 et 6 puis 3 à 5 mg/kg toutes les 8 semaines	25 mg deux fois / semaine ou 50 mg / semaine	40 à 80 mg / 2 semaines
Risque d'immunogénicité (22)	19 % à 61 % selon les indications	0 % à 6 %	5 % à 54 % selon les indications

Les prescriptions et administrations de Remicade® sont réalisées uniquement en milieu hospitalier. Les flacons de Remicade® doivent être reconstitués dans de l'eau pour

préparation injectable, puis dilués dans une solution pour perfusion de chlorure de sodium à 0,9 % avant d'être administrés (19). Selon l'organisation des hôpitaux, cette préparation est réalisée par l'équipe pharmaceutique au sein d'une unité de reconstitution centralisée (URC) ou directement dans l'unité de soins par l'équipe infirmière.

Enbrel[®] et Humira[®] se différencient de Remicade[®] en raison de leurs conditions de prescriptions et leurs présentations commerciales. Ils peuvent être prescrits par des médecins spécialistes exerçant en ville en renouvellement d'une prescription initiale hospitalière annuelle. Leurs présentations prêtes à l'emploi, sous forme de seringues et de stylos pré-remplis, facilitent l'auto-injection par les patients. Le tableau II présente les indications des AMM de ces trois médicaments.

Tableau II : Indications des AMM de Remicade[®], Humira[®] et Enbrel[®] et prévalences des pathologies traitées en Europe

Pathologie	Prévalence	Remicade [®] (19)	Humira [®] (21)	Enbrel [®] (20)
Spondylarthrite ankylosante	0,30 % (23)	x	x	x
Polyarthrite rhumatoïde	0,30 % (24)	x	x	x
Rhumatisme psoriasique	0,05 % à 0,21 % (25)	x	x	x
Arthrite juvénile idiopathique	< 0,4 % (26)		x	x
Maladie de Crohn	0,32 % (27)	x	x	
Rectocolite hémorragique	0,50 % (27)	x	x	
Psoriasis	< 2,1 % (28)	x	x	x
Hidrosadénite suppurée	1 % à 4 % (29)		x	

A noter que certains anti-TNF α sont également prescrits, dans une bien moindre mesure, en dehors de leurs AMM. Par exemple, l'infliximab peut être utilisé dans le traitement de la maladie de Takayasu dans le cadre de sa recommandation temporaire d'utilisation (RTU) (30).

Il n'y a pas, à ce jour, de recommandation sur la hiérarchisation de prescription des anti-TNF α (31,32). Leur choix est fonction des caractéristiques du patient, des modalités de prescription, de délivrance (ville ou hospitalière), d'administration (voie intra-veineuse ou sous-cutanée) et des données de tolérance disponibles. Afin d'harmoniser les pratiques, la haute autorité de santé travaille actuellement sur une hiérarchisation des anti-TNF α dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde.

2. Les médicaments biosimilaires

A l'image des génériques, les copies des médicaments biologiques, appelées biosimilaires, peuvent être commercialisées après expiration du brevet de protection du médicament biologique de référence ou médicament *princeps*. Les biosimilaires sont définis comme « [...] tout médicament biologique de même composition qualitative et quantitative en substance active et de même forme pharmaceutique qu'un médicament biologique de référence [...] qui ne peut pas être considéré comme une spécialité générique [...] en raison de différences liées notamment à la variabilité de la matière première ou aux procédés de fabrication et nécessitant que soient produites des données précliniques et cliniques supplémentaires [...] » selon l'article L5121, 15° du code de la santé publique (33). En Europe, le produit de référence doit être un médicament autorisé dans l'Union européenne.

2.1 Recommandations de l'EMA – Procédure d'enregistrement

Au cours du développement des biosimilaires, les caractéristiques physico-chimiques, l'analyse biologique et les essais chez l'animal ne peuvent prédire complètement leur

efficacité et leur sécurité d'emploi lors de leur utilisation chez l'Homme. Les fabricants de biosimilaires sont souvent contraints de développer leurs propres processus de fabrication, pouvant conduire à une variabilité structurale (11). Le risque d'immunogénicité qui en découle est à la base de la réflexion sur les risques potentiels des biosimilaires (34). En conséquence, le législateur a dû adapter la réglementation de procédures d'autorisation, en la rendant beaucoup plus contraignante que celle des génériques.

Après avoir défini un statut juridique des biosimilaires dès 2004, l'European Medicines Agency (EMA) a émis successivement des recommandations générales décrivant les bases légales et les principes de développement d'un biosimilaire (35). Des recommandations plus spécifiques, pour aider les laboratoires dans la production des biosimilaires, ont ensuite été publiées dans plusieurs classes thérapeutiques comme pour le Granulocyte-Colony Stimulating Factor (G-CSF) (36), l'érythropoïétine (EPO) (37), les anticorps monoclonaux (38), etc. Pour pouvoir être autorisés, les biosimilaires doivent avoir démontré leur similarité par rapport au *princeps* via un exercice de comparabilité en termes de qualité pharmaceutique (propriétés physicochimiques, biologiques, procédé de fabrication, contrôles qualité associés, etc.), de sécurité et d'efficacité au travers des études cliniques de phase I et III (39). L'objectif de cet exercice de comparabilité est de démontrer que, malgré la variabilité intrinsèque du biosimilaire et les différences avec le produit de référence, les écarts observés sont non significatifs. Les recommandations précisent également les conditions d'extrapolation des indications du médicament *princeps* aux biosimilaires. La similarité d'efficacité et de sécurité du biosimilaire, évaluée au cours d'essais cliniques dans un nombre limité d'indications, peut être extrapolée à l'ensemble des indications couvertes par l'AMM du médicament de référence si le mécanisme d'action est démontré identique dans toutes les indications (39).

Comme pour tout biomédicament, les procédures d'enregistrement des biosimilaires passent obligatoirement par une procédure centralisée (40). Ceci permet un enregistrement dans l'ensemble des États membres de l'Union européenne, après l'évaluation par le comité des médicaments à usage humain (Committee for medicinal products for human use).

Afin d'améliorer le rendement et la qualité pharmaceutique des biomédicaments, les laboratoires modifient les processus de fabrication (41,42,43), même après l'obtention d'une AMM, notamment pour les anticorps monoclonaux, comme le montre la figure 1.

Néanmoins, à ce jour, les autorités de santé n'ont pas transmis d'alertes sur une éventuelle variation du profil de tolérance et d'efficacité clinique pour les biomédicaments concernés par des évolutions du processus de fabrication depuis leurs commercialisations.

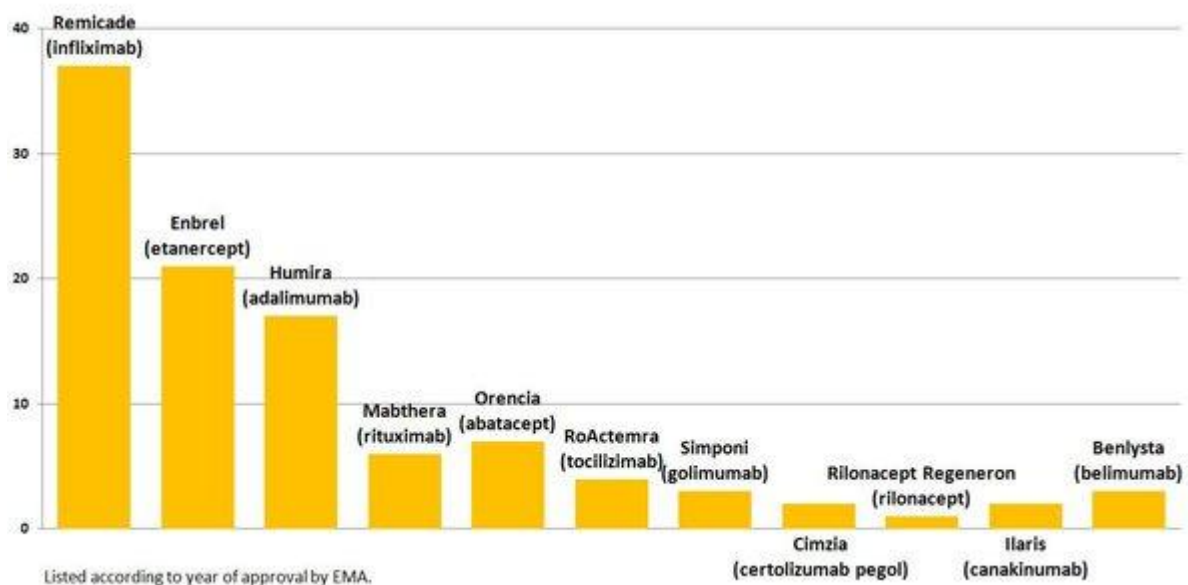


Figure 1 : Nombre de changements dans le processus de fabrication après obtention des AMM (43)

2.2 Interchangeabilité

A la différence des procédures d'enregistrement centralisées au niveau européen, seules les autorités nationales prennent les décisions relatives à l'interchangeabilité des biosimilaires et à leurs substitutions. L'interchangeabilité repose sur une décision médicale de changer un médicament par un autre équivalent thérapeutique ou une copie et inversement (44). Deux médicaments sont considérés comme interchangeables si l'efficacité et la sécurité d'utilisation, en cas d'alternance entre les deux produits, ne sont pas associées à un risque d'utilisation supérieur par rapport à un traitement sans alternance par l'un des deux médicaments.

La position des tutelles a évolué sur ce sujet suite aux nouvelles données cliniques disponibles. Dans son rapport de 2013, l'agence nationale de la sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) recommandait aux médecins de ne prescrire les biosimilaires que pour les initiations de traitement (34). On parle couramment de « patient naïf » dès lors qu'il n'a jamais reçu d'administration antérieure du biomédicament en question. De plus, le relais entre un biosimilaire et un *princeps* ou inversement, n'était pas recommandé, afin de limiter les éventuels risques d'immunogénicité. Dans son dernier rapport de 2016, l'ANSM n'exclut dorénavant plus de relayer, par un biosimilaire, un patient en cours de traitement avec un médicament de référence si les trois conditions suivantes sont réunies (45) :

- information et accord du patient de l'interchangeabilité du biomédicament ;
- surveillance clinique lors de l'administration du traitement ;
- traçabilité des produits administrés.

2.3 Substitution

L'article 47 de la loi de financement de la sécurité sociale de 2014 prévoit d'encadrer la substitution des biosimilaires par le pharmacien au travers de deux décrets. Le premier

décret, paru en juillet 2016, regroupe dans une liste de référence, appelée « groupes biologiques similaires », des biomédicaments de référence et des biosimilaires jugés interchangeableables entre eux (46). Cette liste est établie et mise à jour par l'ANSM, qui se réserve la possibilité de ne pas y inscrire un biosimilaire en cas de doute sur son interchangeabilité. Le second décret d'application, qui doit définir les conditions de la substitution, n'est toujours pas paru, ne permettant pas l'application de l'article 47 à ce jour. Ce second décret prévoyait initialement d'accorder la possibilité au pharmacien de substituer un biomédicament de référence par un biosimilaire inscrit sur la liste de référence, uniquement en cas d'initiation de traitement et après en avoir informé le prescripteur. Ce dernier peut toujours exclure la possibilité de substitution pour des raisons propres au patient. Ce second décret, dont le texte original semble difficile à appliquer pour les pharmaciens officinaux, devrait être réécrit à l'occasion du projet de loi de financement de la sécurité sociale (PLFSS) de 2017.

Ailleurs en Europe, le droit de substitution est variable selon les pays. En Allemagne, la substitution pour les patients naïfs est autorisée pour les biosimilaires inscrits sur une liste jugée « bio-identiques » (47). En revanche, la substitution chez un patient en cours de traitement n'est pas recommandée. En Italie, en Norvège et au Royaume-Uni, la substitution chez un patient naïf ou prétraité, n'est pas autorisée.

3. Médicaments biosimilaires autorisés en Europe

L'arrivée des biosimilaires offre une nouvelle voie stratégique pour les laboratoires pharmaceutiques, nécessitant des compétences techniques et des investissements économiques très importants. L'accessibilité à ce type de marché est ainsi limitée à un petit nombre d'industriels.

L'annexe 1 synthétise les biosimilaires autorisés en Europe et en France en juillet 2016 (48). Initialement limité aux hormones de croissance, aux érythropoïétines alfa et aux G-CSF, le marché des biosimilaires s'étend dorénavant à de nouvelles aires thérapeutiques à fort potentiel économique depuis la commercialisation des biosimilaires d'anti-TNF α (tableau III) et du premier biosimilaire d'insuline glargine (Abasaglar[®]). Ils seront progressivement suivis par de nouveaux biosimilaires après l'expiration de brevets d'autres biomédicaments (tableau IV).

Tableau III : Médicaments de référence et biosimilaires d'anti-TNF α

DCI	Infliximab				Etanercept	
Nom commercial	Remicade [®]	Inflectra [®]	Remsima [®]	Flixabi [®]	Enbrel [®]	Benepali [®]
Statut	<i>Princeps</i>	Biosimilaire	Biosimilaire	Biosimilaire	<i>Princeps</i>	Biosimilaire
Laboratoire exploitant	MSD	Hospira	Biogaran	Biogen	Pfizer	Biogen
Date d'AMM par l'EMA	13/08/1999 (49)	10/09/2013 (50)	10/09/2013 (51)	26/05/2016 (52)	03/02/2000 (53)	14/01/2016 (54)

Tableau IV : Dates d'expiration des prochains médicaments biologiques de référence (45)

DCI	Produit de référence	Année d'expiration du brevet en Europe
Tocilizumab	RoActemra [®]	2017
Omalizumab	Xolair [®]	2017
Adalimumab	Humira [®]	2018
Panitumumab	Vectibix [®]	2018
Ipilimumab	Yervoy [®]	2021
Bevacizumab	Avastin [®]	2022
Golimumab	Simponi [®]	2024

3.1 Biosimilaires d'infliximab

CT-P13, un biosimilaire de l'infliximab fabriqué par le laboratoire Celltrion, est le premier biosimilaire appartenant à la famille des anticorps monoclonaux à être commercialisé en France sous les noms de marque Inflectra[®] et Remsima[®]. Le fabricant du principe actif étant le même, l'exercice de comparabilité n'a donc été effectué qu'une seule fois, conduisant à deux AMM distinctes pour un même biosimilaire. L'étude de phase I Planetas (55) a permis de démontrer l'équivalence concernant les profils pharmacocinétique et pharmacodynamique du CT-P13 par rapport au *princeps* chez des patients atteints de spondylarthrite ankylosante. L'équivalence d'efficacité et de sécurité a été démontrée à partir de l'étude clinique de phase III Planetra (56), réalisée chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. En Europe, les AMM ont été validées pour les indications de rhumatologie, et selon le principe d'extrapolation, aux indications de gastroentérologie et de dermatologie. Toutes les indications du Remicade[®] sont ainsi couvertes par Inflectra[®] et Remsima[®]. D'autres pays ont cependant adopté une position différente. Ainsi, six mois après l'approbation par l'EMA d'Inflectra[®], l'agence canadienne de santé n'approuva ce biosimilaire que dans les indications pour lesquelles des essais cliniques avaient été menés (57). Les critiques de l'agence canadienne portaient principalement sur des aspects méthodologiques des études Planetas et Planetra. De plus, l'agence canadienne soulignait une petite différence au niveau du mécanisme d'action observée *in vitro* entre *princeps* et CT-P13 (58), remettant ainsi en cause le principe d'extrapolation des indications. Enfin, l'absence d'essais cliniques pour l'ensemble des indications couvertes par le biosimilaire a poussé plusieurs sociétés savantes à décourager leur utilisation dans les indications non évaluées cliniquement (59,60).

En 2016, une AMM européenne a été délivrée pour SB2, un nouveau biosimilaire d'infliximab commercialisé par le laboratoire Biogen sous le nom de marque Flixabi[®].

Contrairement à Inflectra® et Remsima®, Flixabi® ne provient pas de la même chaîne de production.

3.2 Biosimilaires d'etanercept et d'adalimumab

SB4 est le premier biosimilaire de l'etanercept, commercialisé par Biogen sous le nom de marque Benepali®. Cette spécialité ne dispose pas des indications de pédiatrie d'Enbrel®, à savoir l'arthrite juvénile idiopathique et le psoriasis en plaques chez l'enfant, car les présentations galéniques du biosimilaire présentes sur le marché (seringues et stylos dosés à 50 mg) ne sont pas adaptées à l'usage pédiatrique (61).

Un autre biosimilaire d'etanercept (CHS-0214) développé par le laboratoire Coherus Biosciences est actuellement en phase III (clinical trials : NCT02115750). Le même laboratoire développe un biosimilaire d'adalimumab, également en phase III (clinical trial : NCT02489227).

Le développement d'autres biosimilaires d'anti-TNF α (figure 2) entraîne une intensification de la concurrence.

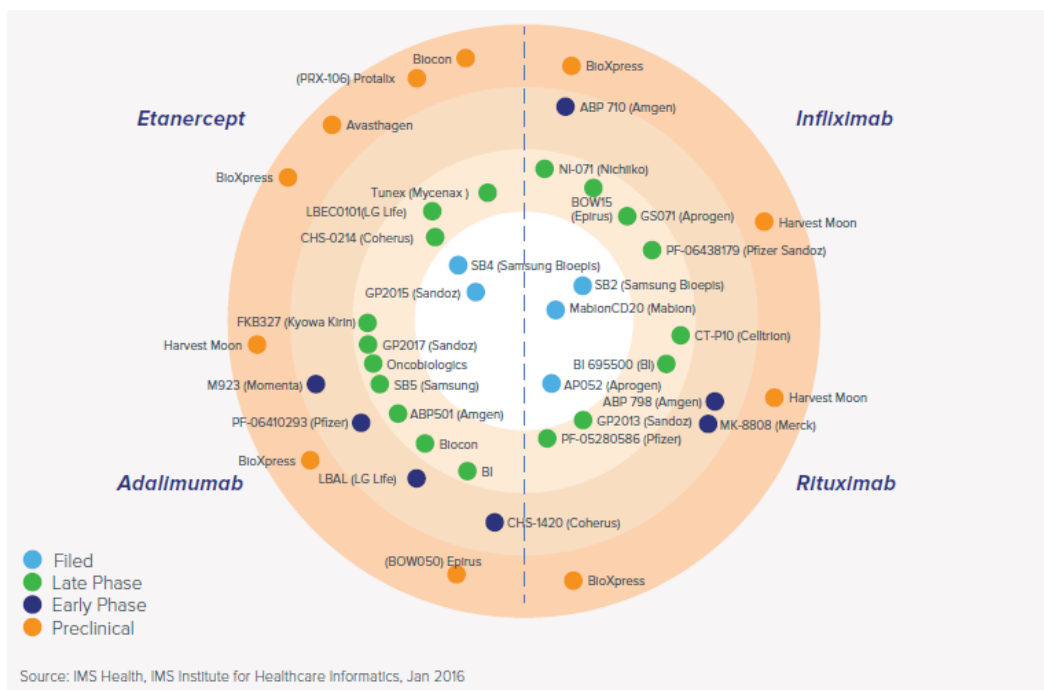


Figure 2 : Biosimilaires en cours de développement (62)

4. Prix des médicaments

En 2014, le chiffre d'affaire hors taxes (chiffre d'affaires industriel) des médicaments remboursables a atteint 25,2 milliards d'euros en France (63). Les officines ont réalisé 71,8 % du volume d'achat soit 18,1 milliards d'euros, et 28,2 % soit 7,1 milliards d'euros est lié aux achats par les hôpitaux.

Le prix de vente par les laboratoires pharmaceutiques des médicaments remboursés par la sécurité sociale est réglementé : il correspond au prix fabricant hors taxes (PFHT) fixé par arrêté ministériel après négociation entre le comité économique des produits de santé (CEPS) et le laboratoire.

4.1 Prix des médicaments hospitaliers

Le marché hospitalier des médicaments regroupe ceux consommés au sein des établissements hospitaliers et ceux rétrocédés à des patients ambulatoires. Parmi les consommations intra-hospitalières, certains médicaments onéreux, regroupés sur une liste arrêtée par le ministère de la santé, sont pris en charge en sus des prestations d'hospitalisation, en complément des tarifs de remboursement des groupes homogènes de séjour (GHS). Cette liste, dite liste « en sus » ou liste « hors GHS », inclut notamment l'infliximab, l'etanercept et l'adalimumab. En 2014, les médicaments hospitaliers inclus dans le tarif des GHS représentaient un montant de près de 1,4 milliards d'euros, ceux facturés en sus des GHS représentaient plus de 3 milliards d'euros (63).

Au cours d'une procédure d'achat de médicaments, les prix proposés par les fournisseurs aux établissements de santé sont entièrement libres. Les principaux facteurs pouvant expliquer les variations de prix observés sont :

- la définition du besoin : la validation d'équivalence thérapeutique entre deux médicaments, en associant le corps médical, permet d'éviter les monopoles et ainsi favoriser la mise en concurrence entre les fournisseurs ;
- la date de contractualisation du marché : les évolutions de statut et de l'environnement économique d'un médicament (obtention de nouvelles AMM, apparition de génériques ou biosimilaires, etc.) influencent son prix au fur et à mesure de ces évènements ;
- la politique d'achat menée par l'établissement : les établissements de santé sont encouragés à regrouper leurs achats afin d'obtenir un volume suffisant permettant d'obtenir de meilleurs prix ;
- la stratégie d'achat adoptée : elle comprend le choix de la procédure, la durée du marché et l'allotissement.

Le choix de la procédure est important à considérer au cours de l'élaboration de la stratégie d'achat. Les textes réglementaires qui encadrent ces procédures sont régulièrement révisés. En 2015, elles étaient soumises à l'ancien code des marchés publics, aujourd'hui abrogé et remplacé par l'ordonnance n°2015-899 du 23 juillet 2015 et par le décret n°2016-360 du 25 mars 2016. Les textes réglementaires prévoient que le choix de la procédure dépend du montant estimatif du besoin et de la nature concurrentielle des produits à acquérir. L'acheteur doit choisir la procédure la plus adaptée à son besoin. Dans le cadre des achats des produits de santé, l'appel d'offres, le marché à procédure adaptée et le marché négocié sans publicité ni mise en concurrence sont les plus couramment utilisés.

Les procédures par appel d'offres sont à utiliser dans la majorité des cas. Son seuil d'application est de 209 000 euros HT pour les marchés de fournitures et de services des collectivités territoriales, auxquels appartiennent les produits de santé (64). Cette procédure

porte donc sur des montants significatifs. Elle est dite « ouverte » dans le cas où tous les fournisseurs peuvent soumettre des offres et « restreinte » lorsque seuls les candidats sélectionnés par l'acheteur sont autorisés à soumissionner. L'appel d'offres est réalisé sans aucune négociation et sur des critères de jugement des offres précis et connus des candidats. Il permet une mise en concurrence la plus large tout en garantissant les principes fondamentaux de la commande publique, à savoir la liberté d'accès à la commande publique, l'égalité de traitement des candidats et la transparence des procédures (article 4 du décret n°2016-360 du 25 mars 2016). Dans la situation où le montant estimatif du besoin est inférieur à 209 000 euros HT, l'acheteur a la possibilité de recourir à un marché à procédure adaptée.

Le marché à procédure adaptée est habituellement utilisé en alternative à l'appel d'offres. Dans ce cas, l'acheteur est plus libre dans la mise en œuvre de la procédure (durée plus courte, possibilité de négociation, etc.), mais doit veiller à respecter les principes fondamentaux de la commande publique.

Le marché négocié sans publicité ni mise en concurrence autorise l'acheteur à négocier directement auprès des fournisseurs. Cette procédure d'achat est adaptée pour les médicaments en situation de monopole ou pour relancer des lots pour lesquels les offres des candidats étaient inappropriées (absence d'offre ou offre qui apporte une réponse sans rapport avec le besoin) au cours d'un appel d'offres.

Bien que les prix proposés par les laboratoires soient libres en milieu hospitalier et dépendants des facteurs cités ci-dessus, le code de la sécurité sociale fixe un tarif de remboursement des médicaments inscrits sur la liste en sus des GHS, ainsi que pour les médicaments rétrocédés (65). Ces tarifs résultent d'un accord-cadre entre le LEEM (les entreprises du médicament) et le CEPS (accord cadre du 30 mars 2004, revu en décembre 2012 et en décembre 2015). Le plafond de remboursement par l'assurance maladie

correspond au tarif de responsabilité. Dans le cas où un établissement achète un médicament à un prix supérieur au tarif de responsabilité, le différentiel d'achat est à la charge de l'établissement. A l'inverse, si un établissement obtient un prix inférieur, il peut le facturer sur la base du tarif de responsabilité. La moitié du différentiel est conservé par l'établissement de santé (marge d'intéressement) (66), l'autre moitié est récupérée par l'assurance maladie.

4.2 Prix des médicaments remboursés et dispensés en officines

Le prix des médicaments remboursés en officine est administré. L'Etat détermine un prix de vente au public, qui comprend le PFHT, la marge du grossiste répartiteur, la marge du pharmacien et les frais de dispensation (67).

5. Analyse de marché des biosimilaires

Bocquet F. et al. ont réalisé une première analyse de marché des biosimilaires de G-CSF (68) dans cinq pays européens. Il a été mis en évidence que le taux de pénétration des biosimilaires est dépendant de leurs circuits de dispensation. En effet, les pays dans lesquels la dispensation du G-CSF est réalisée majoritairement via le circuit de ville sont associés à un plus faible taux de pénétration des biosimilaires (cas de la France et de l'Allemagne). A l'inverse, le taux de pénétration des biosimilaires de G-CSF semble plus important en cas de dispensation via le circuit hospitalier (cas du Royaume-Uni). Les mesures incitatives présentes en Allemagne favorisant l'utilisation des biosimilaires (système de quotas pour les médecins de ville par exemple) semblent avoir peu d'influence pour augmenter le taux de pénétration des biosimilaires. Une seconde analyse de marché des biosimilaires d'EPO (69) en Europe, ainsi qu'au Japon, a également été réalisée par les mêmes auteurs. Contrairement au marché du G-CSF, aucun lien n'a pu être mis en évidence entre le circuit de dispensation et le taux de pénétration des biosimilaires d'EPO. En revanche, les mesures incitatives

présentes en Allemagne semblent efficaces, dans le cas de cette classe thérapeutique, pour augmenter l'utilisation des biosimilaires.

En conclusion, le marché des biosimilaires est très hétérogène et dépend de la classe thérapeutique et des pays considérés. La promotion d'un biosimilaire par les laboratoires pharmaceutiques s'apparente davantage à celle d'un médicament biologique *princeps* que d'un médicament générique. De plus, dans ces deux études, aucun lien entre le prix des biosimilaires et leur taux de pénétration n'a pu être établi.

En France, pour les biomédicaments dispensés en ville, le CEPS applique actuellement une baisse du PFHT de 10 % à 15 % pour le *princeps* lors de la perte de son brevet et une baisse de 20 % à 30 % pour les médicaments biosimilaires (63). A titre de comparaison, pour les génériques de ville, la différence du PFHT est initialement de 60 % (70) par rapport au prix du *princeps*, qui voit lui son prix diminuer de 20 %. Ces différences entre médicaments chimiques et médicaments biologiques s'expliquent notamment par le coût plus élevé de développement et de production des biomédicaments.

En milieu hospitalier, le CEPS applique une baisse des tarifs de remboursement de 10 % pour le produit de référence. Les tarifs des biosimilaires sont alignés au même niveau afin de maintenir la concurrence entre les produits. Cependant, ces tarifs appliqués ne préjugent pas des prix réellement proposés par les laboratoires dans le cadre des marchés hospitaliers, les prix étant entièrement libres.

Du fait des enjeux économiques considérables, les laboratoires pharmaceutiques tentent d'interférer dans la diffusion ou la non diffusion des biosimilaires. En effet, les industries commercialisant des médicaments *princeps* tendent à prolonger leur exclusivité afin de rentabiliser au maximum leurs investissements, comme le montre le dépôt de plainte du laboratoire Sanofi à l'encontre du laboratoire Eli Lilly. Ce dernier avait déposé une demande d'AMM auprès de la Food and Drug Administration pour un biosimilaire d'insuline

glargine. Cependant, le laboratoire français a contesté ce dépôt d'AMM en accusant Eli Lilly de violer sept des brevets protégeant le médicament de référence (Lantus®). A côté des recours judiciaires, la commercialisation de médicaments dits de « seconde génération », en changeant les caractéristiques externes des médicaments par rapport aux *princeps* (nouveau dosage, nouvelle voie d'administration, pegylation, etc.) est une stratégie très largement utilisée par les industries pharmaceutiques pour freiner l'arrivée de la concurrence (71).

6. Financement des médicaments en sus des prestations d'hospitalisation

Le décret n°2005-1023 du 25 août 2005 relatif au contrat de bon usage du médicament (CBUM) prévoit un remboursement des spécialités onéreuses hors GHS des services de médecine, chirurgie et obstétrique (MCO) sous réserve qu'elles soient prescrites dans le cadre des référentiels nationaux ou régionaux (AMM, protocole thérapeutique temporaire (PTT) et des RTU). La prescription hors référentiels est possible mais la justification (publication, cas rapporté, etc.) doit être renseignée dans le dossier médical du patient. Une diminution du taux de remboursement de ces médicaments peut être décidée par l'agence régionale de santé (ARS) à l'encontre d'un établissement en cas de non-respect des engagements souscrits dans le CBUM.

Les consommations des spécialités onéreuses sont transmises mensuellement aux tutelles via le fichier FichComp généré sur la plateforme e-PMSI par le département d'information médicale (DIM) des établissements. Ce fichier comprend toutes les unités de traitements administrés au sein de l'établissement. Il permet de lier les consommations remboursées en sus des GHS au séjour qui les a motivées. Les spécialités onéreuses remboursables en sus du GHS sont codées au sein du PMSI via leurs codes d'unités communes de dispensation (UCD). Les patients sont identifiés dans le fichier FichComp par un numéro patient unique, également appelé identifiant permanent du patient (IPP). Chaque passage d'un patient dans une unité médicale est codé avec un diagnostic principal unique

correspondant en général au motif d'entrée du patient dans l'unité médicale, et éventuellement un diagnostic relié, qui correspond aux comorbidités pour lesquelles des moyens thérapeutiques ou diagnostics ont été réalisés.

7. Les prescriptions hospitalières médicamenteuses exécutées en ville (PHMEV)

Les prescriptions hospitalières médicamenteuses exécutées (ou dispensées) en ville correspondent aux prescriptions de médicaments remboursables émanant des établissements de santé publics et privés pour des patients qui ne sont pas hospitalisés. Elles regroupent les prescriptions de sortie d'hôpital, de consultations externes ou des services d'urgence et de rétrocession. Les dispensations de ces prescriptions sont réalisées par les pharmacies d'officine ou, dans une moindre mesure, les pharmacies à usage intérieur dans le cadre de la rétrocession. Leurs remboursements sont prélevés sur l'enveloppe financière des soins de ville.

Les PHMEV représentent un enjeu financier majeur car elles constituent le principal facteur de progression des dépenses de médicaments en ville. Afin de maîtriser l'évolution de ces dépenses, les PHMEV sont soumises à une régulation spécifique mise en œuvre suite à la loi de financement de la sécurité sociale de 2010. Néanmoins, leurs croissances restent soutenues. En 2015, le taux d'évolution s'établit à 5,5 % par rapport à l'année 2014 (hors rétrocession et hors traitements de l'hépatite C) alors que le taux cible national de l'évolution de ces dépenses était fixé par arrêté à 3,2 % (72). En 2016, le taux prévisionnel de ces dépenses s'établit à 4 % (73). Les ARS sont chargées de suivre ces dépenses pour chaque établissement de santé. En cas de non-respect de ce taux cible, un contrat d'amélioration de la qualité et de l'organisation des soins est établi entre l'assurance maladie et les établissements de santé pour une durée de trois ans. Ce contrat comporte notamment un objectif de progression du volume de prescription des médicaments génériques (74).

En 2014, Humira[®] et Enbrel[®] sont respectivement le premier et le cinquième médicament en termes de dépenses des PHMEV. Les montants remboursés dans la France en 2014 atteignaient respectivement 395,2 millions d'euros et 264,5 millions d'euros, soit une hausse de 9,8 % pour Humira[®] et une baisse de 0,56 % pour Enbrel[®] par rapport à l'année 2013 (75). L'arrivée des biosimilaires pour ces deux médicaments est donc susceptible d'avoir un impact économique non négligeable sur ces dépenses.

DEUXIÈME PARTIE : PRÉSENTATION DU GROUPEMENT DE COMMANDES DES PRODUITS DE SANTÉ PHARMALP'AIN

1. Les stratégies d'achat groupé

Les achats constituent le deuxième poste de dépenses des établissements publics de santé après celui de la masse salariale (Direction générale de l'offre de soins (DGOS), 2011). Dans une démarche de gestion plus performante de l'Etat, les établissements sont incités, par la DGOS et les ARS depuis fin 2005, à constituer des groupements de commandes ou à adhérer à des groupements existants. Le programme PHARE lancé en 2011 par la DGOS vise à structurer la fonction achat des centres hospitaliers (CH) dans le but de réaliser des économies et ainsi dégager des marges de manœuvre supplémentaires aux hôpitaux (76). La mise en application de ce programme a conduit entre autre à une généralisation de la mesure et de la valorisation de la « performance achat », en s'appuyant sur le calcul du « gain achat » (77).

Les groupements de commandes sont définis à l'article 28 de l'ordonnance n°2015-899 du 23 juillet 2015 relative aux marchés publics. Au sein d'un groupement, un coordonnateur nommé réalise les procédures d'achats pour le compte des établissements membres du groupement, charge aux établissements d'assurer ensuite l'exécution des marchés. Deux grands modèles de regroupement sont observés (78) :

- le regroupement des centres hospitaliers universitaires (CHU) ainsi que plusieurs centres hospitaliers ayant une activité importante au sein du groupement de coordination sanitaire d'union des hôpitaux pour les achats (GCS UniHa). Plus de soixante établissements adhèrent à ce groupement à l'échelon national en 2016 ;
- le regroupement d'établissements présents sur un même territoire de santé, auxquels appartiennent les groupements de commandes régionaux. Le réseau d'acheteurs

hospitaliers (Resah) d'île de France, le groupement de Garonne, le groupement d'Aquitaine ou encore le groupement PharmAlp'Ain en sont des exemples.

2. Les groupements de commandes en région Auvergne Rhône-Alpes en 2015

En 2015, en dehors des CHU, l'achat des produits pharmaceutiques au sein de la région Auvergne Rhône-Alpes est organisé autour de cinq groupements de commandes régionaux, de taille variable : le groupement Drôme-Ardèche, le groupement PharmaVienne, le groupement PharmaLoire, le groupement PharmAuvergne et le groupement PharmAlp'Ain. Ces cinq groupements de commandes fonctionnent par autofinancement via les cotisations des établissements adhérents. Les coordinateurs techniques sont des pharmaciens présents sur le terrain.

La figure 3 et le tableau V reprennent quelques éléments clefs de ces groupements :



Figure 3 : Cartographie des groupements de commandes des produits de santé dans la région Auvergne Rhône-Alpes en 2015, hors CHU (79)

En rouge : périmètre du groupement de commandes PharmAlp'Ain

En jaune : périmètre du groupement de commandes Drôme-Ardèche

En vert : périmètre du groupement de commandes PharmaVienne

En orange : périmètre du groupement de commandes PharmaLoire

En violet : périmètre du groupement de commandes PharmAuvergne

Tableau V : Les groupements régionaux de la région Auvergne Rhône – Alpes en 2015 (79)

Groupement	Année de création	Nombre d'adhérents	Territoire couvert	Nombre de lits (MCO)	Marché notifié (€ TTC en 2015)	Etablissement coordonnateur
Drôme-Ardèche	2009	22	Drôme / Ardèche / Isère	6 500 (1 800)	46 millions	CH Le Valmont (Montéleger)
PharmAlp'Ain	1973	33	Savoie / Haute-Savoie / Ain / Isère	13 000 (4 150)	95 millions	CH Annecy- Genevois
PharmAuvergne	2013	32	Allier / Cantal / Haute-Loire / Puy de Dôme	11 300 (2 720)	80 millions	CH Émile Roux (Puy en Velay)
PharmaLoire	1984	8	Loire	4 200 (1 200)	25 millions	CH de Roanne
PharmaVienne	2004	29	Ardèche / Isère / Rhône / Ain	8 200 (2 400)	50 millions	CH Lucien Hussel (Vienne)

Les intérêts des groupements de commandes sont multiples : ils permettent de mutualiser les besoins pour atteindre un volume d'achat conséquent, permettant de bénéficier des meilleurs tarifs ainsi que des meilleures remises. Les tâches administratives de consultations et de passations des marchés sont concentrées sur un seul centre coordonnateur bénéficiant d'une expertise achat et d'un soutien juridique. De plus, les groupements favorisent les échanges et l'harmonisation des pratiques entre les différents utilisateurs, dans le respect du bon usage, tout en permettant d'optimiser la politique d'achat. Cette mutualisation des achats peut néanmoins présenter des difficultés, notamment lors de l'étape du choix car un consensus doit être obtenu auprès de tous les utilisateurs.

3. Le groupement de commandes PharmAlp'Ain

Le groupement de commandes PharmAlp'Ain a été le premier groupement de commandes des produits pharmaceutiques de la région, créé le 19 janvier 1973 à l'initiative de plusieurs directeurs d'hôpitaux du département de la Savoie. Ce groupement n'a cessé d'évoluer dans le temps, comme le résume la figure 4.

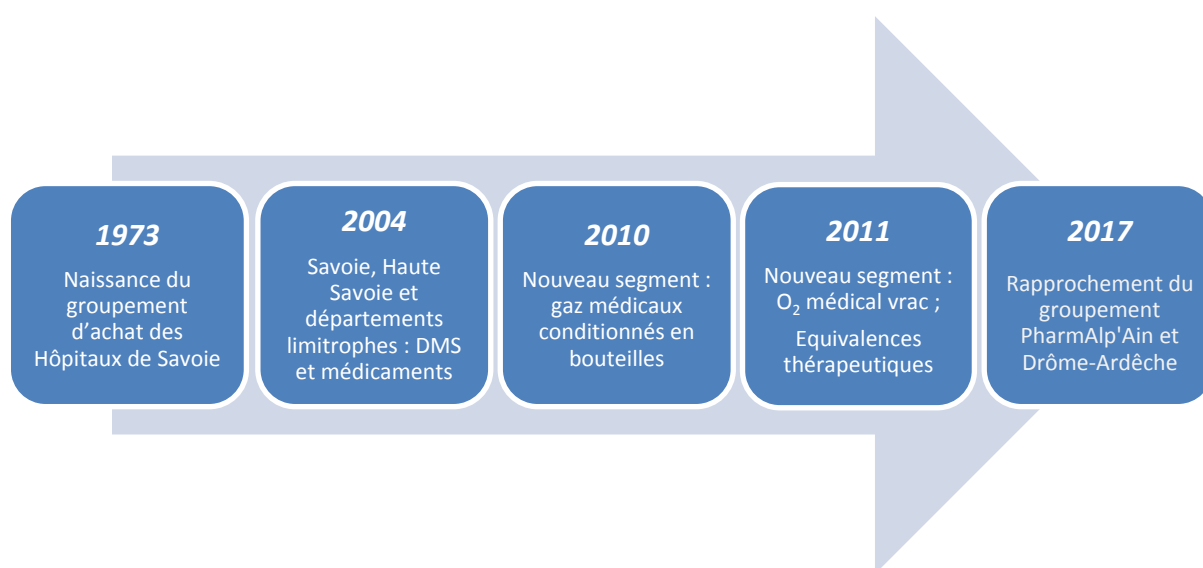


Figure 4 : Historique du groupement de commandes PharmAlp'Ain

En 2015, PharmAlp'Ain comprenait 33 établissements de santé, représentant une capacité d'environ 13 000 lits (dont 4 150 lits de MCO et 1 200 lits de SSR) répartis dans les départements de Savoie, de Haute-Savoie, de l'Ain et de l'Isère. L'annexe 2 présente la liste des établissements adhérents au groupement au 27 janvier 2015. Le centre coordonnateur responsable des marchés est le centre hospitalier Annecy-Genévois. Les marchés traités par le groupement durant l'année 2016 sont synthétisés dans le tableau VI.

Tableau VI : Montants des achats traités en 2016 par le groupement PharmAlp'Ain

Segment d'achat	Nombre de lots	Montant TTC (en €) des marchés notifiés
Médicaments et médicaments dérivés du plasma	1 657	85 923 300
Dispositifs médicaux – Pansements – Sets – Drapage opératoire	750	12 576 300
Dispositifs médicaux non stériles et consommables stériles ou non liés à des équipements biomédicaux	165	4 755 000
Fluides médicaux conditionnés & vrac	11	801 200
Total	2 583	104 055 800

4. Évolutions attendues de l'organisation des achats hospitaliers

L'année 2016 est marquée par un contexte très évolutif de la fonction achat. Les fusions des régions, la mise en place des groupements hospitaliers de territoire (GHT) ainsi que la mise en application de la nouvelle stratégie nationale du programme PHARE qui fixe comme objectif 1,4 milliards de gains sur achat pour la période 2015-2017, sont à la base d'une nouvelle réflexion sur cette fonction.

L'ensemble des établissements réunis au sein d'un même GHT auront une politique d'achat qui sera coordonnée par l'établissement support de ce GHT. Ce dernier aura trois niveaux d'action à sa disposition suivant la nature des segments d'achat, qu'il pourra traiter :

- avec sa propre équipe d'acheteurs ;
- soit recourir à des opérateurs d'achats mutualisés régionaux ;
- soit recourir à des opérateurs d'achats mutualisés nationaux (UniHa, le Resah ou l'UGAP).

De plus, la DGOS encourage à réduire le nombre de groupements d'achats régionaux par segments, afin que leurs activités soit en concordance avec le nouveau périmètre des régions. L'objectif cité dans le programme PHARE est d'un à deux groupements par région.

En réponse à ces changements, plusieurs évolutions sont attendues au sein de la région Auvergne Rhône-Alpes. Un rapprochement des groupements Drôme-Ardèche et PharmAlp'Ain a été proposé et validé par l'ensemble des établissements adhérents. Une convention constitutive de ce nouveau groupement sera proposée d'ici la fin de l'année 2016, pour permettre une convergence des marchés sur la période 2017 – 2020. En parallèle, un projet similaire est en cours de réflexion entre les groupements de PharmaVienne et PharmaLoire, ce qui permettrait, le cas échéant, d'atteindre trois groupements d'achats dans la région Auvergne Rhône-Alpes.

5. Historique du référencement de l'infliximab biosimilaire au sein du groupement PharmAlp'Ain

5.1 Contexte et analyse du besoin

L'expiration du brevet du Remicade[®] le 15 février 2015 et la commercialisation des biosimilaires qui a suivi, a conduit à une modification du contexte économique et concurrentiel du Remicade[®], dont le poids économique annuel était de quatre millions d'euros pour le groupement PharmAlp'Ain sur l'année 2014. En conséquence, le marché du Remicade[®] en vigueur a été résilié selon les conditions prévues aux articles 29 à 36 du cahier des clauses administratives générales de fournitures courantes et de services. En parallèle à cette résiliation, une procédure de mise en concurrence a été initiée afin de bénéficier de la baisse de prix attendus pour ce médicament.

En 2015, les recommandations en vigueur de l'ANSM, reprises dans l'article 47 de la loi de financement de la sécurité sociale de 2014, se voulaient prudentes vis-à-vis des biosimilaires. En effet, les tutelles préconisaient de n'instaurer les biosimilaires que chez les

patients naïfs de tout traitement par le biomédicament de référence afin de diminuer le risque d'immunogénicité (34).

5.2 Choix de la procédure

Dans le cadre de la mise en concurrence du marché de l'infliximab, le montant estimé de la consultation dépassant le seuil, fixé à l'époque à 207 000 € HT (actuellement à 209 000 € HT) selon le code des marchés publics, un appel d'offres ouvert a été lancé.

5.3 Stratégie de l'allotissement

L'allotissement est une étape stratégique qui doit permettre l'expression de l'ensemble des besoins des utilisateurs tout en favorisant la plus grande concurrence entre les fournisseurs. Afin d'anticiper la commercialisation des biosimilaires d'infliximab, une réflexion sur l'allotissement a été menée dès janvier 2015, en partenariat avec les cliniciens.

Deux stratégies d'allotissement étaient envisageables :

- allotir un seul lot d'infliximab, permettant de référencer, soit le *princeps*, soit un biosimilaire ;
- diviser le besoin en deux lots distincts : un premier lot destiné à traiter les patients naïfs de traitement par infliximab ; un second lot destiné à traiter les patients déjà initiés sous infliximab *princeps*.

Allotir en un lot unique stimule au maximum la concurrence et s'avère être le plus efficace économiquement. En revanche, allotir en deux lots permet de suivre les recommandations de l'ANSM de 2013.

Dans le cas du groupement PharmAlp'Ain, la commission technique a proposé un allotissement en deux lots distincts, intitulés :

- « infliximab injectable traitement patients naïfs » ;
- « infliximab injectable suite traitements initiés ».

La chronologie de cet appel d'offres est représentée dans la figure ci-dessous :

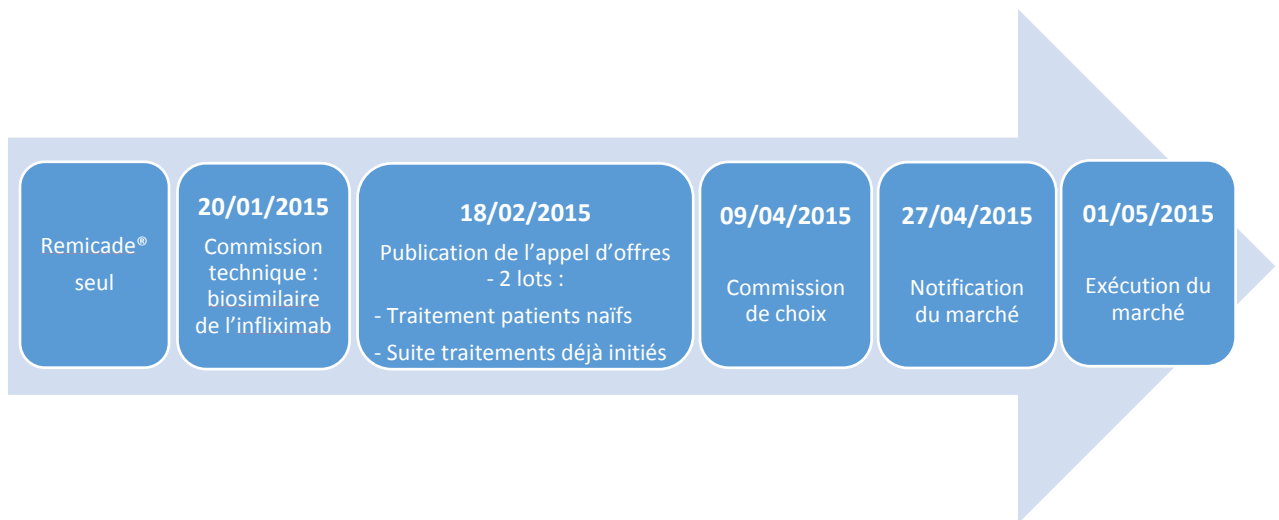


Figure 5 : Historique de la mise en concurrence de l'infliximab suite à l'arrivée sur le marché de biosimilaires au sein du groupement de commandes PharmAlp'Ain

Il est important de relever que la stratégie d'un allotissement peut faire l'objet de contestation. Ainsi, dans ce contexte similaire de mise en concurrence de l'infliximab, le laboratoire MSD a contesté les conditions de passation d'un marché engagé par le CHU de Nice (80). Le contentieux portait sur une procédure d'appel d'offres ouvert publiée le 26 mars 2015 et pour laquelle le CHU n'avait pas alloué le lot d'infliximab selon le statut des patients à traiter (patients naïfs ou en poursuite). Ce marché s'adressait donc à l'ensemble de la patientèle pouvant recevoir l'infliximab. Le tribunal administratif, en s'appuyant sur la réglementation du code de la santé publique, a contraint le CHU d'annuler sa procédure.

5.4 Analyse des offres des candidats et notification du marché

Les critères de choix et de jugement des offres ont été effectués dans les conditions prévues à l'époque par l'article 53 du code des marchés publics, selon les critères non discriminatoires renseignés dans le règlement de consultation (tableau VII).

Tableau VII : Critères de choix et de jugement des offres

Critère	Elément d'appréciation	Pondération
Valeur technique	Niveau de preuve de l'efficacité clinique et tolérance : AMM, étendue des indications, référentiels de bon usage, études cliniques.	25 %
	Sécurité d'emploi : conditionnements primaire et secondaire sécurisants, lisibilité de l'étiquetage, origine et procédé de fabrication, dosage adapté aux modalités d'utilisation, forme pharmaceutique et conservation (température, lumière, durée de stabilité).	25 %
	Prestations du fournisseur (caractéristiques techniques et performances du fournisseur) : conditions de livraisons, aide à l'administration des médicaments (fourniture de dispositifs médicaux, supports de formation, etc.), aide au suivi, registre patients.	20 %
Coût d'utilisation	Prix*	20 %
	Coût d'utilisation indirect	10 %

* La note prix est calculée selon la formule suivante :

$$20 \times \left[1 - \left(\frac{(\text{montant offre notée} - \text{montant minimum})}{\text{montant maximum}} \right) \right]$$

Le classement des offres obtenu à partir de ces critères permet de sélectionner, parmi les différents candidats, l'offre la plus avantageuse, dite la « mieux disante ». Ainsi, la commission technique de choix a proposé de retenir le biosimilaire Inflectra[®] pour le lot « infliximab injectable traitement patients naïfs ». Pour le lot « infliximab injectable suite traitements initiés », le choix s'est porté sur Remicade[®].

TROISIÈME PARTIE : ÉTUDE DE L'IMPACT ECONOMIQUE DES BIOSIMILAIRES D'ANTI-TNF ALPHA À L'ÉCHELLE DU GROUPEMENT DE COMMANDES PHARMALP'AIN

En 2015, un appel d'offres mettant en concurrence l'infliximab pour les établissements du groupement de commandes PharmAlp'Ain a abouti au référencement de l'infliximab *princeps* (Remicade[®]) et d'un de ses biosimilaires (Inflectra[®]). L'année suivante, le premier biosimilaire d'étanercept (Enbrel[®]) a été commercialisé en France, sous le nom de marque Benepali[®]. La commercialisation du premier biosimilaire d'adalimumab (Humira[®]) est attendue pour 2018. Contrairement à l'infliximab qui est réservé à l'usage hospitalier, l'étanercept et l'adalimumab peuvent être prescrits par des spécialistes exerçant en ville, en renouvellement d'une prescription initiale hospitalière annuelle.

Dans ce contexte, un bilan des prescriptions des spécialités d'infliximab à l'échelle du groupement de commandes PharmAlp'Ain est mené dans une première étude. Une seconde étude évalue l'impact économique des futures PHMEV des biosimilaires d'adalimumab et d'étanercept pour ces mêmes établissements.

Première étude :

Bilan de la prescription d'infliximab au sein des établissements adhérents au groupement de commandes PharmAlp'Ain

1. Objectif

L'objectif de cette étude est de réaliser un état des lieux du nombre de patients traités par l'infliximab *princeps* et biosimilaire, ainsi que les économies réalisées, selon les indications et les statuts des patients, à l'échelle des territoires de santé couverts par le groupement de commandes PharmAlp'Ain.

2. Matériel et méthode

Il s'agit d'une étude rétrospective, observationnelle et multicentrique. Seuls les centres hospitaliers adhérents au groupement de commandes PharmAlp'Ain ayant référencé l'infliximab ont été inclus, à savoir :

- dans le département de l'Ain : le CH de Belley, le CH de Bourg en Bresse, le CH du Haut-Bugey ;
- dans le département de Savoie : le CH d'Albertville-Moutiers, le CH Métropole Savoie (les sites de Chambéry et d'Aix les Bains sont identifiés comme deux centres hospitaliers distincts dans les résultats) et le CH de Saint Jean de Maurienne ;
- dans le département de Haute-Savoie : le CH Alpes-Léman, le CH Annecy-Genévois (les sites d'Annecy et de Saint Julien en Genevois), les Hôpitaux du Léman ainsi que les Hôpitaux du pays du Mont-Blanc.

Pour chacun des patients traités par l'infliximab sur la période du 1^{er} janvier 2011 au 31 décembre 2015, le DIM de chacun des hôpitaux a extrait à partir des données issues du PMSI et du fichier FichComp les informations suivantes : numéro IPP, numéro de séjour, date d'administration, code UCD (9398352 pour Inflectra[®] et 9213737 pour Remicade[®]), les deux premières lettres du nom et la première du prénom du patient, date de naissance, date d'entrée et de sortie du séjour, nombre d'unités administrées durant le séjour, le diagnostic principal et le diagnostic relié.

Un patient pour lequel les données issues du PMSI ne permettent pas de retrouver une administration d'infliximab antérieure aux périodes analysées est défini comme une initiation de traitement. Les patients ne répondant pas à cette définition sont considérés comme en poursuite de traitement.

Afin d'évaluer s'il y a une évolution des prescriptions avant et après le référencement du biosimilaire (à partir du 1^{er} mai 2015), deux périodes de huit mois sont analysées.

Sur la période du 1^{er} mai 2014 au 31 décembre 2014, il est déterminé pour chacune des indications :

- le nombre de poursuites de traitement par Remicade[®] ;
- le nombre d'initiations de traitement par Remicade[®] ;

Sur la période du 1^{er} mai 2015 au 31 décembre 2015, il est déterminé pour chacune des indications :

- le nombre de poursuites de traitement par Remicade[®] ;
- le nombre d'initiations de traitement par Remicade[®] ;
- le nombre d'initiations de traitement par Inflectra[®] ;
- le nombre de relais de Remicade[®] vers Inflectra[®] et inversement.

Les variables qualitatives sont exprimées en nombre (pourcentage) et les variables quantitatives sont exprimées en moyennes \pm l'écart-type.

Le gain économique est calculé à partir de la différence de coût unitaire entre le prix historique appliqué au groupement dans le précédent marché (égal au tarif de remboursement du CEPS de l'inflximab en 2015, soit 434,40 € HT (81)) et les nouveaux prix d'achat obtenus suite à l'appel d'offres par le groupement PharmAlp'Ain pour le *princeps* et le biosimilaire :

$$\text{Gain économique} = [\text{prix historique} - \text{prix nouveau marché}] \times \text{nombre de flacons administrés} \quad (77)$$

Ce calcul tient compte d'une baisse de prix d'achat du biosimilaire appliquée au groupement à partir du 1^{er} octobre 2015, obtenue après négociation auprès du fournisseur.

Le calcul de la marge d'intéressement du *princeps* et du biosimilaire est réalisé à partir de la formule ci-dessous :

$$\text{Marge d'intéressement} = \left[\frac{(\text{tarif de remboursement} - \text{prix d'achat})}{2} \right] \times \text{nombre de flacons administrés}$$

Un recueil des éventuels effets indésirables a été réalisé à partir des dossiers informatiques et papier des patients.

Une autorisation de la commission nationale de l'informatique et des libertés a été obtenue pour cette étude (demande d'autorisation n°1932335).

3. Résultats

Parmi les 11 centres hospitaliers inclus, 10 ont accepté la transmission des données. La figure 6 montre une augmentation significative, selon le modèle de régression linéaire ($p = 0,01$), du nombre de patients traités par l'infliximab toutes spécialités confondues au cours du temps à l'échelle du groupement (+ 63 % en 5 ans).

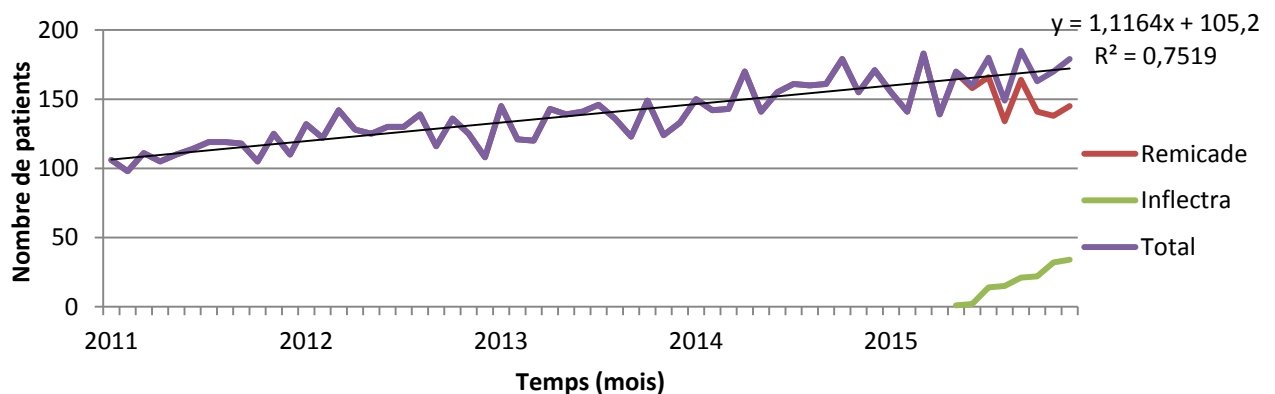


Figure 6 : Évolution du nombre de patients traités mensuellement par l'infliximab du 1^{er} janvier 2011 au 31 décembre 2015

La figure 7 montre que 71 % des administrations réalisées au cours de l'année 2015 sont concentrées sur trois établissements du groupement (CH n°5, n°6 et n°8).

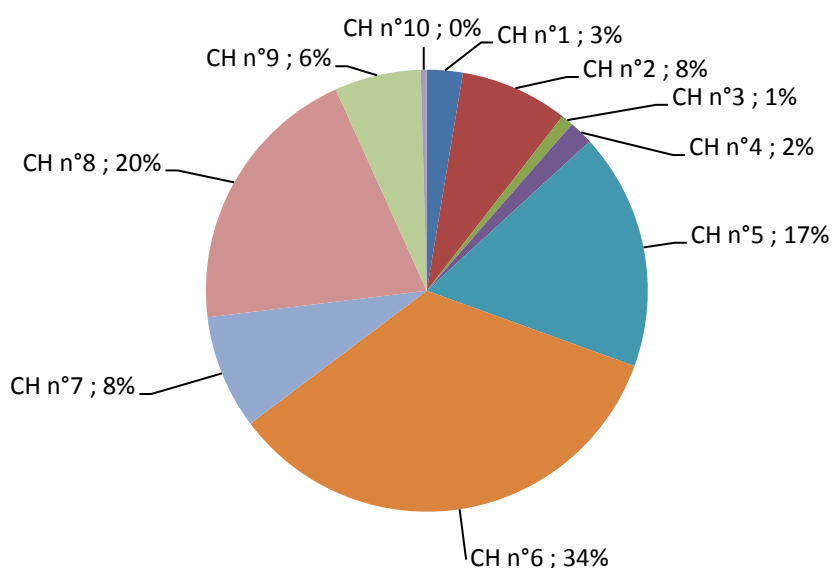


Figure 7 : Répartition du nombre d'administrations d'infliximab toutes spécialités confondues en 2015 selon les établissements

Sur la période du 1^{er} mai 2014 au 31 décembre 2014, l'âge moyen de la population traitée par l'infliximab était de $45,01 \pm 16,81$ ans ; le sex-ratio (homme/femme) était de 0,97.

Sur la période du 1^{er} mai 2015 au 31 décembre 2015, l'âge moyen de la population traitée par l'infliximab était de $45,66 \pm 16,68$ ans ; le sex-ratio (homme/femme) était de 0,98.

D'après ces données démographiques, les deux populations de patients semblent donc être comparables.

La répartition par spécialités médicales des patients traités par Remicade[®] et Inflectra[®] est présentée dans les tableaux VIII, IX et X selon leurs statuts et la période.

Tableau VIII : Répartition par spécialités médicales des patients traités par Remicade® du 1^{er} mai au 31 décembre 2014

	Rhumatologie	Gastroentérologie	Dermatologie	Autres*	Total
Initiation	32	35	0	3	70
Poursuite	147	114	5	1	267
Total	179 (53,1 %)	149 (44,2 %)	5 (1,5 %)	4 (1,2 %)	337

*Indications hors AMM. Le détail de la répartition des patients selon les établissements est présenté en annexe 3.

Tableau IX : Répartition par spécialités médicales des patients traités par Remicade® du 1^{er} mai au 31 décembre 2015

	Rhumatologie	Gastroentérologie	Dermatologie	Autres*	Total
Initiation	10	13	0	1	24
Poursuite	139	139	1	5	284
Total	149 (48,4 %)	152 (49,4 %)	1 (0,3 %)	6 (1,9 %)	308

*Indications hors AMM. Le détail de la répartition des patients selon les établissements est présenté en annexe 4.

Tableau X : Répartition par spécialités médicales des patients traités par Inflectra® du 1^{er} mai au 31 décembre 2015

	Rhumatologie	Gastroentérologie	Dermatologie	Autres*	Total
Initiation	22	16	1	2	41
Relais	9	1	1	1	12
Total	31 (58,5 %)	17 (32 %)	2 (3,8 %)	3 (5,7 %)	53

*Indications hors AMM. Le détail de la répartition des patients selon les établissements est présenté en annexe 5.

Entre le 1^{er} mai et le 31 décembre 2015, 361 patients ont été traités par l’infliximab. Les initiations de traitement concernaient 65 patients et les poursuites 296 patients. A l’échelle du groupement, près de 15 % (53/361) de la cohorte de patients traités par l’infliximab ont reçu le biosimilaire. Parmi les patients traités par le biosimilaire, 77 % d’entre eux étaient des initiations de traitement et 23 % des relais chez des patients précédemment traités par le *princeps*. Près de 3,9 % (12/308) des patients en cours de traitement par le *princeps* ont eu un relais vers le biosimilaire. Enfin, plus de 63 % (41/65) des instaurations de traitements par l’infliximab l’ont été sous Inflectra[®].

La figure 8 présente la proportion des initiations de traitement par Remicade[®] et Inflectra[®] selon les centres hospitaliers.

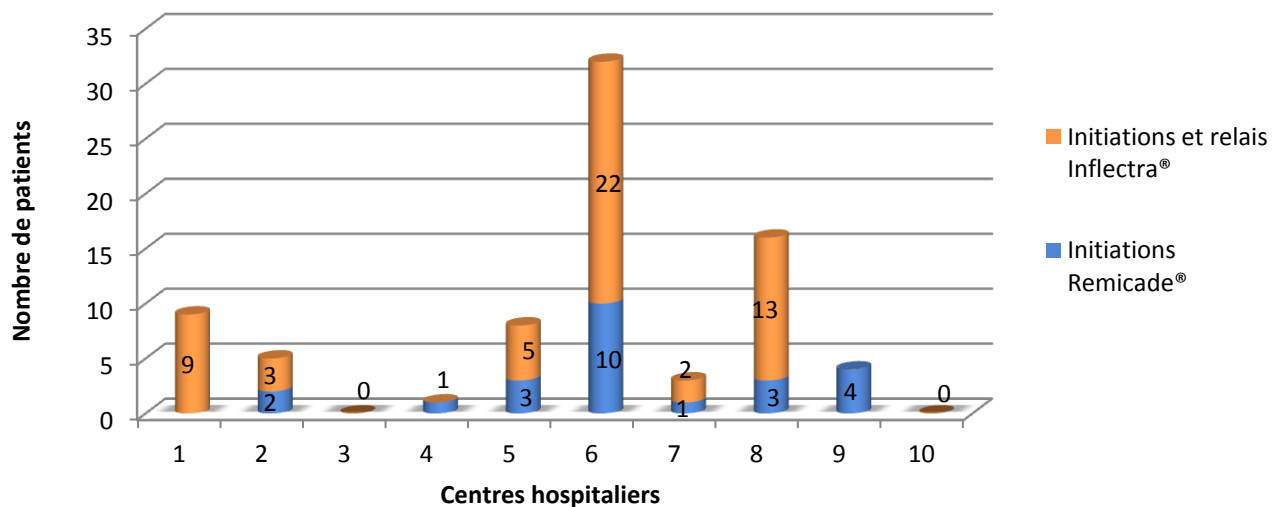


Figure 8 : Répartition des initiations de traitement sous Remicade[®] et sous Inflectra[®] selon les établissements du groupement

Au cours de sa prise en charge, un patient peut recevoir des administrations d'infliximab dans différents établissements du groupement. Ainsi, un même patient peut être comptabilisé dans plusieurs centres hospitaliers dans la figure 8.

Les tableaux XI et XII présentent le gain économique réalisé à l'échelle du groupement suite à l'utilisation de l'infliximab *princeps* et du biosimilaire.

Tableau XI : Gain économique réalisé entre le 1^{er} mai 2015 et le 31 décembre 2015 suite à l'utilisation du Remicade®

	Rhumatologie	Gastroentérologie	Dermatologie	Autres	Total
Nombre d'unités consommés	2 340	2 973	30	97	5 440
Gain économique (en € TTC)	124 500 (43 %)	158 200 (54,6 %)	1 600 (0,6 %)	5 200 (1,8 %)	289 500

Tableau XII : Gain économique réalisé entre le 1^{er} mai 2015 et le 31 décembre 2015 suite à l'utilisation d'Inflectra®

	Rhumatologie	Gastroentérologie	Dermatologie	Autres	Total
Nombre d'unités consommés	383	185	31	51	650
Gain économique (en € TTC)	55 900 (59,5 %)	26 800 (28,5 %)	4 200 (4,5 %)	7 000 (7,5 %)	93 900

Au total, les économies d'achats réalisées pour les établissements du groupement suite à l'utilisation de Remicade® et d'Inflectra® s'élèvent donc à 383 400 € sur les huit mois analysés.

Le gain économique ne comprend pas les différentes remises de fin d'année proposées par les fournisseurs, qui peuvent s'élever à plusieurs milliers d'euros (remise dès l'atteinte d'un

palier seuil pour les commandes passées par support informatique, remise liée aux conditions logistiques, intéressement en cas d'atteinte de l'objectif au niveau du groupement, etc.).

Les montants des marges d'intéressement, du point de vue des établissements hospitaliers, s'élèvent à 144 800 € TTC pour Remicade® et 47 000 € TTC pour Inflectra®. La figure 9 décrit la répartition de ces marges entre les différents centres hospitaliers.

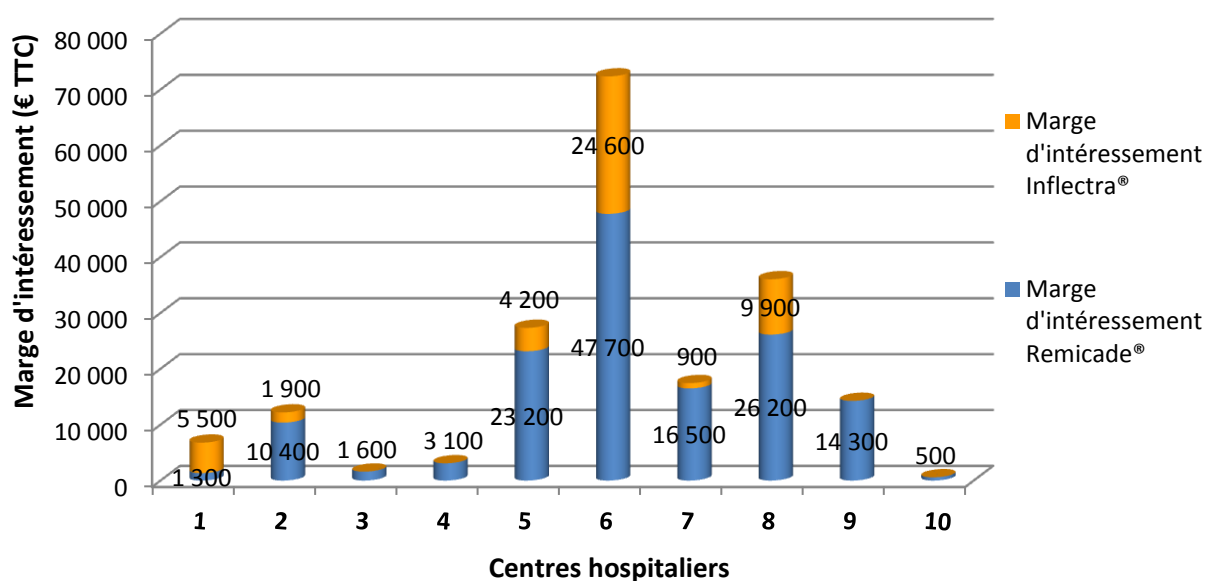


Figure 9 : Répartition des marges d'intéressement selon les établissements

Concernant la sécurité d'utilisation du biosimilaire, aucune interruption de traitement dû à un événement indésirable n'a été observée parmi les établissements adhérents.

4. Discussion

Cette étude évalue les prescriptions de Remicade® et d'Inflectra® sur les territoires de santé couverts par le groupement PharmAlp'Ain de 2011 à 2015. Les données extraites par les DIM, ayant servi pour l'analyse, sont des sources d'informations fiables car elles sont transmises à la sécurité sociale pour le remboursement de ces médicaments.

Le référencement du biosimilaire arrive dans un contexte d'augmentation continue du nombre de patients traités par l'infliximab, toutes spécialités confondues, depuis au moins 2011. Ceci renforce l'intérêt de dégager des économies pour ce médicament. Cette augmentation de la consommation s'explique par le fait que les patients reçoivent au long cours l'infliximab et que la place des arrêts de traitement est encore mal définie dans les recommandations actuelles. Sur toute l'année 2015, 361 patients répartis sur 10 centres hospitaliers étaient traités, ce qui constitue une cohorte de patients importante pour l'analyse des données.

L'absence de saisonnalité des prescriptions d'anti-TNF α au cours de l'année permet de supposer que les résultats observés sur les périodes analysées de mai à décembre 2014 et de mai à décembre 2015 sont représentatifs de la réalité sur une année complète.

Depuis le 1^{er} mai 2015, le nombre de patients traités par Remicade[®] n'a que très légèrement diminué. En effet, peu de relais du *princeps* vers le biosimilaire chez des patients en cours de traitement ont été réalisés, car cela n'était pas recommandé par les tutelles. De plus, près de deux tiers des patients ont été initiés sous Inflectra[®] ce qui montre une adhésion rapide et importante des équipes médicales. Il n'a pas été mis en évidence de différences concernant les indications du Remicade[®] sur la période 2014 et celles d'Inflectra[®] sur la période 2015. Bien que les indications du biosimilaire dans le domaine de la gastro-entérologie aient été validées par extrapolation à partir des études cliniques de rhumatologie, les gastroentérologues ne semblent pas avoir été réticents à prescrire le biosimilaire.

Malgré une mise à disposition d'Inflectra[®] identique pour l'ensemble des établissements, 24 patients ont tout de même été initiés sous le *princeps* entre le 1^{er} mai 2015 et le 31 décembre 2015, limitant ainsi l'implantation du biosimilaire. A noter qu'un établissement (CH n°1) a relayé tous ses patients sous le biosimilaire suite à une décision de la commission du médicament et des dispositifs médicaux stériles. A l'opposé, un centre

hospitalier a initié tous ses patients sous le *princeps* (CH n°9). De plus, deux établissements (CH n°3 et n°10) n'ont instauré aucun traitement sous infliximab car leurs files actives de patients sont peu importantes.

L'implantation du biosimilaire peut être favorisée par l'implication du pharmacien et l'activité de pharmacie clinique, dont le développement est hétérogène entre les différents établissements du groupement. En effet, le suivi prospectif des médicaments financés en sus des GHS, en lien avec l'activité de pharmacie clinique, contribue à l'instauration exhaustive des patients éligibles sous biosimilaire.

L'arrivée de la concurrence a permis d'économiser, du point de vue de la sécurité sociale, 383 400 € sur la période analysée. La moitié de cette somme est reversée aux différents centres hospitaliers *au prorata* de leurs consommations d'infliximab (marge d'intéressement), l'autre moitié est conservée par l'assurance maladie. Le calcul des gains est basé sur le nombre de flacons d'infliximab administrés et non sur le nombre de flacons commandés auprès du fournisseur. Ce mode d'évaluation reflète ainsi l'activité réelle des centres hospitaliers. En comparaison au prix de remboursement CEPS, les économies réalisées ainsi que les marges d'intéressement sont plus importantes grâce à l'utilisation du Remicade[®] que par l'utilisation d'Inflectra[®]. En effet, bien que le prix unitaire de ce dernier soit moins élevé que celui du Remicade[®], l'utilisation du biosimilaire reste limitée, dans la plupart des centres hospitaliers, aux initiations de traitements. Rapporté au flacon, le gain réalisé est de 53,21 € TTC (289 500 / 5 440) par flacon de Remicade[®] et de 144,46 € TTC (93 900 / 650) par flacon d'Inflectra[®]. Le gain d'achat calculé est à analyser dans le contexte économique de l'année 2015 (depuis le 1^{er} septembre 2016, le prix de remboursement d'infliximab est de 382,28 € HT suite à une baisse du prix CEPS de 12 % (82)). De plus, les gains économiques calculés ne prennent pas en compte les éventuels reliquats de flacons

obtenus lors de la reconstitution des flacons dans les URC, les économies réalisées seraient ainsi majorées.

En ce qui concerne les données de sécurité d'utilisation, aucune interruption de traitement liée à une mauvaise tolérance ou à une inefficacité du biosimilaire n'a été constatée par les équipes professionnelles.

Cette étude présente plusieurs limites. Tout d'abord, un centre hospitalier n'a pas souhaité transmettre les données pour des raisons organisationnelles alors qu'il représente un chiffre d'affaire d'infliximab conséquent. L'absence de ces données tend à sous-estimer la consommation et donc les gains économiques réalisés. De plus, cette étude présente une « simplification » concernant la définition d'un patient naïf de traitement. En effet, *stricto sensu*, un patient ne peut être considéré comme naïf que s'il n'a jamais reçu au cours de sa vie d'injection d'infliximab. Hors les modifications de traitements dans ces pathologies sont fréquentes (reprise du traitement après une période de suspension, changement de molécule, etc.). Les données extraites par le DIM ne remontant que jusqu'au 1^{er} janvier 2011, il n'est donc pas possible d'affirmer que les patients initiés sous biosimilaire sont réellement naïfs à partir des seules données extraites du PMSI. La validation pharmaceutique des prescriptions et la tenue d'un tableau de suivi prospectif des biothérapies permettent de lever cette incertitude. Ainsi, sur le centre hospitalier n°6, la comparaison entre les données du PMSI et ce tableau de suivi prospectif a permis de mettre en évidence que pour sept patients considérés comme des initiations de traitements sous *princeps* à partir des seules données PMSI (aucun historique d'administration) sont en réalité des poursuites de traitements chez des patients habituellement suivis sur un autre centre hospitalier. Le nombre de patients ayant le statut naïf est ainsi surestimé.

Deuxième étude :

Evaluation de l'impact économique des futures prescriptions des biosimilaires d'adalimumab et d'etanercept

1. Objectif

L'objectif est d'évaluer l'impact économique dans le champ des PHMEV des prescriptions des futurs biosimilaires d'etanercept et d'adalimumab pour les établissements du groupement de commandes PharmAlp'Ain.

2. Matériel et méthode

2.1 Population

Il s'agit d'une étude rétrospective, observationnelle et multicentrique réalisée auprès des mêmes établissements hospitaliers que ceux de la première étude.

La population cible de l'étude est constituée par l'ensemble des patients avec remboursement en ville d'un traitement par etanercept ou adalimumab, en initiation ou en poursuite sur l'année 2015, pour lesquels au moins une prescription émane d'un des centres hospitaliers du groupement PharmAlp'Ain sur la période 2013-2015. Un patient a le statut « naïf » dans le cas où une première délivrance est réalisée au cours de l'année 2015, d'etanercept ou d'adalimumab, sans dispensations antérieures au cours des années 2013 et 2014. En cas d'historique de dispensations antérieures à l'année 2015, le patient a le statut « poursuite ».

2.2 Recueil des données

Toutes les délivrances de ville sont retenues. Le tableau XIII décrit les médicaments concernés par cette étude.

Tableau XIII : Description des médicaments de l'étude

Principe actif	Dosage	Conditionnement	Code CIP
Adalimumab	40 mg	Solution injectable – boîte de 2 seringues	3400936223059
		Solution injectable – boîte de 2 stylos	3400937801454
		Solution injectable – boîte de 2 flacons pédiatriques	3400941851728
Etanercept	50 mg	Solution injectable – boîte de 4 seringues	3400937719568
		Solution injectable – boîte de 4 stylos	3400939605227
	25 mg	Solution injectable – boîte de 4 seringues	3400937719100
Solution injectable – boîte de 4 flacons		3400936064997	
	10 mg	Solution injectable – boîte de 4 seringues	3400921676327

A partir de la base de données « Datamart de Consommation Inter-Régimes », le département recherche d'informations médicalisées de la direction régionale du service médical Rhône-Alpes, a extrait les informations suivantes :

- par établissement en 2015 :
 - le nombre de patients naïfs ou en poursuite de traitement pour l'etanercept, les quantités délivrées et les montants remboursés ;
 - le nombre de patients naïfs ou en poursuite de traitement pour l'adalimumab, les quantités délivrées et les montants remboursés.
- par molécule en 2015 :
 - le nombre de patients selon le statut (naïf ou poursuite de traitement), l'origine de la prescription (prescripteur de ville, numéro du fichier national des établissements sanitaires et sociaux (FINESS) d'un des établissements du groupement de commandes ou autres établissements de la France entière), les quantités délivrées et les montants remboursés ;

Pour limiter le risque d'identification indirecte des patients, un regroupement des données est réalisé pour les établissements dont les effectifs de patients sont inférieurs à 10.

2.3 Méthode d'estimation de calcul des gains économiques

Le calcul du gain économique est réalisé à partir de la formule suivante :

$$\text{Gain économique} = [\text{prix CEPS } \textit{princeps} - \text{prix CEPS biosimilaire}] \times \text{nombre de boîtes dispensées}$$

2.3.1 Prix des princeps et des biosimilaires

Le calcul des gains économiques est effectué à partir des prix des présentations les plus dispensées en officine de ville, à savoir Enbrel[®] 50 mg seringue et stylo et Humira[®] 40 mg seringue et stylo. Cette « simplification » est réalisée car les données transmises ne permettent pas de réaliser le calcul pour les différentes présentations commercialisées afin de ne pas permettre l'identification indirecte des patients pour les spécialités les moins prescrites.

- Prix CEPS d'Enbrel[®] et du biosimilaire :

Les évolutions des prix TTC d'Enbrel[®] sont présentées dans la figure ci-dessous. Les prix mentionnés sont ceux parus au journal officiel de la République française, hors honoraires de dispensation. Entre le 1^{er} mars 2014 et 1^{er} septembre 2016, le prix TTC a diminué de plus de 17 %.

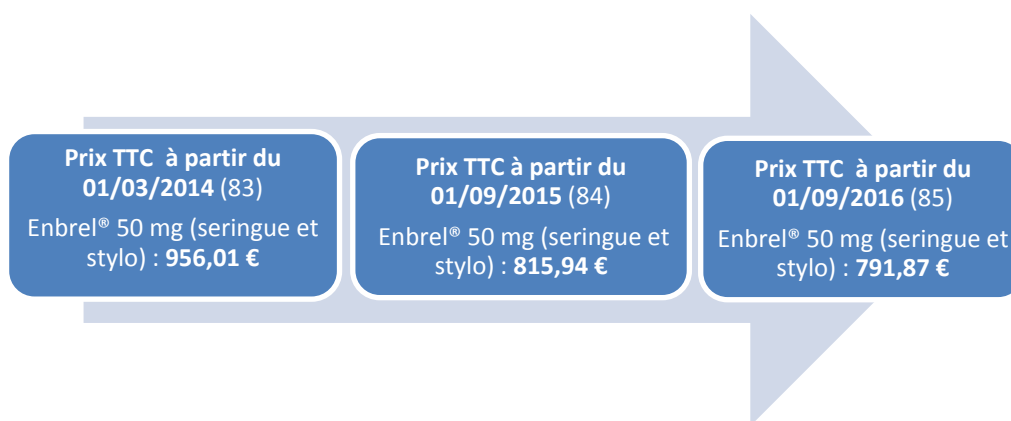


Figure 10 : Historique des prix de remboursement des différentes présentations d'Enbrel[®]

Le prix du Benepali[®] 50 mg (etanercept biosimilaire en seringue et stylo) est fixé par les tutelles à 678,42 € TTC (87) soit 14,30 % moins cher que le prix du *princeps* en vigueur le 1^{er} septembre 2016.

- Prix CEPS d'Humira[®] et du biosimilaire :

Comme pour Enbrel[®], le prix d'Humira[®] a également été ré-évalué au cours de ces dernières années. La figure ci-dessous reprend les évolutions de prix TTC d'Humira[®], hors honoraires de dispensation.

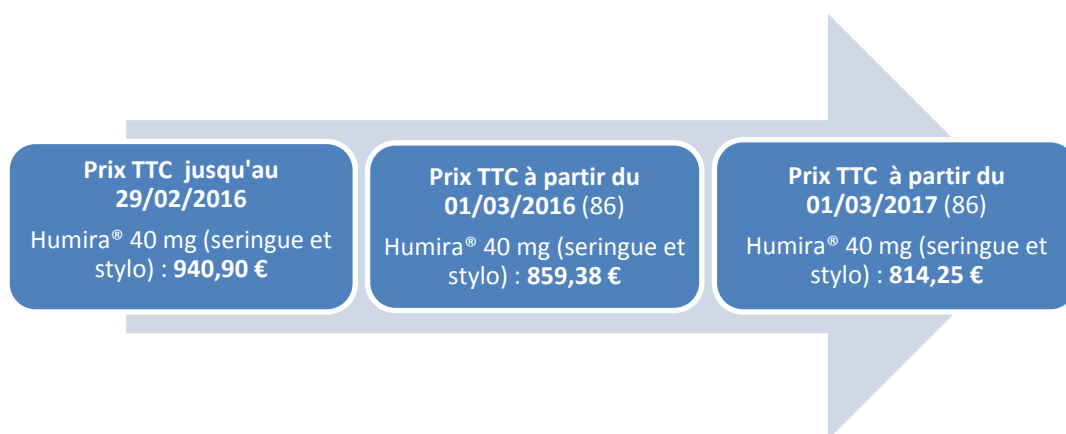


Figure 11 : Historique des prix de remboursement des différentes présentations d'Humira[®]

Aucun biosimilaire d'adalimumab n'est commercialisé à ce jour en France. L'hypothèse d'une baisse de 14,30 % (identique à celui du Benepali[®]) est appliquée sur le prix d'Humira[®] qui sera en vigueur le 1^{er} mars 2017 (814,25 € TTC) pour calculer le prix du biosimilaire d'adalimumab, soit un prix de 697,81 € TTC pour les présentations en seringues et stylos.

2.3.2 Calcul du nombre de boîtes dispensées

Les données fournies par le département recherche d'informations médicalisées (cf paragraphe 2.2 de la méthodologie) permettent de recenser le nombre de boîtes dispensées au cours de l'année 2015 d'Enbrel[®] et d'Humira[®] pour chacun des statuts des patients et selon l'origine de la prescription. Ces données servent de base pour l'estimation des gains économiques selon les trois hypothèses suivantes :

- première hypothèse : la première étude a permis d'évaluer un taux d'initiation chez les patients naïfs sous biosimilaire d'infliximab à 63 % à l'échelle du groupement. Ce même taux est appliqué pour le Benepali[®] et les futurs biosimilaires d'adalimumab, quelle que soit l'origine de la prescription (ville ou établissement de santé). Cette extrapolation est justifiée car ces médicaments appartiennent tous à la même classe thérapeutique et seront donc prescrits par les mêmes médecins. Les patients en cours de traitement et ceux non-initiés par biosimilaires reçoivent les *princeps* ;
- seconde hypothèse : toutes les initiations de traitement chez les patients naïfs le sont par les biosimilaires et les poursuites par les *princeps*. Le gain ainsi calculé représente le potentiel maximal d'après les recommandations en vigueur des autorités de santé ;
- troisième hypothèse : tous les patients (initiations et poursuites) sont traités par les biosimilaires. Ceci suppose un relais de l'ensemble des patients.

3. Résultats

3.1 Analyse de l'étanercept

3.1.1 Analyse des prescriptions

Près de 31 % des patients ayant eu au moins une dispensation en officine de ville d'étanercept au cours de l'année 2015 sont des initiations de prescriptions.

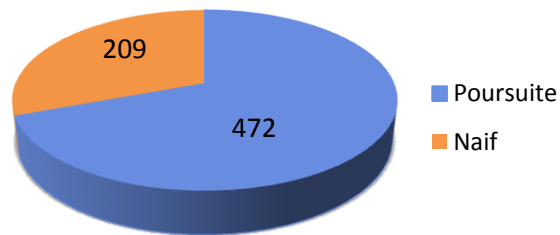


Figure 12 : Nombre de patients traités par l'étanercept suivant leurs statuts

La répartition des présentations d'étanercept dispensées n'est pas homogène. Les présentations d'Enbrel® 50 mg en seringue et stylo représentent 93 % du total des présentations dispensées (figure 13).

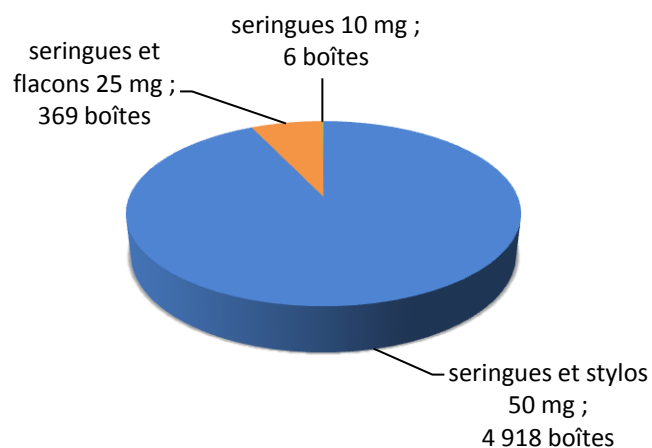


Figure 13 : Répartition du nombre de boîtes dispensées suivant les différents dosages d'Enbrel®

La figure 14 montre que 75 % des dispensations d'Enbrel[®] sont réalisées à partir d'une prescription d'origine hospitalière, aussi bien pour les patients naïfs qu'en poursuite de traitement. Les prescriptions d'origine libérale regroupent les prescriptions réalisées par des médecins exerçant en secteur libéral ou en établissement privé. La catégorie « autres établissements » regroupe les prescriptions de médecins exerçant dans un établissement public, autre que ceux inclus dans l'étude.

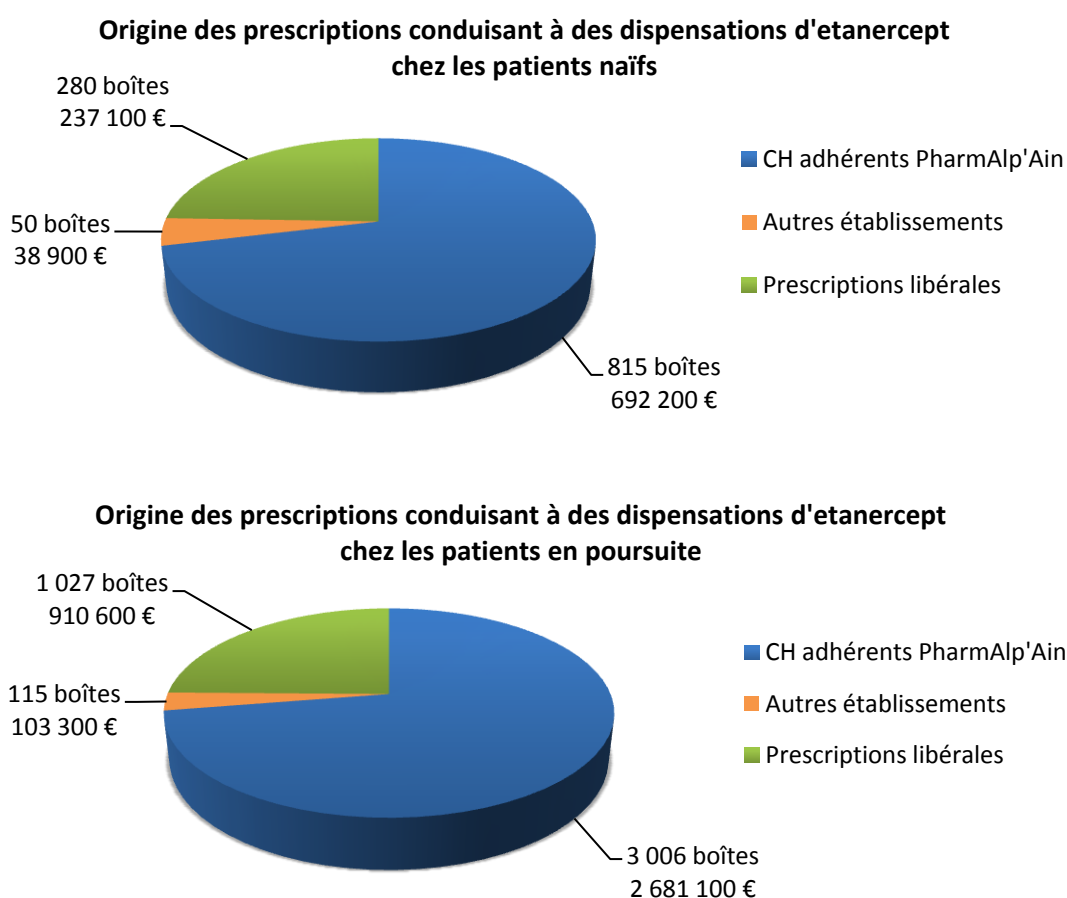


Figure 14 : Nombre de boîtes d'etanercept dispensées et montants remboursés associés (en €) suivant l'origine de la prescription

Les proportions de boîtes dispensées d'etanercept, selon l'origine de la prescription, ne semblent pas varier suivant le statut des patients.

L'annexe 6 présente le détail des boîtes dispensées selon l'origine des prescriptions et le statut des patients.

Enbrel[®] peut être prescrit par des spécialistes exerçant en ville en renouvellement d'une prescription initiale hospitalière. Le tableau ci-dessous reprend la discipline du médecin libéral à l'origine des prescriptions, toutes présentations confondues.

Tableau XIV : Répartition des médecins spécialistes libéraux à l'origine des prescriptions d'Enbrel[®]

Statut patient	Spécialité médicale	Nombre de boîtes	Montants remboursés (€)
Naïf	Médecin généraliste	25	21 300
	Gastro-entérologue	< 10	1 000
	Rhumatologue	214	187 000
	Autres	40	27 800
Poursuite	Médecin généraliste	72	63 200
	Gastro-entérologue	< 10	2 700
	Rhumatologue	916	812 600
	Autres	36	32 100

Les rhumatologues sont à l'origine de la majorité des prescriptions conduisant à des dispensations d'Enbrel[®] en ambulatoire, respectivement 74 % et 88 % pour les patients naïfs et en poursuite.

3.1.2 Simulation des gains économiques d'étanercept

L'évaluation des gains économiques attendus selon les trois hypothèses est représentée ci-dessous.

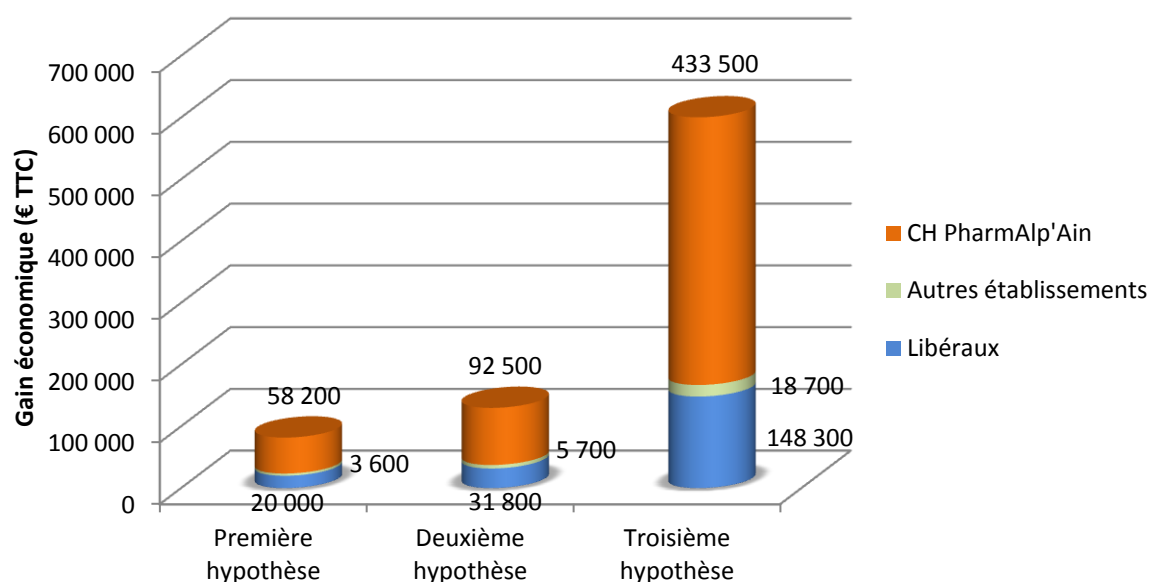


Figure 15 : Répartition des économies potentielles selon les hypothèses de traitement sous biosimilaire et l'origine de la prescription

Les gains attendus seraient de près de 81 800 € TTC si l'ensemble des prescripteurs (hospitaliers, établissements privés et libéraux) initiaient 63 % des patients naïfs sous biosimilaires (première hypothèse). Ce montant serait de 130 000 € TTC en cas d'initiations sous biosimilaires de tous les patients naïfs (seconde hypothèse). Enfin, dans la situation où tous les patients seraient traités sous biosimilaire quels que soient leurs statuts (troisième hypothèse), les économies attendues s'élèveraient à près de 600 500 € TTC par an, dont près de 433 500 € TTC pour les établissements du groupement, comme détaillé dans la figure 16.

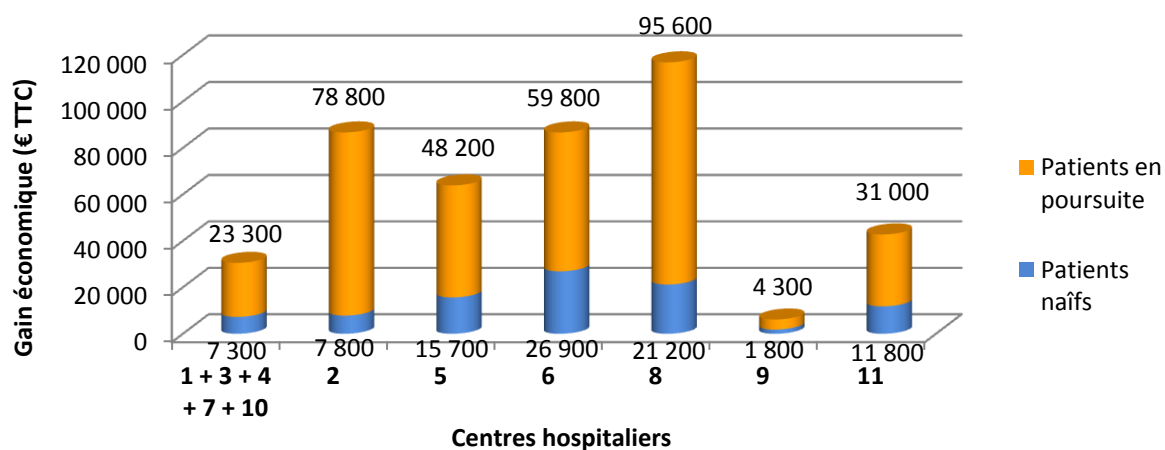


Figure 16 : Répartition des économies potentielles en terme de PHMEV pour chacun des établissements en cas de relais de l'ensemble des patients sous biosimilaire d'etanercept

3.2 Analyse de l'adalimumab

3.2.1 Analyse des prescriptions

Près de 41 % des patients ayant eu au moins une dispensation en officine d'adalimumab au cours de l'année 2015 sont des initiations de prescriptions.

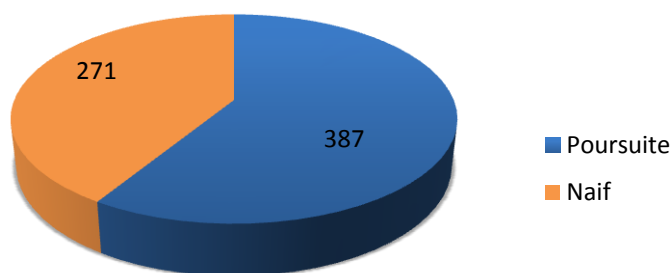


Figure 17 : Nombre de patients traités par l'adalimumab suivant leurs statuts

Les présentations d'Humira® 40 mg en stylo ou en seringue représentent 99 % du total des présentations dispensées (figure 18).

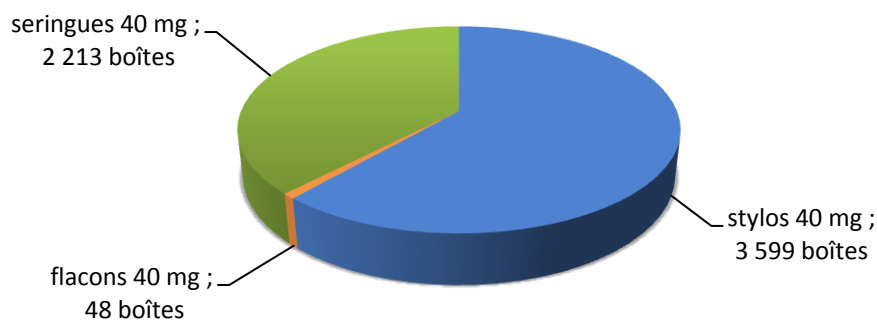


Figure 18 : Répartition du nombre de boîtes dispensées suivant les différents dosages d'Humira®

Comme l'illustre la figure 19, près de 75 % des dispensations réalisées en ville ont pour origine un prescripteur hospitalier aussi bien pour les patients naïfs que pour ceux en poursuite. Comme pour l'analyse de l'etanercept, les prescriptions d'origine libérale regroupent les prescriptions réalisées par des médecins exerçant en secteur libéral ou en établissement privé. La catégorie « autres établissements » regroupe les prescriptions de médecins exerçant dans un établissement public, autre que ceux inclus dans l'étude.

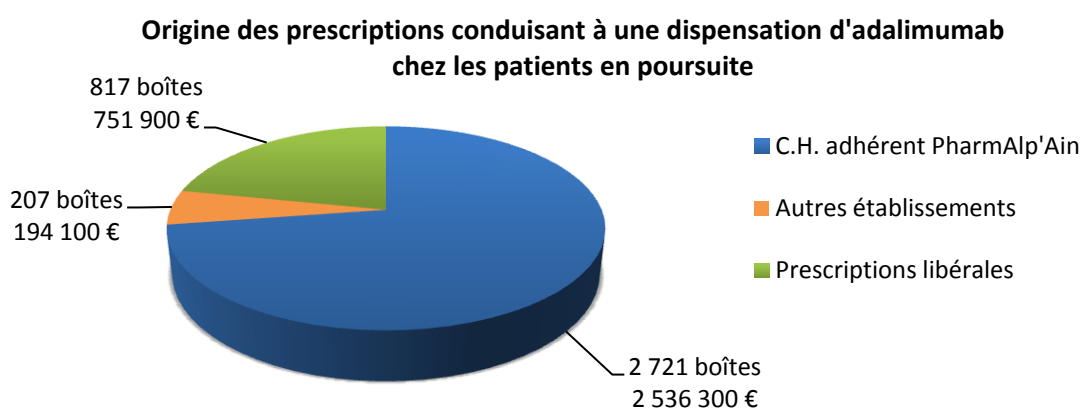
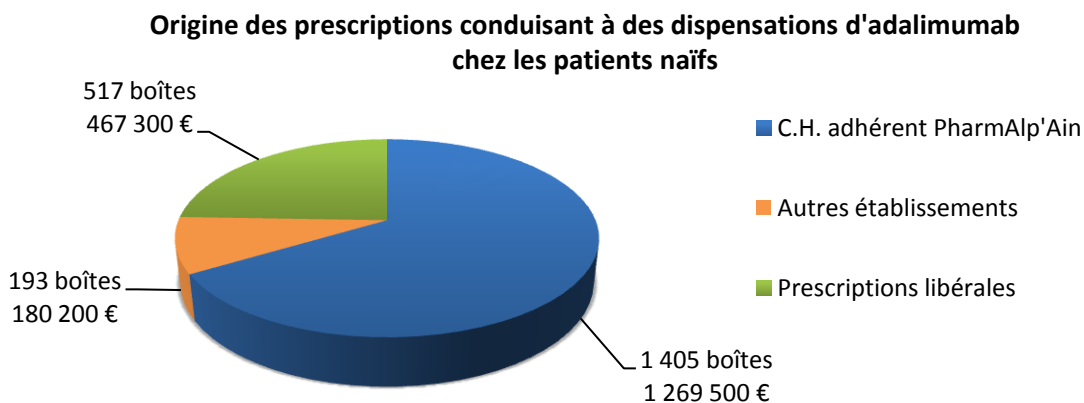


Figure 19 : Nombre de boîtes dispensées d'adalimumab et montants remboursés associés (en €) suivant l'origine de la prescription

Les proportions de boîtes dispensées d'adalimumab, selon l'origine de la prescription, ne semblent pas varier suivant le statut des patients.

L'annexe 7 présente le détail des boîtes dispensées selon l'origine des prescriptions et le statut des patients. Humira® peut être prescrit par des spécialistes exerçant en ville en renouvellement d'une prescription initiale hospitalière. Le tableau XV résume ces dispensations.

Tableau XV : Répartition des spécialistes libéraux à l'origine d'une prescription d'Humira®

Statut patient	Spécialité médicale	Nombre de boîtes	Montants remboursés (€)
Naïf	Médecin généraliste	58	51 300
	Gastro-entérologue	206	188 200
	Rhumatologue	216	198 600
	Autres	37	29 200
Poursuite	Médecin généraliste	128	116 800
	Gastro-entérologue	115	103 600
	Rhumatologue	472	437 800
	Autres	102	93 700

En initiation de traitement, les prescriptions d'Humira® par les rhumatologues et les gastroentérologues libéraux conduisent à un volume de dispensation similaire. En revanche, les renouvellements de prescriptions réalisés par les rhumatologues sont près de quatre fois plus importants que ceux des gastro-entérologues.

3.2.2 Simulation des gains économiques d'adalimumab

La figure 20 représente l'évaluation des gains économiques attendus selon les trois hypothèses.

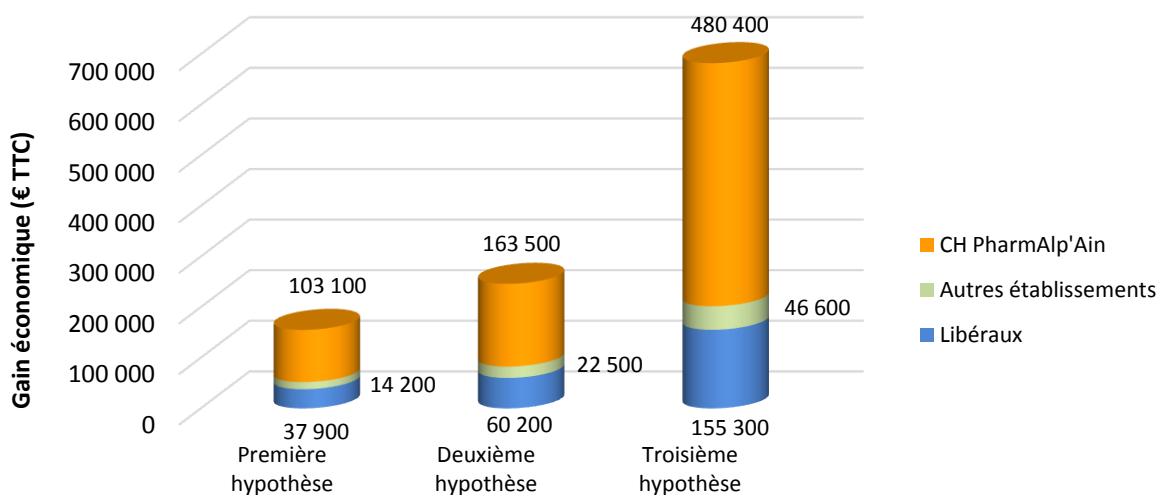


Figure 20 : Répartition des économies potentielles selon les hypothèses de traitement sous biosimilaire et l'origine de la prescription

Dans le cas où l'ensemble des prescripteurs (hospitaliers, établissement privés et libéraux) initiaient les biosimilaires chez 63 % des patients naïfs, le gain économique attendu avoisinerait les 155 200 € TTC (première hypothèse). En cas d'initiations sous biosimilaires de l'ensemble des patients naïfs et de maintien des patients en poursuite sous *princeps* (seconde hypothèse), les gains progresseraient à 246 200 € TTC. Dans le cas où tous les patients (naïfs et prétraités) seraient relayés par le biosimilaire, les économies attendues s'élèveraient à 682 300 € TTC par an, dont plus 480 400 € TTC pour les établissements du groupement, selon la répartition présentée dans la figure 21.

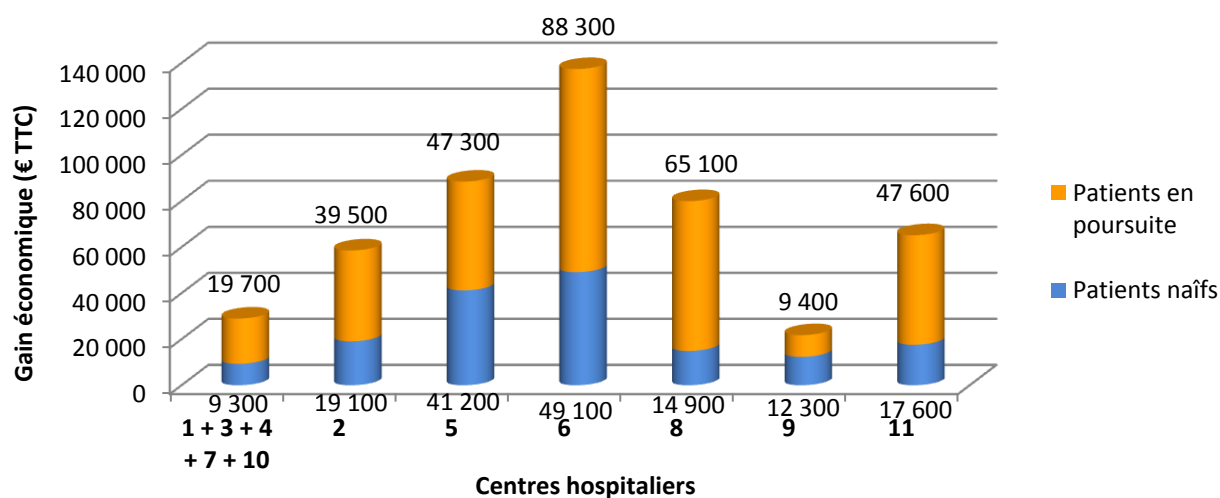


Figure 21 : Répartition des économies potentielles en terme de PHMEV pour chacun des établissements en cas de relais de l'ensemble des patients sous biosimilaires d'adalimumab

4. Discussion

Cette analyse permet une simulation des gains économiques pouvant être réalisés sur des territoires de santé couvrant plusieurs départements et regroupant 11 centres hospitaliers, des prescripteurs libéraux et les établissements privés. L'étude étant rétrospective, les montants observés reflètent l'activité réelle. Près d'un quart des dispensations d'Enbrel® et d'Humira® en officine de ville émanent d'un prescripteur libéral ou d'un établissement privé. Ce résultat est cohérent car ces deux médicaments sont à prescription initiale hospitalière annuelle et nécessitent donc un renouvellement de la prescription par un praticien hospitalier une fois par an. Enbrel® et Humira® ne peuvent être prescrits que par certains médecins spécialistes. Cependant, dans les données fournies par le département recherche d'informations médicalisées, les origines de plusieurs prescriptions libérales d'Humira® ont été attribuées à des médecins généralistes. Ceci peut provenir d'une erreur de la base de données, d'une erreur lors de la dispensation de ces médicaments, le pharmacien n'ayant pas

contrôlé l'origine de la prescription, ou d'une erreur lors de la saisie des informations relatives au prescripteur dans le logiciel de dispensation en officine. De façon similaire, plusieurs prescriptions libérales d'Enbrel[®] ont pour origine les gastro-entérologues alors que ce médicament ne peut théoriquement pas être prescrit par ces spécialistes.

Les gains économiques potentiels pourraient contribuer à la régulation des dépenses des PHMEV. Les premières et secondes hypothèses reflètent au plus près le potentiel d'économies réalisables au regard de la législation actuelle, les biosimilaires étant recommandés uniquement pour les initiations de traitement. Les économies obtenues peuvent être utilisées pour traiter davantage de patients. Ainsi, pour une durée de traitement d'un an, le nombre de patients supplémentaires traités par biosimilaire d'etanercept ou d'adalimumab est calculé à partir de la formule suivante :

$$\text{Nombre de patients} = \frac{\text{Gain économique}}{\text{Prix CEPS d'une boîte (1 mois de traitement)} \times 12}$$

Dans les situations où les troisièmes hypothèses seraient réalisées, les économies obtenues permettraient de traiter 73 patients supplémentaires par Benepali[®] (soit 11 % de la file active actuelle) à la posologie d'une injection toutes les semaines pendant une année et 81 patients supplémentaires par biosimilaire d'adalimumab en seringue ou stylo (soit 12 % de la file active actuelle) à la posologie d'une injection tous les quinze jours pendant une année. A noter que cette estimation ne prend pas en compte la marge des grossistes et des pharmaciens d'officine. La prise en compte de ces marges diminuerait le nombre de patients supplémentaires pouvant être traités.

Les présentations pédiatriques d'etanercept biosimilaire (10 mg) ne sont actuellement pas commercialisées. Cependant, si l'on considère leurs très faibles prescriptions, leurs mises sur le marché sont peu susceptibles de générer d'importantes économies. Il en est de même pour les présentations d'Humira[®] en flacon.

Une estimation des économies potentielles pour le centre hospitalier n°6 a pu être simulée à partir des montants réels remboursés en 2015 (profil établissement PHMEV présenté par l'assurance maladie à l'équipe hospitalière). Le relais sous biosimilaires de l'ensemble de la patientèle (patients naïfs et en poursuite) traitée par adalimumab et etanercept contribuerait à diminuer les montants des PHMEV de l'année 2015 de chacun des médicaments, respectivement de 12 % et de 13 %. Néanmoins ces hypothèses seront difficilement atteintes car les tutelles n'encouragent pas actuellement à relayer l'ensemble des patients sous biosimilaires. Les gains économiques qui pourront être obtenus se situeront, *a priori*, entre la première et la troisième hypothèse, suivant les positions qu'adopteront les prescripteurs, les pharmaciens et selon le taux d'acceptation par les patients.

Cette étude comporte plusieurs limites. Comme dans la première étude, les statuts des patients « naïfs » et « poursuite » sont définis uniquement sur une période de trois années et ne tiennent donc pas compte des traitements antérieurs. En effet, pour des raisons méthodologiques, la direction régionale du service médical Rhône-Alpes n'a pu extraire les données que depuis 2013. Le centre hospitalier pour lequel le bilan des prescriptions d'infliximab n'avait pas été réalisé dans la première étude a tout de même été pris en compte dans cette seconde étude (CH n°11). En l'absence de commercialisation d'un biosimilaire d'adalimumab, des hypothèses de prix ont dû être proposées pour le calcul du gain économique, pouvant ainsi sur ou sous-estimer les montants. De plus, les patients non couverts par le régime de l'assurance maladie ne sont pas intégrés dans l'extraction. Enfin, l'estimation des gains comporte un biais car une seule présentation d'Enbrel® et d'Humira® a été incluse dans le calcul.

SYNTHÈSE DES ÉTUDES ET PERSPECTIVES

La première étude a permis de réaliser un premier état des lieux de l'utilisation de l'infliximab au sein des établissements du groupement de commandes PharmAlp'Ain, huit mois après le référencement d'un biosimilaire. Les économies d'achats réalisées, du point de vue de la sécurité sociale, s'élèvent à plus de 383 000 € suite à l'utilisation de Remicade[®] et Inflectra[®]. A l'échelle du groupement, 63 % des initiations d'infliximab l'ont été sous le biosimilaire. Bien que non recommandés par les tutelles, des relais du Remicade[®] vers Inflectra[®] chez un patient en cours de traitement ont été observés et n'ont pas été associés à une mauvaise tolérance, ni à une inefficacité du traitement. Un article proposé par Braun J. et al. publié en 2016 (88) va également dans ce sens. Cet article synthétise les données d'efficacité et de tolérance de l'infliximab biosimilaire chez des patients prétraités par le *princeps*. Il conclut qu'aucune différence significative n'a pu être démontrée entre les différents groupes de patients traités aussi bien pour des pathologies rhumatismales que gastro-entérologiques. D'autres études cliniques similaires sont en cours. Les premiers résultats de l'étude clinique de phase IV Nor-switch (clinical trials : NCT02148640), dont l'objectif est d'évaluer l'efficacité et la sécurité du relais de Remicade[®] vers Remsima[®] chez des patients présentant les différentes indications, devraient être disponibles durant l'année 2016.

La seconde étude a permis d'estimer les économies potentielles pour deux médicaments biosimilaires qui seront très majoritairement consommés en ville. En regroupant les gains de l'etanercept et de l'adalimumab, les économies attendues pour la sécurité sociale se situent, suivant les hypothèses, entre 237 000 € (première hypothèse dans laquelle 63 % des initiations hospitalières et de ville sont prescrits sous biosimilaires et les poursuites sous le

princeps) à 1 283 000 € (troisième hypothèse dans laquelle toutes les prescriptions hospitalières et de ville sont relayées sous les biosimilaires).

L'avancée du marché des biosimilaires est tributaire du contexte national et de l'usage des médicaments, notamment en terme de recommandations sur l'interchangeabilité et de la législation concernant la substitution. Une restriction d'utilisation des biosimilaires uniquement lors des initiations de traitement réduit drastiquement le marché de ces médicaments et donc les économies potentielles pour la collectivité. Les évolutions des recommandations impactent fortement les stratégies d'allotissement. Initialement, un projet de circulaire de la direction générale de la santé concernant la mise à disposition des médicaments biologiques et de leurs biosimilaires dans les PUI devait accompagner le décret d'application de la loi de financement de la sécurité sociale de 2014. Ce texte prévoyait que les PUI devaient avoir à disposition l'ensemble des biosimilaires commercialisés afin d'assurer la continuité des traitements. Une mise en concurrence entre *princeps* et biosimilaires lors des procédures de marchés publics n'aurait donc pas été permise. De plus, la multiplication du nombre de biosimilaires à venir aurait rendu la mise en application de ce texte délicate pour l'approvisionnement et la gestion de stock. Cette circulaire n'avait pas de rationnel scientifique vis-à-vis des biosimilaires qui proviennent de la même usine de production (Remsima[®] et Inflectra[®]). Ce texte n'est finalement pas paru. A ce jour, suite à la publication de nouvelles données scientifiques et à l'évolution de la position de l'ANSM sur les biosimilaires, le rapporteur général du PLFSS a annoncé que le décret d'application de l'article 47 de la loi de financement de la sécurité sociale de 2014 qui prévoyait d'encadrer le droit de substitution, serait réécrit et introduit dans le prochain PLFSS pour 2017. A l'image des génériques et afin d'encourager la prescription des biosimilaires, les tutelles pourront fixer dans les prochaines années un objectif en terme de progression du volume de prescription des biosimilaires à atteindre par les établissements de santé.

L'expérience passée des génériques a mis en évidence que la commercialisation des copies de médicaments moins onéreux, bien que jugés de qualités équivalentes aux médicaments de référence par les autorités compétentes, ne permet pas à elle seule d'obtenir des économies pour la sécurité sociale. En effet, une implantation réussie des biosimilaires nécessite au préalable une acceptation et une implication du corps médical, des soignants, de l'équipe pharmaceutique et des patients. Par exemple, dès le référencement d'Inflectra[®] au centre hospitalier d'Annecy-Genevois, une présentation théorique autour du rationnel scientifique et des enjeux économiques des biosimilaires auprès des infirmiers et des préparateurs en pharmacie a été réalisée.

L'achat des produits de santé par le pharmacien ne doit pas être un exercice isolé mais nécessite une collaboration étroite avec les prescripteurs et le personnel soignant. Les commissions techniques au moment de l'allotissement, puis au moment du choix, permettent à l'acheteur de réaliser de nouvelles mises en concurrence avec l'appui des cliniciens, tout en garantissant la sécurité d'utilisation, qui reste le critère de choix principal. Afin de mieux préciser les besoins dans le cadre d'un nouvel appel d'offres par le groupement PharmAlp'Ain, une évaluation est en cours de « l'acceptation » auprès du personnel médical et des patients concernant le relais d'une présentation d'infliximab à une autre chez un patient prétraité. Une plaquette d'information patient résumant la notion de biosimilaire (annexe 8) est remise par le médecin lors d'une séance d'administration d'infliximab. L'allotissement sera déterminé en fonction des retours des différents adhérents.

A l'avenir, dans la situation où des *princeps* et des biosimilaires seraient jugés interchangeables, le jeu des appels d'offres pourra conduire à référencer successivement l'un ou l'autre au sein des établissements. L'alternance des spécialités référencées au gré des marchés peuvent ainsi représenter une difficulté pour une bonne compréhension des traitements par les patients. L'appellation des biomédicaments *princeps* et biosimilaires par

DCI identique, comme pour les médicaments chimiques, est l'un des moyens qui permettrait de contourner cette difficulté. Néanmoins, à ce jour, l'organisation mondiale de la santé, qui a en charge la publication de la liste des DCI, n'a pas statué sur l'harmonisation internationale des DCI des biosimilaires.

En fonction des évolutions législatives adoptées, les pharmaciens d'officine pourront peut-être proposer la substitution par un biosimilaire chez un patient en initiation de traitement. La substitution permettra, si elle est réalisée, d'augmenter la pénétration des biosimilaires. Les objectifs sont d'une part de générer des économies et d'autre part, de faire face à d'éventuelles pénuries de médicaments. Néanmoins, le strict respect des recommandations actuelles nécessite, de la part du dispensateur, une connaissance du statut du patient pour le biomédicament. La recherche de cette information pourra s'avérer délicate en pratique si le médecin ne le mentionne pas, car le pharmacien n'aura pas nécessairement connaissance des dispensations antérieures. Le déploiement de l'activité de pharmacie clinique et le développement du lien ville-hôpital doivent contribuer au bon usage des biosimilaires. L'analyse du dossier pharmaceutique, la conciliation médicamenteuse d'entrée et de sortie d'hospitalisation et l'envoi de courrier au pharmacien d'officine sont des outils qui permettront d'assurer une bonne coordination et une bonne communication entre les professionnels de santé. Ces éléments seront certainement indispensables pour atteindre un taux de substitution significatif.

THÈSE SOUTENUE PAR : Bastien BERREUR

TITRE : IMPACT ÉCONOMIQUE DES BIOSIMILAIRES D'ANTI-TNF ALPHA À L'ÉCHELLE DES ÉTABLISSEMENTS ADHÉRENTS DU GROUPEMENT DE COMMANDES PHARMALP'AIN

CONCLUSION :

L'expiration des brevets des biomédicaments permet la mise sur le marché de biosimilaires, conduisant ainsi à une concurrence pour des médicaments qui étaient précédemment en situation de monopole. Malgré des recommandations prudentes de la part des tutelles concernant leurs utilisations, les économies potentielles qu'ils peuvent engendrer, suscitent un intérêt en terme de santé publique. Suite à la commercialisation des premiers biosimilaires d'infliximab en 2015, un appel d'offres lancé par le groupement de commandes PharmAlp'Ain a conduit au référencement du *princeps* et d'un biosimilaire.

Dans ce contexte, un bilan des prescriptions d'infliximab toutes spécialités confondues a été réalisé au sein de ce groupement huit mois après le référencement du biosimilaire. Ces médicaments étant réservés à l'usage hospitalier, les données d'administration ont été recueillies à partir du fichier FichComp de dix centres hospitaliers. Au total, 15 % de la cohorte de patients ont été traités par le biosimilaire. Près de 77 % de ces traitements étaient des initiations, les autres étaient des poursuites chez des patients traités initialement par le *princeps*. La répartition des indications étaient superposables entre le biosimilaire et le *princeps*. L'arrivée de la concurrence a permis de dégager plus de 383 000 € d'économie d'achat sur cette période pour l'ensemble des établissements du groupement, sans qu'aucune interruption de traitement en lien avec un évènement indésirable n'ait été observée chez les patients traités par le biosimilaire.

La seconde étude a permis d'estimer, pour ces mêmes territoires de santé, les économies potentielles des futurs biosimilaires d'etanercept et d'adalimumab, deux médicaments dispensés en ville. Les données de consommations ont été extraites à partir de la

base de données « Datamart de Consommation Inter-Régimes » de la région Rhône-Alpes. En 2015, les initiations de traitements représentent près de 30 % des patients traités par l'étanercept et 40 % de ceux traités par l'adalimumab. Les économies potentielles pour l'assurance maladie sont estimées, en fonction des hypothèses, de 237 000 € par an en cas d'utilisation du biosimilaire pour toutes les initiations et du *princeps* pour toutes les poursuites, à 1 283 000 € par an en cas de relais de l'ensemble des patients sous biosimilaires (naïfs et en poursuite de traitement).

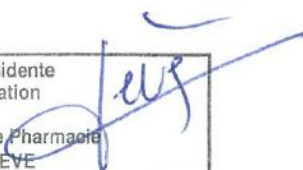
Le marché des biosimilaires dépend de nombreux facteurs tels que l'implication des professionnels de santé et de leur acceptation par les patients. Les pouvoirs publics pourront jouer également un rôle central dans l'essor des biosimilaires, en assouplissant les recommandations sur l'interchangeabilité par le prescripteur et/ou en accordant un droit de substitution effectif par le pharmacien. Les conditions restreintes de prescription de l'étanercept et de l'adalimumab et leurs circuits de dispensations sont propices au développement du lien ville-hôpital afin d'assurer une prise en charge médicamenteuse optimale auprès des patients.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le : 02/09/16

LE DOYEN

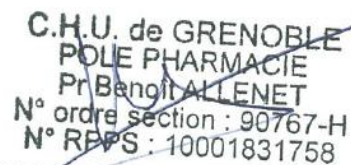
Pour la Présidente
et par délégation
Le Doyen de Pharmacie
Pr. Michel SEVE



Pr. Michel SEVE

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

C.H.U. de GRENOBLE
POLE PHARMACIE
Pr Benoît ALLENET
N° ordre section : 90767-H
N° RPPS : 10001831758



Pr. Benoît ALLENET

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques. Les dépenses de santé en 2014 [En ligne]. DREES ; 2015 [cité le 1 janv 2016]. Disponible sur : http://drees.social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport_cns_2015_commission.pdf
2. LEEM. Biomédicaments en France : Etat des lieux 2014 [En ligne]. 2014 [cité le 26 fev 2016]. Disponible sur : <http://www.leem.org/sites/default/files/Biom%C3%A9dicaments-etat-des-lieux-2014.pdf>
3. Fédération hospitalière de France. Les produits de santé à l'hôpital [En ligne]. 2015 [cité le 2 janv 2016]. Disponible sur : <http://federation.fhf.fr/en/Actualites/Actualite/A-la-Une/Rapport-sur-les-produits-de-sante-a-l-hopital>
4. EMA. Biosimilar medicines [En ligne]. 2013 [cité le 14 fev 2016]. Disponible sur : http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/special_topics/document_listing/document_listing_000318.jsp
5. Cavazzana-Calvo M, Debiais D. Les biomédicaments. PUF; 2011.
6. Müller R, Renner C, Gabay C, Cassata G, Lohri A, Hasler P. The advent of biosimilars: challenges and risks. *Swiss Med Wkly*. 2014;144:w13980.
7. Legrain Y. Rapport du conseil économique, social et environnemental : les biomédicaments : des opportunités à saisir pour l'industrie pharmaceutique [En ligne]. 2009 [cité le 11 mars 2016]. Disponible sur : <http://www.ladocumentationfrancaise.fr/rapports-publics/094000280/>
8. IMS Health Midas. Top 20 global products 2015 [En ligne]. 2015 [cité le 18 juin 2016]. Disponible sur : https://www.imshealth.com/files/web/Corporate/News/Top-Line%20Market%20Data/Top_20_Global_Products_2015.pdf
9. FDA. Guidance for Industry : Immunogenicity Assessment for Therapeutic Protein Products [En ligne]. FDA ; 2014. [cité le 3 janv 2016]. Disponible sur : <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm338856.pdf>
10. Warnke C. Anti-Drug Antibodies. *Drugs Ther Stud*. 2012;2(1).
11. Schaeffer T. Immunogenicity of biologic agents in rheumatoid arthritis patients: lessons for clinical practice. *Rheumatology*. 2016 Feb;55(2):210-20
12. Harding FA, Stickler MM, Razo J, DuBridg RB. The immunogenicity of humanized and fully human antibodies. *mAbs*. 2010;2(3):256-65.
13. Shankar G, Pendley C, Stein KE. A risk-based bioanalytical strategy for the assessment of antibody immune responses against biological drugs. *Nat Biotechnol*. mai 2007;25(5):555-61.
14. Prugnaud J-L, Trouvin J-H. Les biosimilaires. Springer Editions. 2011.

15. Schellekens H. Factors influencing the immunogenicity of therapeutic proteins. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* juin 2005;20 Suppl 6:vi3-9.
16. Fathallah AM, Bankert RB, Balu-Iyer SV. Immunogenicity of Subcutaneously Administered Therapeutic Proteins—a Mechanistic Perspective. *AAPS J.* 16 juill 2013;15(4):897-900.
17. Aaron L. Development trends for human monoclonal antibody therapeutics. *Nat Rev Drug Discov.* 2010 Oct;9(10):767-74
18. Sedger LM, McDermott MF. TNF and TNF-receptors: From mediators of cell death and inflammation to therapeutic giants - past, present and future. *Cytokine Growth Factor Rev.* août 2014;25(4):453-72.
19. EMA. RCP Remicade [En ligne]. EMA [cité le 4 mars 2016]. Disponible sur : http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150708132452/anx_132452_fr.pdf
20. EMA. RCP Enbrel [En ligne]. EMA [cité le 4 mars 2016]. Disponible sur : http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150908132985/anx_132985_fr.pdf
21. EMA. RCP Humira [En ligne]. EMA [cité le 4 mars 2016]. Disponible sur : http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20151119133522/anx_133522_fr.pdf
22. Meroni PL, Valentini G, Ayala F, Cattaneo A, Valesini G. New strategies to address the pharmacodynamics and pharmacokinetics of tumor necrosis factor (TNF) inhibitors: A systematic analysis. *Autoimmun Rev.* sept 2015;14(9):812-29.
23. HAS. Guide médecin sur spondylarthrite grave [En ligne]. 2008 [cité le 4 avr 2016]. Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-01/ald_27_gm_spondylarthrite_web.pdf
24. HAS. Polyarthrite rhumatoïde : aspects thérapeutiques hors médicaments et chirurgie - aspects médico-sociaux et organisationnels [En ligne]. 2007 [cité le 4 avr 2016]. Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/argumentaire_pr_non_med_071018.pdf
25. Ogdie A, Weiss P. The Epidemiology of Psoriatic Arthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* nov 2015;41(4):545-68.
26. Thierry S, Fautrel B, Lemelle I, Guillemin F. Prevalence and incidence of juvenile idiopathic arthritis: a systematic review. *Jt Bone Spine Rev Rhum.* mars 2014;81(2):112-7.
27. World Gastroenterology Organisation. Inflammatory Bowel Disease [En ligne]. 2015. [cité le 10 mai 2016]. Disponible sur : <http://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/inflammatory-bowel-disease-english-2015.pdf>

28. Burden-Teh E, Thomas KS, Ratib S, Grindlay D, Adaji E, Murphy R. The epidemiology of childhood psoriasis: a scoping review. *Br J Dermatol.* juin 2016;174(6):1242-57
29. Dufour DN, Emtestam L, Jemec GB. Hidradenitis suppurativa : a common and burdensome, yet under-recognised, inflammatory skin disease. *Postgrad Med J.* avr 2014;90(1062):216-21; quiz 220
30. ANSM-MSD. Recommandation temporaire d'utilisation - Protocole de suivi des patients traités par Remicade (Infliximab) [En ligne]. 2014 [cité le 8 fev 2016]. Disponible sur : http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/e7f96c33cd47ae044b87e7a2749dbaba.pdf
31. Société Française de rhumatologie. Les fiches anti-TNF alpha [En ligne]. [cité le 6 déc 2016]. Disponible sur: <http://www.rhumatologie.asso.fr/05-Bibliotheque/fiches-anti-tnf-PR.asp>
32. Association Française en Formation Médicale Continue en Hépatogastro-Entérologie. Le choix et le bon usage des anti-TNF [En ligne]. [cité le 6 déc 2016]. Disponible sur : <http://www.fmcgastro.org/postu-main/archives/postu-2008-paris/le-choix-et-le-bon-usage-des-anti-tnf/>
33. Loi n° 2007-248 du 26 février 2007 portant diverses dispositions d'adaptation au droit communautaire dans le domaine du médicament. *Journal officiel de la République française* du 27 février 2007 [En ligne]. Disponible sur : https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?jsessionid=70DD76FD25EADCE41F406B817681C63.tpdila07v_3?cidTexte=JORFTEXT000000613381&categorieLien=id
34. ANSM. Les médicaments biosimilaires : état des lieux [En ligne]. septembre 2013 [cité le 19 déc 2015]. Disponible sur : http://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/6187b427efca64d2a15e496ff691158e.pdf
35. EMA. Guideline on similar biological medicinal products [En ligne]. 2013 [cité le 30 mars 2016]. Disponible sur : www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/05/WC500142978.pdf
36. EMA. Biosimilar medicinal products containing recombinant granulocyte-colony stimulating factor [En ligne]. février 2006 [cité le 20 janv 2016]. Disponible sur : http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001386.jsp&mid=WC0b01ac058002958c
37. EMA. Similar biological medicinal products containing recombinant erythropoietins [En ligne]. avril 2010 [cité le 15 mars 2016]. Disponible sur : http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001383.jsp&mid=WC0b01ac058002958c
38. EMA. Similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies: non-clinical and clinical issues [En ligne]. juin 2012 [cité le 15 avril 2016]. Disponible sur : http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001382.jsp&mid=WC0b01ac058002958c

39. EMA. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance : non clinical and clinical issues [En ligne]. 2015 [cité le 21 fev 2016]. Disponible sur : http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/06/WC500144124.pdf
40. Règlement CE n°726/2004 du parlement Européen et du Conseil du 31 mars 2004. Journal officiel de l'Union européenne. [En ligne]. avril 2004. Disponible sur : <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2004:136:0001:0033:fr:PDF>
41. Schneider CK. Biosimilars in rheumatology : the wind of change. *Ann Rheum.* 2013;72:315-318 .
42. Marj P. Do Manufacturing Changes Transform Biologics into Biosimilars? [En ligne]. 2016 [cité le 3 août 2016]. Disponible sur : <http://www.centerforbiosimilars.com/news/do-manufacturing-changes-transform-biologics-into-biosimilars>
43. Pro Pharma Communications International. Generics and biosimilars initiative online. Biosimilars in rheumatology [En ligne]. 2013 [cité le 3 août 2016]. Disponible sur : <http://gabionline.net/Biosimilars/Research/Biosimilars-in-rheumatology>
44. Henry G. et al. Entry and Competition in Generic Biologics. 2007 ; 28(4-5):439-451
45. ANSM. Etat des lieux sur les médicaments biosimilaires [En ligne]. mai 2016 [cité le 1 juin 2016]. Disponible sur : <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/L-ANSM-publie-une-mise-au-point-sur-les-medicaments-biosimilaires-Point-d-Information>
46. Décret n° 2016-960 du 12 juillet 2016 relatif à l'inscription des médicaments biologiques similaires sur la liste de référence des groupes biologiques similaires. Journal officiel de la république française n°0163. texte n°24 juillet, 2016. [En ligne]. 2016. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do;jsessionid=BD15567CC3970CB88340E0570A8D5B40.tpdila19v_2?cidTexte=JORFTEXT000032891743&dateTexte=&oldAction=rechJO&categorieLien=id&idJO=JORFCONT000032891526
47. Renwick MJ, Smolina K, Gladstone EJ, Weymann D, Morgan SG. Postmarket policy considerations for biosimilar oncology drugs. *Lancet Oncol.* janv 2016;17(1):e31-8.
48. EMA. European public assessment reports for human medicines published by the European Medicines Agency [En ligne]. [cité le 3 juin 2016]. Disponible sur : http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages%2Fmedicines%2Flanding%2Fepar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124&searchTab=searchByAuthType&alreadyLoaded=true&isNewQuery=true&status=Authorised&status=Withdrawn&status=Suspended&status=Refused&keyword=Enter+keywords&searchType=name&taxonomyPath=&treeNumber=&searchGenericType=biosimilars&genericsKeywordSearch=Submit
49. EMA. Remicade : European Public Assessment Report [En ligne]. [cité le 3 juin 2016]. Disponible sur : http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000240/WC500050883.pdf

50. EMA. Inflectra : European Public Assessment Report [En ligne]. [cité le 3 juin 2016]. Disponible sur : http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002778/WC500151491.pdf
51. EMA. Remsima : European Public Assessment Report [En ligne]. [cité le 3 juin 2016]. Disponible sur : http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002576/WC500150872.pdf
52. EMA. Flixabi : European Public Assessment Report [En ligne]. [cité le 3 juin 2016]. Disponible sur : http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/004020/WC500208359.pdf
53. EMA. Enbrel : European Public Assessment Report [En ligne]. [cité le 3 juin 2016]. Disponible sur : http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000262/WC500027364.pdf
54. EMA. Benepali : European Public Assessment Report [En ligne]. [cité le 3 juin 2016]. Disponible sur : http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/004007/WC500200381.pdf
55. Park W, Hrycaj P, Jeka S, Kovalenko V, Lysenko G, Miranda P, et al. A randomised, double-blind, multicentre, parallel-group, prospective study comparing the pharmacokinetics, safety, and efficacy of CT-P13 and innovator infliximab in patients with ankylosing spondylitis: the PLANETAS study. *Ann Rheum Dis.* oct 2013;72(10):1605-12.
56. Yoo DH, Hrycaj P, Miranda P, Ramiterre E, Piotrowski M, Shevchuk S, et al. A randomised, double-blind, parallel-group study to demonstrate equivalence in efficacy and safety of CT-P13 compared with innovator infliximab when coadministered with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: the PLANETRA study. *Ann Rheum Dis.* oct 2013;72(10):1613-20.
57. Teixeira F. Biosimilars in inflammatory bowel diseases: an important moment for Brazilian gastroenterologists. *Arq Gastroenterol.* 2015 Jan-Mar;52(1):76-80
58. Braun J. Progress in biosimilar monoclonal antibody development: the infliximab biosimilar CT-P13 in the treatment of rheumatic diseases. *Immunother.* 2015;7(2):73-87
59. Gastl G, Geissler D, Geissler K, Lang A, Ludwig H, Müller M, et al. ASHO position paper on Biosimilars. *Memo - Mag Eur Med Oncol.* 12 janv 2010;2(4):232-3.
60. Mularczyk A, Gonciarz M, Bartnik W, Durlik M, Eder P, Gąsiorowska A, et al. Biosimilar medicines – their use in the treatment of inflammatory bowel diseases. Position statement of the Working Group of the Polish National Consultant in Gastroenterology. *Przegląd Gastroenterol.* 2014;9(1):1-3.
61. HAS. Commission de transparence Benepali. 2016 juin [En ligne]. [cité le 19 juin 2016]. Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-14900_BENEPALI_PIS_INS_Avis2_CT14900.pdf

62. IMS Institute for Healthcare informatics. Delivering on the Potential of Biosimilar Medicines. The Role of Functioning Competitive Markets [En ligne]. 2016 [cité le 7 août 2016]. Disponible sur : https://www.imshealth.com/files/web/IMSH%20Institute/Healthcare%20Briefs/Documents/IMS_Institute_Biosimilar_Brief_March_2016.pdf
63. CEPS. Rapport d'activité 2014/2015 du CEPS [En ligne]. [cité le 20 fev 2016]. Disponible sur : http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/ra_2014_final_v2_01102015.pdf
64. Décret n° 2015-1904 du 30 décembre 2015 modifiant les seuils applicables aux marchés publics et autres contrats de la commande publique. décembre, 2015 p. 25473. Journal officiel de la République française du 27 février 2007 [En ligne]. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/decret/2015/12/30/EINM1525249D/jo/texte>
65. Grandfils N. Fixation et régulation des prix des médicaments en France. 2007. Revue française des affaires sociales [En ligne]. [cité le 21 fev 2016]. Disponible sur : <http://www.cairn.info/revue-francaise-des-affaires-sociales-2007-3-page-53.htm>
66. Arrêté du 9 mai 2005 pris en application du II de l'article L. 162-16-6 du code de la sécurité sociale. Journal officiel de la République française [En ligne]. [cité le 11 juin 2016]. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/arrete/2005/5/9/SANS0521748A/jo>
67. Inspection générale, des affaires sociales. La distribution en gros du médicament en ville. juin 2014. Disponible sur : http://www.igas.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport_2014-004R3_-_mise_en_ligne.pdf
68. Bocquet F, Paubel P, Fusier I, Cordonnier A-L, Le Pen C, Sinègre M. Biosimilar granulocyte colony-stimulating factor uptakes in the EU-5 markets: a descriptive analysis. *Appl Health Econ Health Policy*. juin 2014;12(3):315-26
69. Bocquet F, Paubel P, Fusier I, Cordonnier A-L, Sinègre M, Le Pen C. Biosimilar versus patented erythropoietins: learning from 5 years of European and Japanese experience. *Appl Health Econ Health Policy*. févr 2015;13(1):47-59
70. ANSM. Les médicaments génériques : des médicaments à part entière [En ligne]. [cité le 22 avril 2016]. Disponible sur : http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/ansm_rapport-generiques_decembre2012-v2.pdf
71. Yacoub N. Stratégies des grandes firmes pharmaceutiques face aux médicaments génériques. *Innovations*. 2010;(32):216
72. Assurance maladie. Instruction n°DSS/DGOS/CNAMTS/2016/116 du 22 juillet 2016 relative à la prorit  de gestion du risque pour les prescriptions hospitalières exécutées en ville (PHEV) de médicaments et LPP [En ligne]. septembre 2016. Disponible sur : http://circulaires.legifrance.gouv.fr/pdf/2016/08/cir_41235.pdf
73. Arrêté du 18 décembre 2015 fixant pour 2016 le taux prévisionnel d'évolution des dépenses mentionné au I de l'article L. 162-30-2 du code de la sécurité sociale et le taux prévisionnel de prescription des médicaments inscrits au répertoire des groupes génériques prévu au II du même article. Journal officiel de la république française n 0298.

décembre, 2015 p. 23926 texte n°52 [En ligne]. Disponible sur : https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do;jsessionid=779D444B651E84589E38D47FACC27D8C.tpdila10v_1?cidTexte=JORFTEXT000031680306&dateTexte=&oldAction=rechJO&categorieLien=id&idJO=JORFCONT000031679626

74. Décret no 2015-309 du 18 mars 2015 relatif à la régulation des dépenses de médicaments inscrits au répertoire des groupes génériques résultant de prescriptions médicales établies par des professionnels de santé exerçant dans les établissements de santé et remboursées sur l'enveloppe de soins de ville. Journal officiel de la république Française [En ligne]. 20 mars 2015. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000030375795&categorieLien=id>
75. Assurance maladie. Dépenses de médicaments de l'année 2014 et du premier semestre 2015 [En ligne]. [cité le 7 mai 2016]. Disponible sur : http://episante-bourgogne.org/sites/episante-bourgogne.org/files/bdd_thematique/pdf/dp_medicaments_2014_-_vdef.pdf
76. Legouge D. Programme PHARE : cap sur un objectif de gains d'un milliard d'euros à l'horizon 2014 [En ligne]. [cité le 5 dec 2015]. Disponible sur: http://www.finances-hospitalieres.fr/programme-phare-cap-objectif-gains-milliard-euros-horizon_6797487AAE6BAC.html
77. DGOS. Programme PHARE : Référentiel de calcul des gains achats. 2011 [En ligne]. [cité le 5 dec 2015]. Disponible sur : http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Programme_PHARE_-_Referentiel_de_calcul_des_gains_achats-3.pdf
78. Vincent B. Les groupements d'achats hospitaliers, coordination de l'action collective au niveau du territoire de santé. Strasbourg: IIIèmes états généraux du management. 2012
79. Franck GUERIN, Charlotte JARRE. Achats pharmaceutiques en région Auvergne Rhône-Alpes [En ligne]. Premier comité régional des achats Auvergne-Rhône-Alpes; 2016 juin; Lyon [cité le 6 août 2016]. Disponible sur : http://www.ars.rhonealpes.sante.fr/fileadmin/RHONE-ALPES/AuvergneRhôneAlpes/3.ACTEURS/OFFRE_DE_SOINS/Performance/2_Presentation_Groupements_achats_pharma_AURA.pdf
80. M. Tukov. La lettre du tribunal administratif de Nice [En ligne]. [cité le 21 mai 2016]. Report No.: n° 29 – septembre 2015. Disponible sur : <http://nice.tribunaladministratif.fr/content/download/48851/427381/version/1/file/Lettre%20n%C2%B0%2029.pdf>
81. Avis relatif aux prix de spécialités pharmaceutiques publiés en application de l'article L. 162-16-6 du code de la sécurité sociale. Journal officiel de la république française n°0245. oct 22, 2014 p. page 17566 texte n° 100 [En ligne]. [cité le 27 février 2016]. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000029617083>

82. Avis relatif aux prix de spécialités pharmaceutiques publiés en application de l'article L. 162-16-6 du code de la sécurité sociale. Journal officiel de la république française [En ligne]. février 2016. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000032000850>
- 83 Avis relatif aux prix de spécialités pharmaceutiques. Journal officiel de la république française n°0030. janvier 2014 [En ligne]. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/arrete/2014/1/29/AFSS1402046A/jo>
84. Avis relatif aux prix de spécialités pharmaceutiques. Journal officiel de la république française n°0198. aout 2015 [En ligne]. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000031108313>
85. Avis relatif aux prix de spécialités pharmaceutiques. Journal officiel de la république française n°0286. décembre 2015 [En ligne]. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000031590754>
86. Avis relatif aux prix de spécialités pharmaceutiques. Journal officiel de la république française n°0030. février 2016 [En ligne]. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000031979518>
87. Avis relatif aux prix de spécialités pharmaceutiques. Journal officiel de la république française n°0120. mai 2016 [En ligne]. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000032577031&categorieLien=id>
88. Braun J, Kudrin A. Switching to biosimilar infliximab (CT-P13): Evidence of clinical safety, effectiveness and impact on public health. Biol J Int Assoc Biol Stand. 2016 Jul;44(4):257-66

ANNEXE 1 : Liste des biosimilaires autorisés en Europe en juillet 2016

Classe pharmacologique	Medicament de référence	Principe actif	Médicament biosimilaire	Année d'autorisation par l'EMA
Hormone de croissance	Genotropin [®]	Somatropine	Omnitrope [®]	2006
		Epoetin alfa	*Abseamed [®]	2007
Erythropoïétine	Eprex [®]	Epoetin alfa	Binocrit [®]	2007
		Epoetin alfa	*Epoetin Alfa Hexal [®]	2007
		Epoetin zeta	Retacrit [®]	2007
		Epoetin zeta	*Silapo [®]	2007
Facteur de croissance leucocytaire	Neupogen [®]	Filgrastim	*Accofil [®]	2014
		Filgrastim	*Biograstim [®]	2008
		Filgrastim	*Filgrastim Hexal [®]	2009
		Filgrastim	*Grastofil [®]	2013
		Filgrastim	Nivestim [®]	2010
		Filgrastim	Ratiograstim [®]	2008
		Filgrastim	Tevagrastim [®]	2008
		Filgrastim	Zarzio [®]	2009
Anti TNF- α	Remicade [®]	Infliximab	Inflectra [®]	2013
		Infliximab	Remsima [®]	2013
	Enbrel [®]	Infliximab	Flixabi [®]	2016
		Etanercept	Benepali [®]	2016
Insuline d'action lente	Lantus [®]	Insuline glargine	Abasaglar [®]	2014
Gonadotrophine	GONAL-f [®]	Follitropine alfa	Bemfola [®]	2014
		Follitropine alfa	*Ovaleap [®]	2013

*Biosimilaires non commercialisés en France.

ANNEXE 2 : Liste des établissements adhérents du groupement de commandes PharmAlp'Ain au 27 janvier 2015

	Établissement	Département	Ville
1	Centre Hospitalier Métropole Savoie : - Site D'AIX-LES-BAINS - Site de CHAMBÉRY	Savoie	AIX-LES-BAINS CHAMBÉRY
2	Centre Hospitalier Albertville-Moutiers : - Site d'Albertville - Site de Moutiers	Savoie	ALBERTVILLE MOUTIERS
3	Centre Hospitalier Spécialisé de la Savoie	Savoie	BASSENS
4	Centre Hospitalier de Bourg Saint Maurice	Savoie	BOURG SAINT MAURICE
5	Centre Hospitalier de Modane	Savoie	MODANE
6	Hôpital Local « Saint Antoine »	Savoie	MONTMÉLIAN
7	Centre Hospitalier de St Jean de Maurienne	Savoie	ST JEAN DE MAURIENNE
8	Hôpital local « Michel Dubettier »	Savoie	ST PIERRE D'ALBIGNY
9	SSR Tresserve « Arc en Ciel »	Savoie	TRESSERVE
10	Centre Hospitalier Alpes Léman (CHAL) GCS Biologie Haute-Savoie Nord	Haute-Savoie	CONTAMINES SUR ARVE
11	C.H.I. Hôpitaux du Léman	Haute-Savoie	THONON LES BAINS
12	Hôpital Départemental « Dufresne Sommeiller »	Haute-Savoie	LA TOUR
13	Hôpitaux du Pays du Mont-Blanc	Haute-Savoie	SALLANCHES
14	Centre Hospitalier Annecy Genevois : - Site de Saint Julien en Genevois - Site d'Annecy	Haute-Savoie	ST-JULIEN-EN-GENEVOIS PRINGY

	Établissement	Département	Ville
15	Centre Hospitalier Gabriel Deplante	Haute-Savoie	RUMILLY
16	Hôpital Andrevetan	Haute-Savoie	LA ROCHE SUR FORON
17	GCS Pharmacie de la Patience : - EPSM de la vallée de l'Arve - Hôpital local départemental de reignier	Haute-Savoie	LA ROCHE SUR FORON REIGNIER
18	Centre Arthur Lavy	Haute-Savoie	THORENS GLIERES
19	EHPAD « Grange »	Haute-Savoie	TANINGES
20	Centre Hospitalier de Bourg-en-Bresse	Ain	BOURG-EN-BRESSE
21	Centre Psychothérapeutique de l'Ain	Ain	BOURG-EN-BRESSE
22	Centre Hospitalier du Haut-Bugey	Ain	OYONNAX
23	Centre Hospitalier Public d'Hauteville	Ain	HAUTEVILLE LOMPNES
24	Hôpital Local du Pays de Gex	Ain	GEX
25	Hôpital local de Pont-de-Vaux	Ain	PONT-DE-VAUX
26	Centre Hospitalier « Docteur Recamier »	Ain	BELLEY
27	Maison de Retraite de Montrevel en Bresse	Ain	MONTREVEL EN BRESSE
28	Centre Hospitalier de La Tour du Pin	Isère	LA TOUR DU PIN
29	Hôpital de Tullins	Isère	TULLINS
30	Centre Hospitalier « Yves Touraine »	Isère	PONT-DE-BEAUVOISIN
31	Centre Hospitalier Spécialisé Alpes Isère	Isère	SAINT-EGREVE
32	Centre Hospitalier de La Mure	Isère	LA MURE

ANNEXE 3 : Répartition des patients traités par Remicade® au sein des établissements adhérents du groupement PharmAlp'Ain. Période analysée : du 1^{er} mai au 31 décembre 2014

Centre Hospitalier	Statut patient	Rhumatologie	Gastroentérologie	Dermatologie	Autres*	Total
CH n°1	Initiation	2	1	0	0	3
	Poursuite	5	1	0	0	6
CH n°2	Initiation	0	1	0	1	2
	Poursuite	8	13	0	0	21
CH n°3	Initiation	0	1	0	0	1
	Poursuite	2	0	0	0	2
CH n°4	Initiation	0	2	0	0	2
	Poursuite	1	4	0	0	5
CH n°5	Initiation	9	5	0	0	14
	Poursuite	31	22	1	0	54
CH n°6	Initiation	12	15	0	2	29
	Poursuite	42	35	4	0	81
CH n°7	Initiation	1	4	0	0	5
	Poursuite	1	18	0	1	20
CH n°8	Initiation	8	1	0	0	9
	Poursuite	57	6	0	0	63
CH n°9	Initiation	0	4	0	0	4
	Poursuite	0	13	0	0	13
CH n°10	Initiation	0	1	0	0	1
	Poursuite	0	2	0	0	2
Total	Initiation	32	35	0	3	70
	Poursuite	147	114	5	1	267

* Indications hors AMM.

Les patients ayant eu des administrations sur plusieurs centres hospitaliers sont comptabilisés dans chacun des centres hospitaliers.

ANNEXE 4 : Répartition des patients traités par Remicade® au sein des établissements adhérents du groupement PharmAlp'Ain. Période analysée : du 1^{er} mai au 31 décembre 2015

Centre Hospitalier	Statut patient	Rhumatologie	Gastroentérologie	Dermatologie	Autres*	Total
CH n°1	Initiation	0	0	0	0	0
	Poursuite	7	1	0	1	9
CH n°2	Initiation	1	0	0	1	2
	Poursuite	8	14	0	1	23
CH n°3	Initiation	0	0	0	0	0
	Poursuite	2	1	0	0	3
CH n°4	Initiation	0	1	0	0	1
	Poursuite	1	6	0	0	7
CH n°5	Initiation	1	2	0	0	3
	Poursuite	30	26	0	0	56
CH n°6	Initiation	4	6	0	0	10
	Poursuite	41	45	1	3	90
CH n°7	Initiation	0	1	0	0	1
	Poursuite	2	22	0	1	25
CH n°8	Initiation	3	0	0	0	3
	Poursuite	53	8	0	0	61
CH n°9	Initiation	1	3	0	0	4
	Poursuite	2	16	0	0	18
CH n°10	Initiation	0	0	0	0	0
	Poursuite	0	1	0	0	1
Total	Initiation	10	13	0	1	24
	Poursuite	146	140	1	6	293

* Indications hors AMM.

Les patients ayant eu des administrations sur plusieurs centres hospitaliers sont comptabilisés dans chacun des centres hospitaliers.

ANNEXE 5 : Répartition des patients traités par Inflectra® au sein des établissements adhérents du groupement PharmAlp'Ain. Période analysée : du 1^{er} mai 2015 au 31 décembre 2015

Centre hospitalier	Statut patient	Rhumatologie	Gastroentérologie	Dermatologie	Autres*	Total
CH n°1	Initiation	0	0	0	0	0
	Relais	7	1	0	1	9
CH n°2	Initiation	0	3	0	0	3
	Relais	0	0	0	0	0
CH n°3	Initiation	0	0	0	0	0
	Relais	0	0	0	0	0
CH n°4	Initiation	0	0	0	0	0
	Relais	0	0	0	0	0
CH n°5	Initiation	1	2	0	1	4
	Relais	1	0	0	0	1
CH n°6	Initiation	9	9	1	1	20
	Relais	0	0	1	0	1
CH n°7	Initiation	0	2	0	0	2
	Relais	0	0	0	0	0
CH n°8	Initiation	12	0	0	0	12
	Relais	1	0	0	0	1
CH n°9	Initiation	0	0	0	0	0
	Relais	0	0	0	0	0
CH n°10	Initiation	0	0	0	0	0
	Relais	0	0	0	0	0
Total	Initiation	22	16	1	2	41
	Relais	9	1	1	1	12

* Indications hors AMM.

Les patients ayant eu des administrations sur plusieurs centres hospitaliers sont comptabilisés dans chacun des centres hospitaliers.

ANNEXE 6 : Nombre de boîtes d'Enbrel[®] dispensées et montants remboursés associés (en €) suivant l'origine de la prescription

	Naïfs		Poursuites	
	Nombre de boîtes	Montants (€)	Nombre de boîtes	Montants (€)
CH n°1, n°3, n°4, n°7 et n°9 et n°10	64	56 500	205	174 900
CH n°2	69	61 800	695	626 700
CH n°5	138	116 000	425	383 300
CH n°6	237	192 300	527	451 100
CH n°8	203	181 100	881	792 000
CH n°11	104	84 400	273	253 200
Autres établissements	50	38 900	115	103 300
Prescriptions libérales	280	237 100	1 027	910 600
Total	1 145	968 100	4148	3 695 100

ANNEXE 7 : Nombre de boîtes d'Humira[®] dispensées et montants remboursés associés (en €) suivant l'origine de la prescription

	Naïfs		Poursuites	
	Nombre de boîtes	Montants (€)	Nombre de boîtes	Montants (€)
CH n°1, n°3, n°4, n°7, n°9 et n°10	80	72 300	169	157 300
CH n°2	164	149 700	339	311 100
CH n°5	354	324 800	406	377 400
CH n°6	422	377 000	758	711 000
CH n°8	234	212 200	640	597 200
CH n°11	151	133 200	409	382 200
Autres établissements	193	180 200	207	194 100
Prescriptions libérales	517	467 300	817	751 900
Total	2 115	1 916 500	3 745	3 482 200



Fiche d'information destinée aux patients traités par infliximab

Vous êtes actuellement traité par REMICADE®

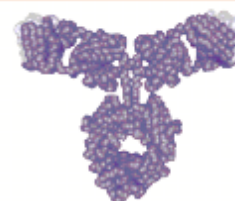


Vous êtes atteint d'une maladie inflammatoire chronique et votre médecin vous a prescrit un traitement par **Remicade®** (infliximab). Ce médicament s'administre uniquement en milieu hospitalier selon une fréquence qui vous a été précisée par votre médecin. A la différence des médicaments chimiques, **Remicade®** est un **médicament biologique** ou **biomédicament**, c'est-à-dire un médicament produit à partir de la matière vivante.



Pourquoi des biomédicaments ?

Ils permettent de traiter des pathologies pour lesquelles les médicaments chimiques sont inefficaces. Leur nombre ne cesse de croître pour devenir aujourd'hui **incontournable** dans de **nombreuses maladies**.



Qu'est ce qu'un biosimilaire ?



Inflectra® et Remsima®, des biosimilaires du Remicade®

La réglementation autorise dorénavant la commercialisation d'infliximab provenant d'un laboratoire différent de celui du **Remicade®** : on parle de médicaments **biosimilaires** (**Inflectra®** ou **Remsima®**).

Un médicament biosimilaire contient la **même molécule** (**infliximab**) que le médicament de référence, et il est soumis aux **mêmes étapes de développement** que les biomédicaments de référence. Ainsi, pour pouvoir être commercialisés, les biosimilaires ont démontré leur **efficacité** et leur **sécurité d'utilisation** chez l'Homme. Ces études sont **validées** par les autorités de santé compétentes.

Pourquoi suis-je susceptible d'être traité par un biosimilaire ?

Le nombre de médicaments biosimilaires commercialisés est en augmentation. Selon les hôpitaux, l'infliximab qui est administré aux patients peut être différent (**Remicade®**, **Inflectra®** ou **Remsima®**). De même, au sein du CHAG, selon les années, il est possible que votre médecin vous propose un traitement par **Infliximab** différent de celui que vous avez habituellement (**Remicade®**, **Inflectra®** ou **autre biosimilaire**).



Serment de Galien



« Je jure en présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque ».

IMPACT ÉCONOMIQUE DES BIOSIMILAIRES D'ANTI-TNF ALPHA À L'ÉCHELLE DES ÉTABLISSEMENTS ADHÉRENTS DU GROUPEMENT DE COMMANDES PHARMALP'AIN

Les dépenses liées à la consommation des biomédicaments, notamment des anti-TNF α , ne cessent de croître depuis plusieurs années, aussi bien en milieu hospitalier qu'en ville. Malgré des données cliniques rassurantes et les économies potentielles que représentent la commercialisation de leurs biosimilaires, les autorités de santé ont adopté une attitude prudente concernant leurs utilisations, en ne les recommandant que pour les initiations de traitements.

L'objectif de ce travail a été d'évaluer l'impact économique des biosimilaires d'anti-TNF α à l'échelle des territoires de santé couverts par le groupement de commandes des produits pharmaceutiques PharmAlp'Ain. Dans une première étude, un bilan de l'utilisation du *princeps* et d'un biosimilaire de l'infliximab, médicaments réservés à l'usage hospitalier, a été réalisé sur une période de 8 mois. Plus de 77 % des patients traités par biosimilaire étaient des initiations, les autres étaient des poursuites chez des patients traités initialement par le *princeps*. Le jeu de la concurrence au cours de l'appel d'offres a permis d'économiser plus de 383 000 € sur ces deux médicaments. La seconde étude avait pour objectif d'estimer les économies potentielles pour deux futurs biosimilaires d'anti-TNF α , l'etanercept et l'adalimumab, qui seront dispensés en ville. En cas de relais de l'ensemble des patients sous biosimilaires (naïfs et en poursuite), les économies obtenues permettraient d'économiser pour l'assurance maladie près de 1 283 000 € par an.

L'arrivée des biosimilaires permet des économies conséquentes qui dépendent de l'implication des professionnels de santé, de l'adhésion des patients et des recommandations des tutelles.

MOTS CLES : Anti-TNF α – Biosimilaires – Achat – Groupement de commandes – Économie – Lien ville-hôpital – PHMEV

ADRESSE : [Données à caractère personnel]

FILIERE : D.E.S. de Pharmacie hospitalière