Améliorer l'accès à l'innovation par la pénétration des biosimilaires : exemple du trastuzumab

Marianne Arrii

▶ **To cite this version:**

Marianne Arrii. Améliorer l'accès à l'innovation par la pénétration des biosimilaires : exemple du trastuzumab. Sciences pharmaceutiques. 2021. dumas-03290302

HAL Id: dumas-03290302

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03290302

Submitted on 19 Jul 2021

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.

UNIVERSITE DE ROUEN NORMANDIE

UFR SANTE – Département PHARMACIE

Année 2021 N°

MEMOIRE DU DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES DE PHARMACIE option PHARMACIE HOSPITALIERE - PRATIQUE ET RECHERCHE

Conformément aux dispositions de l'arrêté du 8 avril 2013 tient lieu de

THESE

pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 15 Avril 2021

par

Marianne ARRII

Née le 05/02/1991 à TOULOUSE (31)

Améliorer l'accès à l'innovation par la pénétration des biosimilaires : exemple du trastuzumab

Président du jury et co-directeur :

Pr Rémi VARIN, Pharmacien, PU-PH, CHU Rouen Normandie

Directeur de thèse :

Dr Doreya MONZAT, Pharmacien, PH, OMéDIT Normandie, CHU Rouen Normandie

Membres du jury :

Pr Mikaël DAOUPHARS, Pharmacien, PAU-PH, CLCC Henri Becquerel

Pr Patrick TILLEUL, Pharmacien, PAU-PH, AP-HP Pitié Salpêtrière

REMERCIEMENTS

Aucun travail ne s'accomplit dans la solitude. Je profite ainsi de ces quelques lignes pour remercier toutes les personnes qui ont participé, d'une manière ou d'une autre, à l'élaboration de ce travail.

Au Professeur Rémi Varin,

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de présider ce jury, pour m'avoir conseillé durant ces quatre années d'internat, je vous exprime mon entière reconnaissance.

Au Docteur Doreya Monzat,

Pour m'avoir accordé ta confiance en me proposant ce travail, je ne sais comment te remercier, les mots me manquent.

Au Professeur Patrick Tilleul,

Pour l'honneur de vous compter dans mon jury, je tiens tout particulièrement à vous remercier pour le regard bienveillant que vous avez porté sur ce travail et pour toutes vos suggestions constructives.

Au Professeur Mikael Daouphars,

Pour m'avoir fait l'honneur de juger ce travail, je vous prie d'accepter toute ma gratitude

Aux différentes équipes pharmaceutiques avec lesquelles j'ai eu le plaisir de travailler durant mon internat, à l'équipe de Becquerel qui m'a permis de découvrir et d'apprécier la pharmacie clinique, à l'équipe du CHI d'Elbeuf et à l'équipe de la pharmacie du CHU, à l'équipe des chimiothérapies et des essais cliniques, je tiens à vous remercier vivement pour votre accueil, votre partage de connaissance et votre bienveillance.

A tous les pharmaciens m'ayant encradée pendant mon internat, je vous remercie pour votre partage et vos enseignements.
Merci à Clémence Dépaquy, avec qui j'aurai le plaisir de continuer à travailler.

A mes amis, co-internes, assistants et préparateurs que j'ai eu la chance de rencontrer. Annaëlle, Etienne, Baptiste, Julia, Elaïa, Audrey, Eulalie, Céline, Marie L. C., Marion G., Angèle R. P., Julia, Noémie, Angèle B., Quentin C., Kélian, Qandil, Marjorie, Chloé, Harold, Marion T., Sophie, Lucas, Maina, Eléa, Ludo … et tous ceux que j'oublie.

A Victoria et Esteban,
Merci de m'avoir soutenue et supportée durant ce semestre ! Il va falloir une semaine entière de petits déjeuners pour fêter cette thèse.

A Doriane, Loïc et Narco, sans qui les soirées foot et les balades en forêt n'auraient pas la même saveur. Vous apportez du soleil en Normandie. Vous êtes ma famille de cœur, on peut le dire.

A mes ex co-internes, devenues des amies,
A *Claire, la « sudiste »,*
Bon retour au soleil. N'oublie pas de remonter affronter la grisaille normande pour nous retrouver.
A Aurélie,
Notre ingénieur informaticien au cœur d'or. Merci pour ta bienveillance mais aussi toutes les heures que tu as passées à relire ces lignes.
A Marie,
Loins des yeux mais pas loin du cœur. Sans ta philosophie de bisounours et ton huile de coude, je n'aurai pas survécu à ce premier semestre.
A Élise,
Une très belle rencontre. Quand tu veux, on reforme le duo de choc gagnant.

A Benjamin, « pas mal »,
Un super parrain. A quand l'achat du beau Scénic pour qu'Agathe puisse avoir plein de cousins cousines avec qui se chamailler ?
A Mathias, Thibault et RémY,
Vous avez bien du courage de nous supporter mais la réciproque est vraie aussi. A bientôt à Epouville.

A Théo, Martin,
Pour votre soutien durant nos années limougeaudes et les super tontons que vous êtes. Et bienvenue à Zoé.

A Robert, Anne-Marie, Philippe et Josie, merci de m'avoir accueilli dans votre famille et d'avoir fait d'Eric ce qu'il est.

A tonton Jean,
Une occasion de plus pour se retrouver autour d'un bon repas.

A Antoine,
Le meilleur frère, le plus raleur aussi. Ta nièce a de la chance de t'avoir. Je suis fière de la personne que tu es devenue.

A mes parents,
Pour tout ce que vous m'apportez depuis toujours, pour votre soutien indéfectible tout au long de mes études et de ma vie. Hâte de célébrer ce travail avec vous.

Mes grands-parents,
Mon chez moi, merci pour tous les kilomètres parcourus pour assister à chaque grande

étape de ma vie (des galops à l'Armada). Entre ces lignes, on peut entendre votre accent chantant, le bruit des cigales et apercevoir les champs de lavandes et les Alpes enneigées. A tous les moments heureux passés et à venir.

A Eric, mon amour, une « chance » de plus que l'on a surmontée ensemble. On en a fait du chemin depuis les bancs de la fac de Limoges. Un mari, un père, un pharmacien, un professeur, tu excelles et excelleras dans chacun de ces rôles.

A ma fille, notre rayon de soleil. Tu as chamboulé notre vie. C'est un plaisir de te voir chaque jour t'aventurer dans le monde et t'émerveiller. Hâte de découvrir ce que l'avenir te réserve.

À tous ceux que je n'ai pas cités mais qui m'ont vu grandir, qui m'ont patiemment initiée, qui m'ont conseillée. Merci d'avoir été là pour moi pendant toutes ces années.

L'université de Rouen et l'UFR de Médecine et de Pharmacie de Rouen n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans cette thèse. Ces opinions sont propres à leurs auteurs.

ANNEE UNIVERSITAIRE 2020 – 2021

U.F.R. SANTÉ DE ROUEN

DOYEN : **Professeur Benoît VEBER**

ASSESSEURS : **Professeur Loïc FAVENNEC**

Professeur Agnès LIARD

Professeur Guillaume SAVOYE

I – MÉDECINE

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Frédéric **ANSELME**	HCN	Cardiologie
Mme Gisèle **APTER**	Havre	Pédopsychiatrie
Mme Isabelle **AUQUIT AUCKBUR**	HCN	Chirurgie plastique
Mr Jean-Marc **BASTE**	HCN	Chirurgie thoracique
Mr Fabrice **BAUER**	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya **BEKRI**	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal **BENHAMOU**	HCN	Médecine interne
Mr Jacques **BENICHOU**	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Olivier **BOYER**	UFR	Immunologie
Mme Sophie **CANDON**	HCN	Immunologie
Mr François **CARON**	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe **CHASSAGNE**	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Moïse **COEFFIER**	HCN	Urologie
Mr Vincent **COMPERE**	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Jean-Nicolas **CORNU**	HCN	Urologie
Mr Antoine **CUVELIER**	HB	Pneumologie
Mr Jean-Nicolas **DACHER**	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan **DARMONI**	HCN	Informatique médicale et techniques de communication

Mr Pierre **DECHELOTTE**	HCN	Nutrition
Me Stéphane **DERREY**	HCN	Neurochirurgie
Mr Frédéric **DI FIORE**	CHB	Cancérologie
Mr Fabien **DOGUET**	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean **DOUCET**	SJ	Thérapeutique – Médecine interne et gériatrique
Mr Bernard **DUBRAY**	CHB	Radiothérapie
Mr Franck **DUJARDIN**	HCN	Chirurgie Orthopédique – Traumatologique
Mr Fabrice **DUPARC**	HCN	Anatomie – Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Éric **DURAND**	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand **DUREUIL**	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène **ELTCHANINOFF**	HCN	Cardiologie
Mr Manuel **ETIENNE**	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Thierry **FREBOURG**	UFR	Génétique
Mr Pierre **FREGER** (*surnombre*)	HCN	Anatomie – Neurochirurgie
Mr Jean-François **GEHANNO**	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel **GERARDIN**	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille **GERARDIN**	HCN	Pédopsychiatrie
M. Guillaume **GOURCEROL**	HCN	Physiologie
Mr Dominique **GUERROT**	HCN	Néphrologie
Mme Julie **GUEUDRY**	HCN	Ophtalmologie
Mr Olivier **GUILLIN**	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Claude **HOUDAYER**	HCN	Génétique
Mr Fabrice **JARDIN**	CHB	Hématologie
Mr Luc-Marie **JOLY**	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal **JOLY**	HCN	Dermato – Vénéréologie
Mme Bouchra **LAMIA**	Havre	Pneumologie
Mme Annie **LAQUERRIERE**	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent **LAUDENBACH**	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Hervé **LEFEBVRE**	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry **LEQUERRE**	HCN	Rhumatologie
Mme Anne-Marie **LEROI**	HCN	Physiologie
Mr Hervé **LEVESQUE**	HCN	Médecine interne
Mme Agnès **LIARD**-**ZMUDA**	HCN	Chirurgie infantile
Mr Pierre Yves **LITZLER**	HCN	Chirurgie cardiaque
M. David **MALTETE**	HCN	Neurologie
Mr Christophe **MARGUET**	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle **MARIE**	HCN	Médecine interne
Mr Jean-Paul **MARIE**	HCN	Oto-rhino-laryngologie

Mr Loïc **MARPEAU**	HCN	Gynécologie – Obstétrique
Mr Stéphane **MARRET**	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique **MERLE**	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre **MICHEL**	HCN	Hépato-gastro-entérologie
M. Benoit **MISSET** (*détachement*)	HCN	Réanimation Médicale
Mr Marc **MURAINE**	HCN	Ophtalmologie
Mr Christian **PFISTER**	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe **PLANTIER**	HCN	Bactériologie – Virologie
Mr Didier **PLISSONNIER**	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan **PREVOST**	HCN	Endocrinologie
Mr Jean-Christophe **RICHARD** (*détachement*)	HCN	Réanimation médicale – Médecine d'urgence
Mr Vincent **RICHARD**	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie **RIVES**	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace **ROMAN** (*disponibilité*)	HCN	Gynécologie – Obstétrique
Mr Jean-Christophe **SABOURIN**	HCN	Anatomie – Pathologie
Mr Mathieu **SALAUN**	HCN	Pneumologie
Mr Guillaume **SAVOYE**	HCN	Hépato-gastrologie
Mme Céline **SAVOYE-COLLET**	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale **SCHNEIDER**	HCN	Pédiatrie
Mr Lilian **SCHWARZ**	HCN	Chirurgie Viscérale et Digestive
Mr Michel **SCOTTE**	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne **TAMION**	HCN	Thérapeutique
Mr Luc **THIBERVILLE**	HCN	Pneumologie
Mr Hervé **TILLY** (*surnombre*)	CHB	Hématologie et transfusion
M. Gilles **TOURNEL**	HCN	Médecine Légale
Mr Olivier **TROST**	HCN	Chirurgie Maxillo-Faciale
Mr Jean-Jacques **TUECH**	HCN	Chirurgie digestive
Mr Benoît **VEBER**	HCN	Anesthésiologie – Réanimation chirurgicale
Mr Pierre **VERA**	CHB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Éric **VERIN**	Les Herbiers	Médecine Physique et Réadaptation
Mr Éric **VERSPYCK**	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier **VITTECOQ**	HC	Rhumatologie
Mr David **WALLON**	HCN	Neurologie
Mme Marie-Laure **WELTER**	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Najate **ACHAMRAH**	HCN	Nutrition
Mme Elodie **ALESSANDRI-GRADT**	HCN	Virologie
Mme Noëlle **BARBIER-FREBOURG**	HCN	Bactériologie – Virologie
Mr Emmanuel **BESNIER**	HCN	Anesthésiologie – Réanimation
Mme Carole **BRASSE LAGNEL**	HCN	Biochimie
Mme Valérie **BRIDOUX HUYBRECHTS**	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard **BUCHONNET**	HCN	Hématologie
Mme Mireille **CASTANET**	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie **CHASTAN**	HCN	Neurophysiologie
M. Vianney **GILARD**	HCN	Neurochirurgie
Mr Serge **JACQUOT**	UFR	Immunologie
Mr Joël **LADNER**	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste **LATOUCHE**	UFR	Biologie cellulaire
M. Florent **MARGUET**	HCN	Histologie
Mme Chloé **MELCHIOR**	HCN	Gastroentérologie
Mr Thomas **MOUREZ** (*détachement*)	HCN	Virologie
Mr Gaël **NICOLAS**	UFR	Génétique
Mme Muriel **QUILLARD**	HCN	Biochimie et Biologie moléculaire
Mme Laëtitia **ROLLIN**	HCN	Médecine du Travail
Mme Pascale **SAUGIER-VEBER**	HCN	Génétique
M. Abdellah **TEBANI**	HCN	Biochimie et Biologie moléculaire
Mme Anne-Claire **TOBENAS-DUJARDIN**	HCN	Anatomie
Mr Julien **WILS**	HCN	Pharmacologie

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mr Thierry **WABLE**	UFR	Communication
Mme Mélanie **AUVRAY-HAMEL**	UFR	Anglais

II – PHARMACIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

Mr Jérémy **BELLIEN** (PU-PH)	Pharmacologie
Mr Thierry **BESSON**	Chimie Thérapeutique
Mr Jean **COSTENTIN** (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle **DUBUS**	Biochimie
Mr Abdelhakim **EL OMRI**	Pharmacognosie
Mr François **ESTOUR**	Chimie Organique
Mr Loïc **FAVENNEC** (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre **GOULLE** (Professeur émérite)	Toxicologie
Mme Christelle **MONTEIL**	Toxicologie
Mme Martine **PESTEL-CARON** (PU-PH)	Microbiologie
Mr Rémi **VARIN** (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie **VAUGEOIS**	Pharmacologie
Me Philippe **VERITE**	Chimie Analytique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme Cécile **BARBOT**	Chimie Générale et Minérale
Mr Frédéric **BOUNOURE**	Pharmacie Galénique
Mr Thomas **CATANHEIRO-MATIAS**	Chimie Organique
Mr Abdeslam **CHAGRAOUI**	Physiologie
Mme Camille **CHARBONNIER (LE CLEZIO)**	Statistiques
Mme Elizabeth **CHOSSON**	Botanique
Mme Marie Catherine **CONCE-CHEMTOB**	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Cécile **CORBIERE**	Biochimie
Mme Nathalie **DOURMAP**	Pharmacologie
Mme Isabelle **DUBUC**	Pharmacologie
Mme Dominique **DUTERTE-BOUCHER**	Pharmacologie
Mr Gilles **GARGALA** (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Nejla **EL GHARBI-HAMZA**	Chimie Analytique
Mme Marie-Laure **GROULT**	Botanique
Mr Chervin **HASSEL**	Virologie

Mme Marilyne **LECOINTRE**	Physiologie
Mme Hong **LU**	Biologie
Mme Marine **MALLETER**	Toxicologie
M. Jérémie **MARTINET** (MCU-PH)	Immunologie
M. Romy **RAZAKANDRAINIBE**	Parasitologie
Mme Tiphaine **ROGEZ-FLORENT**	Chimie Analytique
Mr Mohamed **SKIBA**	Pharmacie galénique
Mme Malika **SKIBA**	Pharmacie galénique
Mme Christine **THARASSE**	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric **ZIEGLER**	Biochimie

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Cécile **GUERARD-DETUNCG**	Pharmacie officinale
Mme Caroline **BERTOUX**	Pharmacie

PAU-PH

M. Mikaël **DAOUPHARS**

PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde **GUERIN**	Anglais

ASSISTANTS HOSPITALO-UNIVERSITAIRES

Mme Alice **MOISAN**	Virologie
M. Henri **GONDE**	Pharmacie

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

Mme Soukaina **GUAOUA-ELJADDI**	Informatique
Mme Clémence **MEAUSOONE**	Toxicologie

ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT

Mme Ramla **SALHI**	Pharmacognosie

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile **BARBOT**	Chimie générale et minérale
Mr Thierry **BESSON**	Chimie Thérapeutique
Mr Abdelslam **CHAGRAOUI**	Physiologie
Mme Elisabeth **CHOSSON**	Botanique
Mme Marie-Catherine **CONCE-CHEMTOB**	Législation et économie de la santé
Mme Isabelle **DUBUS**	Biochimie
Mr Abdelhakim **EL OMRI**	Pharmacognosie
Mr François **ESTOUR**	Chimie organique
Mr Loïc **FAVENNEC**	Parasitologie
Mme Christelle **MONTEIL**	Toxicologie
Mme Martine **PESTEL-CARON**	Microbiologie
Mr Mohamed **SKIBA**	Pharmacie galénique
Mr Rémi **VARIN**	Pharmacie clinique
M. Jean-Marie **VAUGEOIS**	Pharmacologie
Mr Philippe **VERITE**	Chimie analytique

III – MÉDECINE GÉNÉRALE

PROFESSEUR MÉDECINE GÉNÉRALE

Mr Jean-Loup **HERMIL** (PU-MG)	UFR	Médecine générale

MAITRE DE CONFÉRENCE MÉDECINE GÉNÉRALE

Mr Matthieu **SCHUERS** (MCU-MG)	UFR	Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIÉS A MI-TEMPS – MÉDECINS GÉNÉRALISTE

Mr Pascal **BOULET**	UFR	Médecine générale
Mr Emmanuel **LEFEBVRE**	UFR	Médecine générale
Mme Elisabeth **MAUVIARD**	UFR	Médecine générale
Mr Philippe **NGUYEN THANH**	UFR	Médecine générale
Mme Yveline **SEVRIN**	UFR	Médecine générale

MAITRES DE CONFÉRENCE ASSOCIÉS A MI-TEMPS – MÉDECINS GÉNÉRALISTE

Mme Laëtitia **BOURDON**	UFR	Médecine générale
Mme Elsa **FAGOT-GRIFFIN**	UFR	Médecine générale
Mr Emmanuel **HAZARD**	UFR	Médecine générale
Mme Lucile **PELLERIN**	UFR	Médecine générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Paul **MULDER** (phar)	Sciences du médicament
Mme Su **RUAN** (med)	Génie informatique

MAITRES DE CONFÉRENCES

Mr Sahil **ADRIOUCH** (med)	Biochimie et biologie moléculaire (Inserm 905)
Mme Gaëlle **BOUGEARD-DENOYELLE** (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine **CLEREN** (med)	Neurosciences (Néovasc)
M. Sylvain **FRAINEAU** (med)	Physiologie (Inserm U 1096)
Mme Pascaline **GAILDRAT** (med)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas **GUEROUT** (med)	Chirurgie expérimentale
Mme Rachel **LETELLIER** (med)	Physiologie
Mr Antoine **OUVRARD-PASCAUD** (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric **PASQUET**	Sciences du langage, orthophonie
Mme Anne-Sophie **PEZZINO**	Orthophonie
Mme Christine **RONDANINO** (med)	Physiologie de la reproduction
Mr Youssan Var **TAN**	Immunologie
Mme Isabelle **TOURNIER** (med)	Biochimie (UMR 1079)

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : M. Jean-Sébastien **VALET**

HCN – Hôpital Charles Nicolle
HB – Hôpital de Bois Guillaume
CB – Centre Henri Becquerel
CHS – Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray
CRMPR – Centre Régional de Médecine physique et Réadaptation
SJ – Saint Julien Rouen

TABLE DES MATIERES

TABLE DES FIGURES 18

TABLE DES TABLEAUX 21

GLOSSAIRE DES ABREVIATIONS 22

INTRODUCTION 25

PARTIE I - Contexte économique et politique de l'accès à l'innovation : particularité des biosimilaires 27

1. Contexte économique 27

1.1 Les dépenses en santé 27

1.2 Le poids important des biomédicaments dans les dépenses de santé 29

2. Fixation du prix des médicaments 30

2.1 Le CEPS 30

2.2 L'évaluation des médicaments par la Haute Autorité de Santé (HAS) 31

3. Financement des médicaments à l'hôpital 32

3.1 Cas général : la Tarifaction A l'Activité (T2A) et les médicaments inclus dans le GHS : 32

3.2 Acces à l'innovation : la Liste En Sus (LES) 34

3.2.1 Conditions d'inscription sur la LES 35

3.2.2 Radiation de la LES 36

3.2.3 Bon usage 37

3.3 Accès à l'innovation : ATU et « post-ATU » 38

3.4 Modalités de codage LES et ATU 40

3.4.1 Principe général de codage de la LES 40

3.4.2 Codage ATU et « POST-ATU » 41

4. Nécessité de maitriser les dépenses de santé pour permettre l'accès à l'innovation 42

4.1 L'ONDAM 42

4.2 Les Projets de Loi de Financement de la Sécurité Sociale (PLFSS) et LFSS 43

5. Les médicaments biologiques et biosimilaires 44

5.1 Biomédicaments 45

5.2 Biosimilaires 46

5.2.1 Définition 46

5.2.2 Mise sur le marché 47

5.2.3 Prix des biosimilaires 47

5.2.4 Modalités de prescription et de dispensation : interchangeabilité et substitution 48

5.3 Promotion des biosimilaires dans la maitrise médicalisée des dépenses de santé 49

5.3.1 LFSS 49

5.3.2 Article 51 50

5.3.3 CAQES 50

5.3.4 Autres dispositifs incitants à prescrire des médicaments biosimilaires 52

5.4 Marché des biosimilaires 53

5.5 Economies réalisables grâce aux biosimilaires 55

PARTIE II - Accès à l'innovation : l'Exemple du Trastuzumab 57

1. Le Trastuzumab 57
1.1 Généralités 57
1.1.1 Mécanismes d'action du trastuzumab 57
1.1.2 Indications 59
1.1.2.1 Cancer du sein 59
1.1.2.2 Cancer gastrique 59
1.1.2.3 AMM 59
1.1.3 Posologie et mode d'administration 61
1.1.4 Financement de l'Herceptin 61
1.2 L'Herceptin SC 63
1.2.1 Indications 63
1.2.2 Posologie et mode d'administration 63
1.2.3 Stratégie thérapeutique – Place dans l'offre de soins 64
1.3 Biosimilaires du trastuzumab 65
1.3.1 Tarif de responsabilité 66
1.3.2 Economies potentielles 66
2. Etat des lieux national de la consommation du trastuzumab 2018-2019 68
2.1 Contexte et objectifs de l'enquête RESOMéDIT 68
2.2 Méthode 69
2.3 Résultats de l'enquête 71
2.3.1 Évolution consommations et dépenses 71
2.3.2 Utilisation du trastuzumab 73
2.3.3 Recours aux médicaments biologiques similaires du trastuzumab 74
2.3.3.1 Taux de pénétration des biosimilaires 74
2.3.3.2 Performance achat 77
2.3.4 Recours à la forme SC du trastuzumab 78
2.3.5 Utilisation du trastuzumab en Normandie 80
2.4 Discussion et perspectives 81
Partie III - Étude coût-bénéfice : intérêt de l'augmentation du taux de recours aux biosimilaires du trastuzumab par l'optimisation de la prescription de l'Herceptin SC à l'hôpital 84
1. Introduction 84
2. Méthodologie 85
2.1 Population 85
2.2 Horizon temporel et perspective 85
2.3 Données de santé 85
2.4 Durée d'une séance de chimiothérapie en HDJ 86
2.5 Coûts 86
2.5.1 Coûts directs 86
2.5.2 Coûts indirects 88
2.6 Description de la situation de départ 89
2.7 Description des situations étudiées 89
2.8 Analyse de sensibilité 90
2.8.1 Analyse déterministe 90
2.8.2 Analyse de scénario 91

2.8.3 Analyse probabiliste 91
3. Résultats 92
4. Discussion 96
CONCLUSION 100
BIBLIOGRAPHIE 102

TABLE DES FIGURES

Figure 1 - Ventes mondiales de biomédicaments sur ordonnance et en vente libre (extrapolation jusqu'à 2025) d'après EvaluatePharma (7)..... 29

Figure 2 - Système T2A et financement des hôpitaux MCO/HAD d'après la Fédération Hospitalière de France (FHF) (13)..... 33

Figure 3 - Circuit des médicaments bénéficiant d'une ATU d'après la Commission des Comptes de la Sécurité Sociale (27) 39

Figure 4 - Dispositifs d'accès aux nouvelles thérapeutiques mis en place par la LFSS 2021 d'après le Ministère des solidarités et de la santé (37)..... 44

Figure 5 - Comparaison de la structure de types de protéines dans les médicaments biologiques d'après Boe *et al.*(41)..... 45

Figure 6 - Disponibilité des biosimilaires en Europe (jusqu'en 2018) d'après IQVIA (65)..... 53

Figure 7 - Interaction entre le trastuzumab et une cellule cancéreuse d'après Burstein *et al.* (74) 58

Figure 8 - AMM de l'Herceptin - Evolution du périmètre des indications au fil avis de la Commission de la Transparence (CT) 60

Figure 9 - Commercialisation biosimilaires du trastuzumab..... 65

Figure 10 - Impact de l'arrivée d'un biosimilaire du trastuzumab sur le prix du médicament de référence (Herceptin)..... 66

Figure 11 - Exemple du trastuzumab en Allemagne - Calcul du potentiel d'économie des biosimilaires du trastuzumab (97)..... 67

Figure 12 - Part des consommations régionales de trastuzumab en 2019 71

Figure 13 - Ensemble des indications du trastuzumab (toutes formes) déclarées au niveau national 73

Figure 14 - Répartition des consommations (en mg) de trastuzumab IV, SC selon son utilisation au niveau national 74

Figure 15 - Carte : Taux de recours aux biosimilaires (%) par région (hors DOM TOM) 75

Figure 16 - Graphique national - Situations régionales de l'utilisation des différentes formes de trastuzumab en 2019 selon les dépenses accordées (en €) 76

Figure 17 - Comparaison prix moyen en €/mg négocié en France versus TR (JO 2019) 77

Figure 18 - Utilisation déclarée de l'herceptin SC au niveau nationale 78

Figure 19 - Graphique national - Situations régionales de l'utilisation de l'Herceptin SC en nombre de séance valorisées en 2019 79

Figure 20 - Répartition selon les indications de l'utilisation du trastuzumab IV et SC 79

Figure 21 – Comparaison des prix moyens observés au niveau national et en Normandie par rapport au TR en €/mg 2019 81

Figure 22 - Durée séance chimiothérapie en HDJ pour les patients traités par trastuzumab en polychimiothérapie 86

Figure 23 - Répartition de la prescription du trastuzumab en Normandie. 89

Figure 24 - Prise en charge actuelle des patients traités par trastuzumab et simulations 90

Figure 25 - État des lieux pénétration biosimilaires du trastuzumab en Normandie 92

Figure 26 - Objectifs simulation 1 (A) – Objectifs simulation 2 (B) 93

Figure 27 - Diagramme de Tornade : Simulation 1 (polychimiothérapie) 94

Figure 29 - Diagramme de Tornade : Simulation 2 (polychimiothérapie + monothérapie) 95

Figure 30 - Bootstrap simulation 1 et 2 par rapport à simulation actuelle (n= 10 000)..... 96

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1 - Conditions d'inscription sur la LES – Evolution 36

Tableau 2 - Liste de biosimilaires commercialisés en France au 18 Août 2020 54

Tableau 3 - Evolution taux de pénétrations des biosimilaires entre 2018 et 2019 d'après IQVIA (66) 55

Tableau 4 - Indications de l'Herceptin 150mg/mL inscrites sur LES 62

Tableau 5 - Évolution 2018-2019 des dépenses liées au trastuzumab (en €) 72

Tableau 6 - Évolution 2018-2019 volume consommation trastuzumab en mg 72

Tableau 7 - Évolution des volumes consommés (en mg) des biosimilaires du trastuzumab entre 2018-2019 76

Tableau 8 - Positionnement de la Normandie pour l'utilisation du trastuzumab SC et des biosimilaires 80

Tableau 9 - Usage du trastuzumab SC – Proportion en nombre de séances et contexte d'utilisation 80

Tableau 10 - Sources de données utilisées pour l'évaluation des coûts directs 87

Tableau 11 - Temps dédié des professionnels de santé dans la prise en charge d'un patient traité par trastuzumab IV ou SC 88

Tableau 12 - Description des situations actuelle, simulation 1 et simulation 2 90

GLOSSAIRE DES ABREVIATIONS

ADN : Acide Désoxyribu Nucléique

AM : Assurance Maladie

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicaments

AO : Appel d'Offre

ARS : Agence Régionale de Santé

ASMR : Amélioration du Service Médical Rendu

ATIH : Agence Rechnique de l'Information sur l'Hospitalisation

ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation

CA : Chiffre d'Affaires

CAQES : Contrat d'Amélioration de la Qualité et de l'Efficience des Soins

CBU : Contrat de Bon Usage

CEPS : Comité Economique des Produits de Santé

CHMP : Comité des Médicaments à Usage Humain

CSBM : Consommation de Soins et de Biens Médicaux

CSIS : Conseil Stratégique des Industries de Santé

CSS : Code de la Sécurité Sociale

CT : Commission de la Transparence

DCI : Dénomination Commune Internationale

DG : Directeur Général

DGOS : Direction Générale de l'Offre de Soins

DGS : Direction Générale de la Santé

DM : Dispositifs Médicaux

DMI : Dispositifs Médicaux Implantables

DP : Diagnostic Principal

DSS : Direction de la Sécurité Sociale

***EMA** : European Medecin agency*

EMI : Écart Médicament Indemnisable

ENC : Échelle Nationale des Coûts

GHM : Groupe Homogène de Malade

GHS : Groupe Homogène de Séjour

GHT : Groupement Hospitaliers de Territoire

HAD : Hospitalisation A Domicile

HAS : Haute Autorité de Santé

HCSP : Haut Conseil de Santé Publique

HER2 : Human Epidermal Growth Factor Receptor-2

HT : Hors Taxe

ISP : Intérêt de Santé Publique

IV : Intra Veineuse

JO : Journal Officiel

LEEM : Les Entreprises du Médicament

LES : Liste En Sus

LFSS : Loi de Financement Sécurité Sociale

MCO : Médecine Chirurgie Obstétrique

NIT : Note d'Intérêt Thérapeutique

OCDE : Organisation de Coopération et de Développement Economiques

OMéDIT : Observatoire des Médicaments, des Dispositifs Médicaux et de l'Innovation Thérapeutique

ONDAM : Objectif National des Dépenses d'Assurance Maladie

PHARE : Performance Hospitalière des Achats Responsables

PHEV : Prescriptions Hospitalières Exécutées en Ville

PIB : Produit Intérieur Brut

PLFSS : Projet de Loi de Financement de la Sécurité Sociale

PMSI : Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information

PNGDRESS : Plan National de Gestion Du Risque et d'Efficience du Système de Soins

PUI : Pharmacie Usage Intérieur

SC : Sous Cutanée

SMR : Sevice Médical Rendu

SNS : Stratégie Nationale de Santé

SSR : Soins de Suite et Réadaptation

T2A : Tarification A l'Activité

***TNF** : Tumor Necrosis Factor*

TR : Tarif de Responsabilité

UCD : Unité Commune de Dispensation

UNCAM : Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie

INTRODUCTION

On observe ces dernières années un rythme soutenu de mise sur le marché de nouveaux médicaments innovants et onéreux, comme les biomédicaments, notamment dans les domaines tels que l'oncologie, les maladies chroniques inflammatoires et les maladies rares. Ces innovations thérapeutiques jouent un rôle majeur dans l'amélioration de prise en charge des patients atteints de maladies graves et modifient les pratiques.

Cependant, l'accès à l'innovation est impacté par des contraintes économiques de plus en plus fortes. La soutenabilité financière du système de santé est au centre des préoccupations. L'enjeu est donc de concilier la maîtrise des dépenses de santé tout en préservant à la fois l'accès des patients aux traitements et la qualité des soins à l'hôpital.

Les premiers médicaments issus des biotechnologies voient aujourd'hui leurs brevets expirer, ouvrant ainsi la porte à la concurrence : les médicaments biosimilaires. Dans ce contexte, les biosimilaires offrent une alternative thérapeutique équivalente tout en garantissant une maitrise des dépenses médicamenteuses avec un coût de moins 30% (1) pour ces thérapeutiques, permettant ainsi de générer de manière concomitante des économies pour l'assurance maladie (AM) et le maintien d'un système de santé pérenne. Force est de constater qu'en dépit de tous les avantages des médicaments biosimilaires leur pénétration sur le marché français reste faible et inégale. Les freins à l'implantation des biosimilaires dans le paysage thérapeutique sont multiples.

Afin d'exposer et d'identifier les difficultés au déploiement de ces nouvelles thérapeutiques sur le territoire français, il a été fait le choix de porter une attention particulière à un médicament biosimilarisé depuis plusieurs années qui après une arrivée sur le marché prometteuse semble se heurter à un plafond de verre avec un taux de pénétration de 36% : le trastuzumab.

Aussi, dans un premier temps nous avons dressé un état des lieux de l'utilisation du trastuzumab au niveau national.

Puis, dans un second temps, nous développerons un modèle médico-économique. Cela nous permettra de simuler une utilisation optimale du trastuzumab en hospitalisation de jour (HDJ) et d'évaluer son impact sur la durée de séjour des patients.

PARTIE I - CONTEXTE ECONOMIQUE ET POLITIQUE DE L'ACCES A L'INNOVATION : PARTICULARITE DES BIOSIMILAIRES

« L'innovation en santé est un formidable vecteur d'optimisme pour les Français. Cet optimisme est aujourd'hui indispensable pour offrir à nos concitoyens les innovations les plus porteuses de progrès pour leur santé et plus largement pour notre système de soins. Nous réussirons à saisir tout le potentiel de ces innovations si, et seulement si, les entreprises, les professionnels de santé, les chercheurs, les patients et les organismes publics s'allient afin de partager leurs connaissances et leur créativité pour accompagner la diffusion d'innovations en santé sûres et efficaces » Agnès Buzin, Ministre des solidarités et de la santé, 8e Conseil Stratégique des Industries de Santé (CSIS) (2).

1. CONTEXTE ECONOMIQUE

1.1 LES DEPENSES EN SANTE

Les comptes nationaux de la santé mesurent chaque année les différents postes de la consommation médicale totale. La Consommation de Soins et de Biens Médicaux (CSBM) représente la valeur totale des biens et services qui concourent directement au traitement d'une perturbation de l'état de santé. Cette dépense inclut l'ensemble des biens médicaux et soins courants. En 2018, la CSBM ont représenté 8,6% du Produit Intérieur Brut (PIB) et est estimée à 3037€ par habitant (3). Rapportée à la population, la consommation de médicaments a été en moyenne de 488€ par habitant en 2018 (4).

Lorsqu'on observe l'évolution de la consommation de médicaments entre 2008 et 2018, celle-ci est restée plutôt stable au regard d'autres postes de consommation des ménages, tels que l'alimentation, et le logement. Mais les prix récemment demandés par les industriels pour certains traitements innovants risquent de bousculer cet équilibre fragile. L'exemple de ces nouvelles pratiques le plus connu en France est celui du Sovaldi (Sofosbuvir), traitement de l'hépatite C chronique, vendu 13 667€ la boite soit 41 000€ pour un traitement curatif (5). Cette dynamique d'augmentation des prix pour des thérapeutiques innovantes concerne désormais de nombreux autres médicaments notamment dans le traitement du cancer. L'arrivée sur le marché des traitement anti cancéreux de thérapies ciblées s'accompagne

d'une augmentation du coût du traitement 5 à 10 fois supérieur à celui d'une chimiothérapie classique. Au regard de ces nouvelles pratiques, le cancer est identifié désormais comme étant la pathologie pour laquelle le coût de la prise en charge va le plus fortement augmenter (6). L'accélération de l'innovation thérapeutiques favorise la diffusion de thérapies ciblées certes plus efficaces mais aussi plus coûteuses. En parallèle, l'augmentation et l'efficacité des dépistages améliore le nombre de patients pris en charge, et contribue aussi de manière conséquente à la croissance du coût de cette pathologie.

Face à cette dynamique, il est indispensable de s'interroger sur la soutenabilité du modèle actuel de financement. En effet, si ces nouveaux médicaments sont en train de révolutionner le champ de la thérapeutique, ils peuvent aussi déstabiliser notre modèle de soins en contribuant à renforcer les déséquilibres financiers.

La problématique du prix des médicaments est à replacer dans le contexte de la maitrise des dépenses publiques. L'Objectif National des Dépenses d'Assurance Maladie (ONDAM) a pour mission de contribuer à la maitrise des dépenses grâce l'encadrement des prix des nouveaux médicaments et la baisse de prix des anciens traitements. Cette politique de régulation de prix a permis jusqu'à présent de contenir le risque inflationniste. Mais il faut garder à l'esprit que ces contraintes budgétaires ne doivent en aucun cas écarter les malades du bénéfice d'un traitement innovant et remettre en cause l'« accès universel » aux traitements.

Face à ces constats, le système de régulation mis en place a engagé un nouvel axe de réflexion afin de s'adapter au marché actuel dans lequel les innovations arrivent en nombre. La recherche de règles d'évaluations et de fixation des prix plus dynamique distinguant les innovations de ruptures des innovations incrémentales est un enjeu pour la soutenabilité des dépenses de santé.

1.2 LE POIDS IMPORTANT DES BIOMEDICAMENTS DANS LES DEPENSES DE SANTE

Les biomédicaments sont actuellement les médicaments les plus coûteux sur le marché pharmaceutique, en raison de leur mode de fabrication qui nécessite l'utilisation de biotechnologies de haut niveau. Ils sont de plus en plus utilisés, et cette évolution devrait s'accentuer dans les prochaines années comme le montre l'analyse d'Evaluate Pharma (Figure 1).

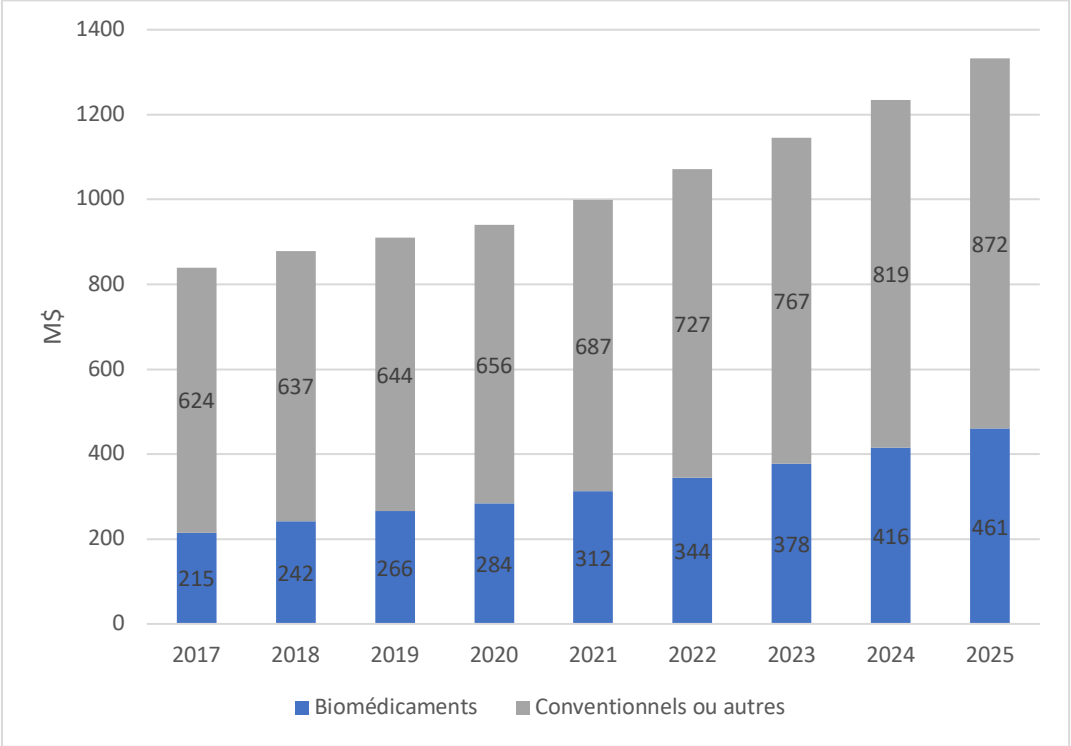

Figure 1 - Ventes mondiales de biomédicaments sur ordonnance et en vente libre (extrapolation jusqu'à 2025) d'après EvaluatePharma (7)

Parmi ces biomédicaments, certains sont même utilisés dans des pathologies répandues et font désormais parti des médicaments les plus vendus. Ainsi, d'après les données de la société IQVIA (8), parmi les 10 produits médicamenteux les plus vendus dans le monde en 2019, la moitié sont des biomédicaments (Humira Adalimumab – Keytruda Pembrolizumab – Enbrel Etanercept – Stelara Ustékinumab – Opdivo Nivolumab). En 2019, ces 5 médicaments représentaient 5,8 % du marché mondial.

Ces données sont en corrélation avec le rapport du Comité Economique des Produits de Santé (CEPS) 2019 (9), qui estime qu'au sein de l'ensemble des médicaments financé en sus des prestations d'hospitalisation, neuf spécialités (Opdivo, Keytruda, Avastin, Soliris, Perjeta, Privigen, Herceptin, Darzalex et Vidaza) concentrent 53% des dépenses. L'arrivée de nouveaux médicaments comme les CAR-T Cell (Kimriah et Yescarta) impacte de façon non négligeable les ventes et les dépenses de médicaments inscrits sur la liste en sus.

L'évolution de la recherche et la mise sur le marché de nombreuses innovations, pour certaines révolutionnaires en termes de bénéfice pour les patients, a un coût. Il est du ressort des pouvoirs publics de faire en sorte que ce coût soit maitrisé tout en permettant un accès aux soins égalitaire et uniforme. Les dépenses de santé sont financées au sein d'une enveloppe fermée, il est donc nécessaire de développer un système de santé performant, efficace et pertinent afin de réaliser des économies sans pour autant restreindre l'accès à l'innovation.

2. FIXATION DU PRIX DES MEDICAMENTS

2.1 LE CEPS

Le prix du médicament remboursable ne peut être fixé librement en France. Celui-ci doit faire l'objet de négociation entre le CEPS et l'industriel concerné, le tout sous contrôle ministériel (10). Le rôle du CEPS (9) est d'obtenir le prix et les conditions économiques les plus avantageuses pour l'AM, en tenant compte de plusieurs paramètres comme : le marché global du médicament, les contraintes de ONDAM, les besoins de santé publique tout en respectant un traitement égal des diverses entreprises.

La fixation de ce prix doit tenir compte de quatre éléments :

- L'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR) ;
- Le prix des médicaments ayant une indication similaire ;
- Les volumes de vente prévus ou constatés ;
- Ainsi que les conditions prévisibles et réelles d'utilisation du médicament.

2.2 L'EVALUATION DES MEDICAMENTS PAR LA HAUTE AUTORITE DE SANTE (HAS)

Nous nous concentrerons ici sur la procédure de « droit commun » d'accès au marché des médicaments inscrits sur la liste en sus ou intégrés dans un Groupe Homogène de Séjour (GHS).

L'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) est accordée sur la base d'une évaluation scientifique de l'efficacité, de la sécurité et du bénéfice/risque du médicament dans la ou les indications pour lesquelles l'autorisation est demandée. Pour les médicaments innovants elle est délivrée au niveau européen dans une procédure dite centralisée, par avis d'Agence Européenne du Médicament (EMA). Dès lors ou en parallèle dès sa demande d'AMM l'industriel peut solliciter l'inscription sur la liste des produits remboursable en déposant une Note d'Intérêt Thérapeutique (NIT), afin qu'il soit inscrit sur la liste des médicaments remboursable et que son prix soit fixé par le CEPS.

L'évaluation par la HAS, autorité publique indépendante à caractère scientifique, constitue la première étape pour l'accès au marché. Elle a pour fonction de donner un avis sur la prise en charge des médicaments, et de contribuer au bon usage du médicament en publiant une information scientifique pertinente et indépendante. La Commission de la Transparence (CT) de la HAS va rendre une évaluation dont les objectifs sont de déterminer :

- L'intérêt clinique du médicament et la pertinence de son remboursement et si nécessaire le taux applicable sur la base de son Service Médical Rendu (SMR) (11) ;
- Le progrès thérapeutique apporté par le médicament en comparaison avec les traitements existants, sur la base de l'évaluation de son ASMR.

Cette évaluation clinique peut être couplée à une évaluation médico-économique réalisée par la Commission d'Evaluation Economique et de la Santé Publique (CEESP) de la HAS. Les membres qui la constitue sont des économistes et des professionnels de santé, qui évaluent la qualité de la méthodologie et la validité des résultats présentés par l'indutriel (12).

La phase de fixation de prix s'engage ensuite sur la base des résultats des évaluations décrites. C'est le CEPS, un organisme interministériel qui est en charge de cette démarche. Un fois un

accord trouvé entre le CEPS et l'industriel le prix public ou prix tarif peut être publié au Journal Officiel (JO).

Le médicament entre dans le circuit de commercialisation de droit commun après la publication de son admission au remboursement et celle de la fixation de son prix.

3. FINANCEMENT DES MEDICAMENTS A L'HOPITAL

Pour être utilisé à l'hôpital, un médicament doit être inscrit sur la liste des spécialités pharmaceutiques agréées à l'usage des collectivités. Cette liste autorise son achat, sa fourniture et son utilisation par les établissements de santé ainsi que sa prise en charge par l'AM.

3.1 CAS GENERAL : LA TARIFACTICATION A L'ACTIVITE (T2A) ET LES MEDICAMENTS INCLUS DANS LE GHS :

La T2A est un système de financement des établissements de santé dans lequel les ressources reposent sur une logique de mesure de la nature et du volume des activités, et non plus sur une autorisation de dépenses. Le financement se fait en fonction du nombre et du type de séjour pris en charge au sein de l'hôpital. La T2A s'applique dans tous les établissements quelles que soient les modalités des activités de soins (hospitalisation avec ou sans hébergement, Hospitalisation A Domicile (HAD), consultations et soins externes).

La T2A consiste à fixer un prix codifié pour chaque maladie et les soins apportés. L'analyse des données fournies par le programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) permet de classer le séjour hospitalier de chaque patient au sein d'un groupe homogène de malades (GHM). À chaque GHM est associé un tarif, le GHS, défini par l'Agence Technique de l'Information sur l'Hospitalisation (ATIH). Ce tarif est issu d'une grille tarifaire regroupant environ 2600 GHS, l'Echelle Nationale des Coûts (ENC) réévaluée et publiée chaque année par l'ATIH.

Le GHS couvre tous les coûts engagés par l'hôpital pour prendre en charge un patient, y compris les salaires du personnel soignant et non soignant, les médicaments et toutes les

autres dépenses telles que la restauration, la blanchisserie et l'investissement par exemple (Figure 2).

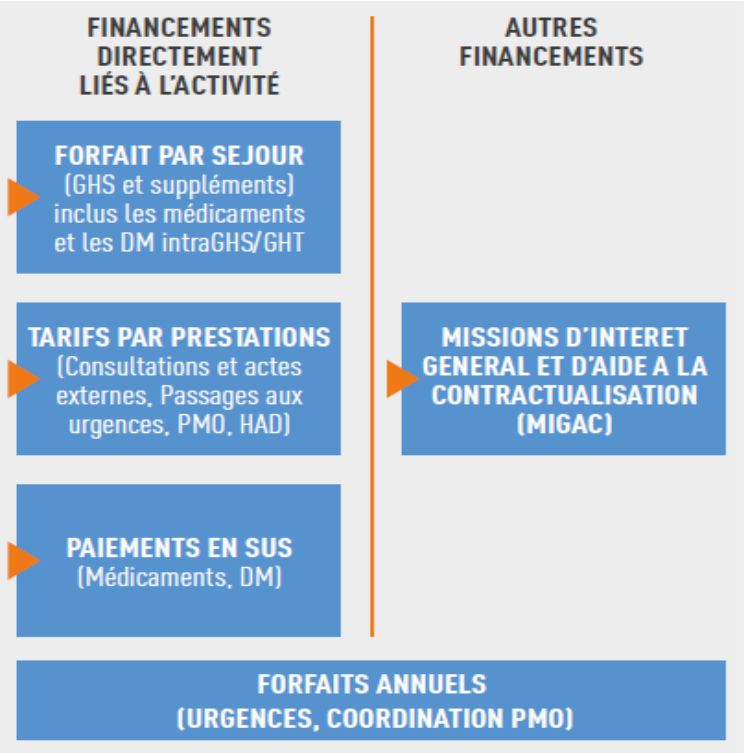

Figure 2 - Système T2A et financement des hôpitaux MCO/HAD d'après la Fédération Hospitalière de France (FHF) (13)

Les frais des médicaments qui sont administrés aux patients durant son séjour sont donc couverts de façon forfaitaire par le tarif des prestations d'hospitalisation, notamment dans les GHS et les groupes homogènes de tarif en HAD. Ces tarifs permettent la prise en charge des médicaments de droit commun (hors liste en sus, Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU), Post-ATU…).

3.2 ACCES A L'INNOVATION : LA LISTE EN SUS (LES)

Pour les médicaments innovants et particulièrement coûteux, un dispositif dérogatoire décrit à l'article L.162-22-7 du Code de la Sécurité Sociale (CSS) (14) a été mis en place depuis plus de 10 ans afin de garantir aux patients un accès équitable au progrès thérapeutique en tout lieu du territoire et de garantir le financement à 100 % de ces médicaments directement par les caisses d'AM. Les spécialités pharmaceutiques (médicaments et dispositifs médicaux implantables (DMI)) qui bénéficient de ce dispositif dérogatoire font l'objet d'une inscription sur la « liste des médicaments facturables en sus des prestations d'hospitalisation », dite LES (15).

Tous les établissements de santé ayant une activité dite de Médecine Chirurgie Obstétrique (MCO), qu'elles soient réalisées en hospitalisation (avec ou sans hébergement) ou en HAD ont accès à ce dispositif de financement.

La liste initiale a été publiée au journal officiel de la république française le 10 mai 2005 (16) : « Arrêté du 4 avril 2005 pris en application de l'article L. 162-22-7 du code de la sécurité sociale et fixant les spécialités pharmaceutiques prises en charge par l'AM en sus des prestations d'hospitalisation ». Cette liste est ensuite mise à jour par des arrêtés modificatifs (17).

Un tarif de responsabilité (TR) est fixé pour chaque Unité Commune de Dispensation (UCD) des médicaments inscrits sur la liste en sus par le CEPS (18) sous la forme d'avis publiés au JO. Le processus actuel est certes très encadré mais parfois long et ce en raison d'une séquence de procédures s'enchaînant depuis l'AMM jusqu'à la publication du prix et des conditions de remboursement au JO (19,20) c'est pour cela qu'il y a souvent un décalage entre l'inscription sur la liste en sus et la publication au JO du prix.

Ainsi lors de la publication d'un avis relatif aux prix des spécialités au JO comme par exemple celui du 14 août 2018 concernant l'Herceptin (21), il est précisé que le TR HT (Hors Taxe) par UCD concerne également médicaments inscrit sur la LES.

D'autre part les établissements sont incités à négocier le prix d'achat des médicaments. Le prix d'achat effectif d'une spécialité inscrite sur la liste en sus et le TR peuvent donc être différent. Et si l'établissement obtient grâce à ses performances d'achat un prix inférieur au

TR, un mécanisme appelé Ecart Médicament Indemnisable (EMI) lui permet de percevoir 50% de la différence entre le TR publié au JO et le prix d'achat négocié lors du remboursement par l'AM (14).

En pratique, lorsque l'hôpital utilise un médicament de la liste en sus, il le code dans le PMSI afin de tracer son utilisation et son indication de prise en charge et obtenir ainsi son remboursement par l'AM sur la base du prix réel d'achat. L'hôpital partage l'EMI avec l'AM (50/50). En contrepartie, l'utilisation de ces médicaments est soumise à des contrôles réguliers par les Agences régionales de Santé (ARS) et l'AM et doit répondre à des référentiels de bonnes pratiques rédigés par la HAS.

3.2.1 CONDITIONS D'INSCRIPTION SUR LA LES

La Loi de Financement de la Sécurité Sociale (LFSS) pour 2014 (22) a introduit par son article 51 l'inscription sur la liste en sus d'une spécialité pharmaceutique par indication thérapeutique et non plus « globale ». Ainsi, toute nouvelle indication thérapeutique doit faire l'objet d'une demande d'inscription sur cette liste, adressée au ministre chargé de la santé. Seules les indications jugées innovantes et onéreuses d'une spécialité (ASMR, SMR...) y seront dorénavant inscrites. Ces indications devront figurer dans l'arrêté d'inscription paru au JO. Auparavant, un médicament était inscrit sur la liste en sus pour toutes les indications pour lesquelles il avait une AMM.

Cette évolution souhaite garantir une approche dynamique et une gestion précise, permettant de prendre en charge de façon adéquat les innovations à venir et de répondre de manière efficiente à la dynamique des évolutions des médicaments.

Le décret n°2016-349 du 24 mars 2016 (23) décrit les règles d'une nouvelle gestion de la liste en sus (Tableau 1). Il ouvre son accès aux innovations n'ayant pas d'alternative, qu'elle soit médicamenteuse ou chirurgicale lorsque la HAS reconnaît un Intérêt de Santé Publique (ISP). Cette atténuation de l'exigence permet d'en ouvrir l'accès aux traitements innovants souffrant auparavant de l'absence de comparateur (15,24).

Tableau 1 - Conditions d'inscription sur la LES – Evolution

Niveau d'ASMR	Analyse du comparateur (financement)		
	Financement en SUS	**Financement GHS**	**Pas de comparateur**
ASMR I, II et III	Inscription		
ASMR IV	Inscription	Non Inscription	Inscription si Intérêt de Santé Publique (ISP)
ASMR V	Inscription	Non Inscription	Non Inscription

Afin d'inscrire une indication thérapeutique sur la liste en sus, un ensemble des 4 conditions doit être rempli de façon cumulative (15) :

- L'administration est majoritaire au cours d'une hospitalisation ;
- Le niveau de SMR de l'avis de la commission de la transparence de l'HAS doit être majeur (I) ou important (II) ;
- Le niveau d'ASMR doit être majeur (I), important (II) ou modéré (III). Il peut être mineur si l'indication considérée présente un intérêt de santé publique et en l'absence de comparateur pertinent. Et il peut être mineur (IV) ou absent (V) lorsque les comparateurs sont déjà inscrits sur la liste en sus, afin de respecter une égalité de traitement (*cf.* Tableau 1) ;
- Le coût moyen estimé du traitement n'est pas compatible avec les tarifs des séjours concernés : le coût est supérieur de 30% au tarif de prestation.

Il existe une procédure simplifiée pour les génériques, les biosimilaires et les nouveaux dosages d'un même médicament afin de faciliter et de d'accélérer leur mise sur le marché. Ainsi, lorsque des médicaments génériques ou biosimilaires d'un médicament référent inscrit sur la liste en sus arrivent sur le marché, ils seront *de facto* ASMR V mais seront ajoutés à la LES si leur prix reste élevé.

3.2.2 RADIATION DE LA LES

La radiation de la LES s'effectue également par indication, à l'initiative des ministres chargés de la sécurité sociale et de la santé. Les différents acteurs concertés avant la décision définitive de radiation d'une spécialité sont : d'une part, les laboratoires pharmaceutiques, représentés par Les Entreprises du Médicament (LEEM), d'autre part les fédérations hospitalières, ainsi

que la Direction Générale de la Santé (DGS), la Direction de la Sécurité Sociale (DSS), la Direction Générale de l'Offre de Soins (DGOS), et l'ATIH.

Une indication est éligible à la radiation si elle remplit l'un des critères suivant (non cumulatif contrairement à l'inscription) :

- Evolution majeure de la stratégie thérapeutique dans une situation donnée entraînant la remise en question de la réponse à apporter et à une nouvelle évaluation par la CT. Si un produit, après cette réévaluation, s'avère ne plus répondre aux critères, SMR et ASMR, il sera radié car l'une des conditions définies pour l'inscription n'est plus respectée ;
- Baisse de prix du produit de façon significative permettant sa prise en charge par le GHS ;
- Prescription concentrée à plus de 80% pour chaque GHM concernés ;
- Indication entraînant des dépenses injustifiées pour l'AM ;
- Spécialité non administrée de façon majoritaire au cours d'une hospitalisation ;
- Arrêt de commercialisation.

Ainsi, chaque année, les médicaments qui ne remplissent plus les critères d'inscription peuvent être radiés de la liste. La décision de la radiation d'une indication thérapeutique est formalisée par la publication au JO de la radiation. Trois dates de radiations sont possibles : au 1er Mars, 1er Juillet et 1er Novembre de chaque année (17).

3.2.3 BON USAGE

La LES permet ainsi un accès facilité aux produits innovants et coûteux à travers un financement dérogatoire. La prescription de ces médicaments doit être faite à bon escient afin de maintenir la viabilité du système.

Ce contrôle est effectué depuis 2005 par le Contrat de Bon Usage (CBU) qui vise à améliorer la qualité de la prise en charge des patients, sécuriser chaque étape du circuit du médicament, et maîtriser les dépenses des établissements de santé de façon optimale, en échange du remboursement des produits de la liste en sus. Il a été remplacé à compter du 1er Janvier 2018 par le Contrat d'Amélioration de la Qualité et de l'Efficience de Soins (CAQES) (25) qui

regroupe les contrats d'objectifs existants sur les produits de santé et notamment le CBU. Les établissements de santé soumis à la tarification à l'activité doivent adhérer et respecter le contrat pour conserver un remboursement intégral des médicaments, produits et prestations. Ce contrat tripartite est établi conjointement entre le par le Directeur Général (DG) de l'ARS et l'AM dans des conditions définies par décret, et l'établissement de santé qui souscrit à des engagements pour une durée de 5 ans, évalués de façon annuelle.

Si l'établissement respecte le volet obligatoire relatif au bon usage des médicaments des produits et prestations du CAQES, il se voit attribuer un taux de financement de 100% des médicaments, des produits et prestations facturables sur la liste en sus. Dans le cas contraire ce taux de remboursement peut être minoré jusqu'à 70%.

3.3 ACCES A L'INNOVATION : ATU ET « POST-ATU »

Au début des années 1990 (26), la France s'est dotée d'un outil permettant un accès précoce des patients aux médicaments innovants, l'ATU.

L'ATU est un dispositif exceptionnel qui permet un accès précoce spécifique et dérogatoire. Il est réservé aux médicaments considérés comme innovants. Les conditions d'éligibilité de l'ATU sont, dans le cadre d'une maladie grave ou rare, un besoin médical non couvert et un bénéfice/risque présumé favorable. Il permet une mise à disposition aux patients du traitement entre la phase des essais clinique et la commercialisation de « droit commun ».

En pratique il existe deux types d'ATU. Les demandes d'ATU sollicitées par l'industriel en parallèle d'une demande d'AMM sont appelées ATU de cohorte. Elles sont octroyées pour un groupe de patients et concernent les médicaments dont l'efficacité et la sécurité d'emploi sont fortement présumés. Les ATU nominatives sont sollicitées par le prescripteur pour un patient donné. Elles concernent généralement les traitements encore soumis à des essais pour lesquels le patient n'est pas éligible au vu des critères d'inclusion.

L'examen de la demande d'ATU relève de l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé (ANSM). A ce stade le produit n'a pas encore fait l'objet d'évaluation par la HAS ; son prix ou indemnité est fixé librement par le laboratoire. En général, l'ATU est sollicité en fin de période de développement et d'essais clinique, en amont de l'AMM. Les ATU

sont accordées pour une durée déterminée qui ne peut dépasser un an et peuvent être renouvelées. L'ATU prend fin théoriquement au moment de l'octroi de l'AMM. Mais l'AMM n'est pas synonyme d'accès au marché et il peut y avoir un délai non négligeable. C'est pour cela qu'une phase dite « post-ATU » a été mise en place, elle permet de ne pas priver les patients ayant bénéficié de l'ATU de leur traitement pendant plusieurs mois. L'intérêt du dispositif d'ATU est d'anticiper l'AMM mais aussi grâce au « post-ATU » d'anticiper la commercialisation du médicament dans le circuit de droit commun (Figure 3).

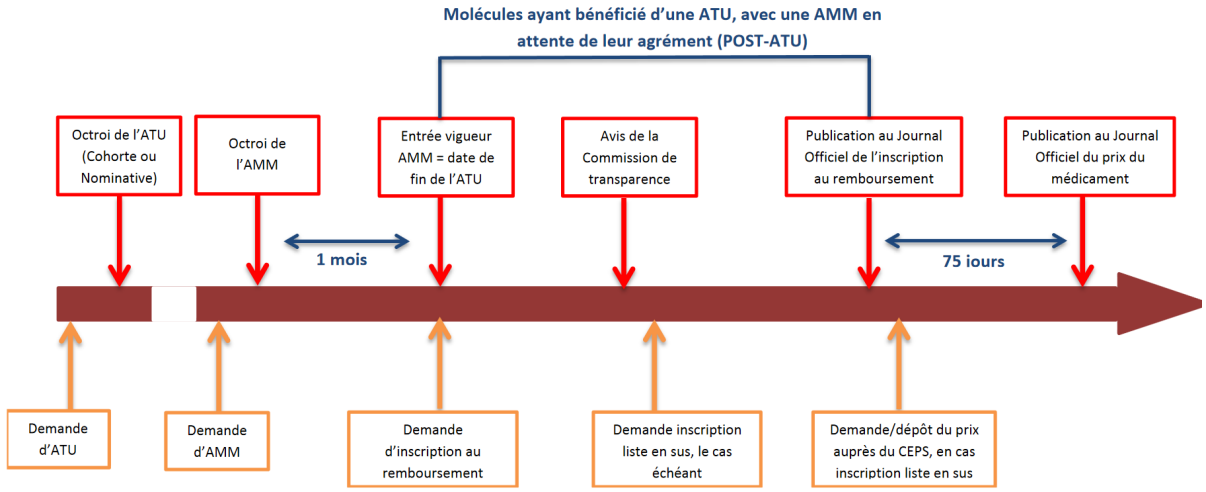

Figure 3 - Circuit des médicaments bénéficiant d'une ATU d'après la Commission des Comptes de la Sécurité Sociale (27)

Le circuit de distribution des médicaments sous ATU est également dérogatoire. De fait de l'absence d'AMM, les produits concernés ne sont pas disponibles en officine. Ils sont prescrits et dispensés en hospitalier (hospitalisation ou rétrocession) (28).

Les dépenses des médicaments sous ATU ou « post-ATU » sont depuis la LFSS 2017 prises en charge par le Fonds de Financement de l'Innovation Thérapeutique (FFIT). C'est donc un financement en sus du GHS ou, pour la rétrocession, un remboursement de 100% par l'AM. L'article 97 de la LFSS 2017 préserve le dispositif ATU et « post-ATU » en assurant sa soutenabilité financière par l'AM. Elle prévoit donc un encadrement de l'accès précoce et un partage des coûts entre l'industriel et la collectivité. Elle met en place d'une part, un plafonnement de la dépense moyenne annuelle par patient permettant d'encadrer le montant de l'indemnité fixé par les industriels. Et d'autre part, elle permet un nouveau mode de calcul

du montant versé rétroactivement par le laboratoire à l'AM lorsque l'AMM aura été obtenue et déployée. Lorsque le prix fixé par le CEPS est inférieur au prix appliqué par le laboratoire durant le dispositif d'accès précoce, une partie de cet écart est reversé sous forme de remise à l'AM.

La LFSS 2021 va transformer complètement le système d'accès précoce des ATU et « post-ATU » en créant un système simplifié regroupant l'accès précoce et l'accès compassionnel.

3.4 MODALITES DE CODAGE LES ET ATU

Le décret du 24 Mars 2016 (23) a permis l'inscription sur la LES des médicaments par indication. Cela a permis, la mise en œuvre en 2018, d'un codage par indication des médicaments inscrits sur la liste en sus et des médicaments bénéficiant d'une prise en charge ATU ou « post-ATU ». La facture est désormais valorisée à la condition que le code correspondant à l'indication dans laquelle le médicament est prescrit soit renseigné. La qualité de ce codage donc représente un enjeu financier important pour les établissements de santé (29).

3.4.1 PRINCIPE GENERAL DE CODAGE DE LA LES

Initié en 2018, la démarche de codage des indications des spécialités inscrites sur la liste en sus est obligatoire pour les établissements MCO depuis le 1er Mars 2019 et pour les établissements d'HAD depuis le 1er Décembre 2019.

Chaque spécialité est inscrite dans la LES au titre d'une indication à laquelle correspond un code spécifique. Le référentiel des codes est disponible sur le site du Ministère de Solidarités et de la Santé (30). Il concerne toutes les spécialités dont au moins une indication est inscrite sur la LES, et comprend l'ensemble des indications agréées à l'usage des collectivités ou bénéficiant d'une Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU). Ces codes indications sont transmis via le PMSI. L'ATIH a publié une consigne permettant d'accompagner et d'uniformiser le codage au niveau national.

Un code particulier et applicable à toutes les spécialités a été créé afin de coder les indications non présentes dans le référentiel administratif et, qui sont prescrites en dehors d'une

indication prévue sur l'AMM. Le recours au I999999 doit rester exceptionnel et justifié par de la littérature scientifique. Un suivi annuel de ces justifications doit être réalisé dans le cadre du CAQES.

Le code I999998 permet le codage des indications non présentes dans le référentiel et faisant l'objet de recherches impliquant la personne humaine menées dans le cadre des articles L. 1121-1 et L. 1121-16-1 du code de la santé publique (31).

Dès lors qu'un biosimilaire est inscrit sur la LES pour la même indication que le médicament de référence, le code indication est identique à celui attribué à la spécialité de référence.

3.4.2 CODAGE ATU ET « POST-ATU »

Afin de favoriser la juste prescription des médicaments sous ATU ou en « post-ATU » et de suivre plus précisément leur usage le codage par indication a été instauré. Ainsi, depuis le 1er septembre 2019 le recueil des codes indications de médicaments dispensés en intra hospitalier est obligatoire. La liste des codes indications est disponible sur le site du Ministère de la santé (28).

Le codage est requis pour tous les médicaments pris en charge au titre d'une ATU ou au titre du « post-ATU » de façon adaptée au circuit du médicament : en intra hospitalier ou en rétrocession. En intra hospitalier, pour les patients hospitalisés la transmission du code indication se fait via le FICHCOMP-ATU, c'est un circuit similaire à celui des codes indications de la LES. En rétrocession, pour les patients ambulatoires la transmission du code indication se fait en deux phases. Tout d'abord, la transmission de l'indication du prescripteur à la Pharmacie d'Usage Intérieur (PUI) réalisant la dispensation (document lié à l'ordonnance), puis la transmission de l'indication de la PUI ayant réalisé la dispensation à l'ATIH. La transmission du code indication se fait via le renseignement d'un nouveau champ dans le fichier RSFACE (copie de la facture). Pour la rétrocession l'obligation de transmission d'un code indication est entrée en œuvre en janvier 2020.

Au niveau national, la mise en œuvre du codage est hétérogène entre les régions et entre les établissements. Afin d'en évaluer sa qualité la DGOS et la DSS se sont intéressées au taux d'I999999 pour lequel on observe une part importante de recours à ce code. Il est donc

nécessaire de continuer à accompagner les établissements afin d'optimiser le codage, de diminuer le recours au code I999999 et le taux de code erreurs.

4. NECESSITE DE MAITRISER LES DEPENSES DE SANTE POUR PERMETTRE L'ACCES A L'INNOVATION

La part des dépenses pharmaceutique représente 1,5% du PIB de la France en 2018 (32). Le soutien apporté à la recherche et l'émergence des innovations ainsi qu'à la généralisation de leur utilisation au sein des établissements de santé est un enjeu sociétal majeur.

La recherche et la découverte de nombreuses avancées est un processus dynamique. C'est pourquoi, l'inscription d'une spécialité sur la LES, de par son statut d'innovation, est par nature transitoire. Ces innovations seront remplacées par d'autres et, ont donc, à terme vocation à rentrer dans le droit commun du financement à l'hôpital, c'est-à-dire dans le tarif des GHS. Or, en pratique, la liste en sus se révèle particulièrement statique, certaines spécialités y sont inscrites depuis plus de 10 ans, et risquent par effet d'accumulation de compromettre la viabilité du dispositif.

Le coût global des médicaments inscrits sur la liste en sus augmente à un rythme plus rapide que l'ensemble des dépenses hospitalières. Inscrite dans la LFSS depuis 2009, la maitrise des dépenses de cette liste est primordiale.

Face à ces constats, une réflexion peut être engagée sur la capacité de notre système à financer de façon pérenne l'ensemble des innovations d'aujourd'hui et de demain.

4.1 L'ONDAM

L'ONDAM est un indicateur de dépenses à ne pas dépasser et non un plafond limitatif. Il comprend les dépenses en matière de soins de ville et d'hospitalisation dispensées dans les établissements privés ou publics, mais aussi dans les centres médico-sociaux. Il a été créé par les ordonnances de 1996. Il est fixé chaque année par la LFSS (33).

Les dépenses inhérentes de la liste en sus évoluent depuis sa création à des taux significativement supérieurs à ceux de l'ONDAM. Celles-ci ont en effet augmenté de près de

6,6 % par an, alors que l'évolution de l'ONDAM restait dans le même temps limité à environ 2,5%. Une telle évolution apparaît insoutenable dans le cadre d'une enveloppe fermée et d'un budget contraint (34).

Des mesures de régulation sont intégrées à la construction de l'ONDAM 2021 à hauteur de 4Md€. Elles s'articulent autour de 5 thématiques dont l'une d'elle concerne les médicaments, avec la baisse de prix sur les médicaments (0,6Md€) et les dispositifs médicaux (0,1Md€) ainsi que la promotion des biosimilaires et génériques qui devraient permettre une économie de 110M€ (35).

4.2 LES PROJETS DE LOI DE FINANCEMENT DE LA SECURITE SOCIALE (PLFSS) ET LFSS

Tous les ans à l'automne, le Gouvernement présente la PLFSS, dont l'objectif est de maîtriser les dépenses sociales et de santé.

Le PLFSS pour 2021 (36) contribue à faire évoluer les modes de financement de l'hôpital. Elle poursuit la réforme de la tarification hospitalière. Elle permet la création d'une participation forfaitaire pour les patients en cas de passage aux urgences non suivi d'hospitalisation. Des expérimentations pour un modèle mixte de financement des activités hospitalières en médecin vont voir le jour afin de réduire la part de la tarification à l'activité.

La France bénéficie d'une implication reconnue dans l'accès précoce aux nouvelles molécules. Le système d'ATU, modèle d'accès unique, permet la mise à disposition rapide pour les patients des médicaments de hauts potentiels dès lors que leurs efficacités et sécurité d'emploi sont présumées.
Ainsi la LFSS 2021 vise à refondre les dispositifs ATU et « post-ATU » pour permettre un accès plus rapide des patients aux médicaments innovants et donner une meilleure visibilité aux acteurs. Elle propose un découpage plus simple et plus lisible de l'accès précoce avec uniquement deux modalités, comme présenté à la Figure 4 :

- Accès précoce, pour les médicaments innovants en développement et destinés à être mis sur le marché ;
- Accès compassionnel lorsqu'aucun développement n'est envisagé.

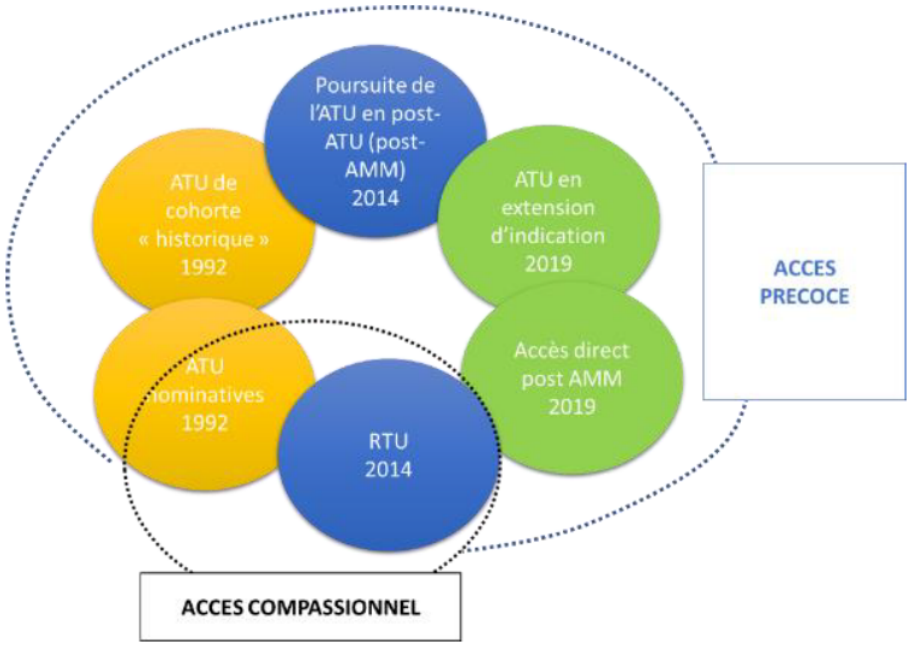

Figure 4 - Dispositifs d'accès aux nouvelles thérapeutiques mis en place par la LFSS 2021 d'après le Ministère des solidarités et de la santé (37)

5. LES MEDICAMENTS BIOLOGIQUES ET BIOSIMILAIRES

Depuis plusieurs années, les médicaments biologiques (aussi appelés « biomédicaments ») prennent une part de plus en plus importante dans l'arsenal thérapeutique de nombreuses pathologies, notamment dans la prise en charge des cancers et des maladies auto-immunes. Leur prix très élevé peut constituer un frein à leur accès. Leur arrivée impacte depuis plusieurs années l'évolution des dépenses de santé. En France, les biomédicaments représentent plus de 25% des dépenses de santé avec 7 médicaments dans le top 10 des médicaments les plus coûteux pour l'AM (38).

Mais peu à peu, les brevets de ces médicaments innovants et onéreux tombent dans le domaine public. Leur expiration permet l'ouverture du marché. Les médicaments dit biosimilaires, peuvent ainsi être développées.

5.1 BIOMEDICAMENTS

D'un point de vue législatif , « on entend par [...] médicament biologique, tout médicament dont la substance active est produite à partir d'une source biologique ou en est extraite et dont la caractérisation et la détermination de la qualité nécessitent une combinaison d'essais physiques, chimiques et biologiques ainsi que la connaissance de son procédé de fabrication et de son contrôle [...] » (39).

Ces biomédicaments se distinguent des « autres » médicaments par leur structure complexe et hétérogène mais aussi par leur mode de production et les difficultés qui en découlent. Ils sont produits à partir des techniques de l'Acide Désoxyribo Nucléique (ADN) recombinant, permettant d'obtenir grâce au vivant, des substances complexes non synthétisables par procédé chimique. Les médicaments biologiques sont des macromolécules, leur poids moléculaire est jusqu'à 1000 fois supérieur à celui d'une molécule chimique (40) (Figure 5).

Figure 5 - Comparaison de la structure de types de protéines dans les médicaments biologiques d'après Boe *et al.*(41)

On retrouve les biomédicaments dans des classes médicamenteuses diverses dont principalement :

- Les vaccins produits à partir d'agents infectieux inactivés ou atténués de toxines inactivés et les vaccins synthétiques ou recombinants (42) ;

- Les protéines thérapeutiques : cette catégorie comprend, entre autres, les facteurs de croissance, les hormones, les facteurs plasmatiques … ;
- Les anticorps monoclonaux.

5.2 BIOSIMILAIRES

5.2.1 DEFINITION

Un médicament biologique similaire est par définition un « médicament biologique de même composition qualitative et quantitative en substance active et de même forme pharmaceutique qu'un médicament biologique de référence mais qui ne remplit pas les conditions pour être regardé 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 dans des conditions déterminées par voie réglementaire » (39,43). La complexité de ces produits et de leur procédé de fabrication est telle qu'ils ne peuvent être strictement identiques au biomédicaments de référence : ils sont dits « similaires » (44). Les biomédicaments sont des structures complexes et de haut poids moléculaire et sont plus difficilement caractérisables. Les données relatives à la production du biomédicament de référence ne sont pas entièrement disponibles pour permettre son imitation. La durée de développement et les coûts nécessaires sont donc plus importants. En effet, le matériel nécessaire à leur fabrication est complexe et onéreux à cela vient s'ajouter la nécessité d'études plus poussées pour l'obtention de l'autorisation des biosimilaires.

Médicament biosimilaire « Un médicament biosimilaire est similaire à un médicament biologique de référence qui a été autorisé en Europe depuis plus de 8 ans et dont le brevet est tombé dans le domaine public » (45). Les médicaments biosimilaires sont donc des « copies » de biomédicaments de référence pouvant être commercialisées lorsque leur brevet est tombé dans le domaine public.

En créant une alternative à moindre coût que les thérapeutiques de référence, les médicaments biosimilaires peuvent solutionner, en partie, la soutenabilité économique des coûts de traitements pour le système de santé français. Cet équilibrage financier doit garantir

un accès aux traitements innovants pour tous les patients et continuer à financer l'innovation pharmaceutique.

5.2.2 MISE SUR LE MARCHE

En Europe, pour la mise sur le marché d'un biosimilaire le laboratoire doit suivre la procédure centralisée conformément au règlement CE n°726/2004 du Parlement européen du 31/03/2004 (46).

La directive européenne 2001/83/CE (47) définit les spécificités du dossier de mise sur le marché d'un médicament biosimilaire avec l'apport de données supplémentaires déterminées au cas par cas (profil toxicologique, bioéquivalence, biodisponibilité, études non cliniques et cliniques). Le Comité des Médicaments à Usage Humain (CHMP) de l'EMA analyse ce dossier, on parle de triptyque qualité-sécurité-efficacité. Par la suite le CHMP désigne 2 pays rapporteurs qui devront rédiger un rapport d'évaluation qui sera présenté et discuté au sein du CHMP par tous les représentants des états membres, il rend alors un avis définitif. L'AMM sera octroyée pour tous les États membres de la Communauté Européenne. Ainsi, la procédure de mise sur le marché d'un nouveau médicament biosimilaire se déroule en deux étapes : une première évaluation au niveau européen et une seconde au niveau étatique. (48)

La commercialisation d'un biosimilaire est laissée à l'appréciation de chaque état membre. Afin d'accéder au marché français, l'industriel devra déposer un dossier d'AMM auprès de l'HAS et ensuite suivre différentes étapes : fixation du prix, demande de remboursement, inscription sur la LES …

En principe, les biosimilaires sont autorisés avec les mêmes indications que le médicament de référence. Pour certaines indications, des études dédiées peuvent s'avérer indispensables, et il n'y aura donc pas d'extrapolation. Ainsi, un médicament biosimilaire peut avoir moins d'indications que le médicament de référence (48,49).

5.2.3 PRIX DES BIOSIMILAIRES

Le prix du médicament biosimilaire est déterminé selon le même principe de fixation que celui du médicament de référence : en fonction du prix des médicaments équivalents en termes

d'ASMR, du prix des médicaments à même visée thérapeutique, des volumes de ventes envisagés, de la population cible et des prix pratiqués à l'étranger (Allemagne, Royaume-Uni, Italie et Espagne).

Pour le marché hospitalier, deux cas de figures sont possibles :

- Le médicament est pris en charge dans un GHS : le prix du médicament est soumis aux Appel d'offre (AO) des marchés publics.
- Le médicament est pris en charge sur la LES. L'inscription sur la liste en sus est conditionnée par le respect des critères du Décret du 24 Mars 2016 (23). Ces conditions sont présumées remplies par les médicaments biologiques similaires lorsque leur biomédicament de référence est inscrit sur la LES.

Le prix des biosimilaires est d'environ 30% moins élevé que leurs produits de référence (prix fixé lors de leur mise à disposition) bien qu'il n'existe pas à ce jour de règle officielle de fixation du niveau de prix en comparaison avec la molécule originale. Il s'agit donc à ce jour de données observées. Il tend donc à permettre une économie dans le coût du traitement tout en assurant la viabilité d'exploitation (50).

5.2.4 MODALITES DE PRESCRIPTION ET DE DISPENSATION : INTERCHANGEABILITE ET SUBSTITUTION

Les produits biosimilaires ne sont pas identiques au produit de référence, le principe de substitution, valable pour les génériques ne peut donc pas s'appliquer (51). Il est donc essentiel de définir la terminologie des termes « interchangeabilité », « substitution » et les périmètres de chacun.

La simple mention de la Dénomination Commune Internationale (DCI) n'est pas suffisante pour prescrire un médicament biologique (39). « La prescription [d'un médicament biologique] comporte, aux côtés de la dénomination commune du médicament, le nom de marque ou le nom de fantaisie ».

La LFSS pour 2017 (52) a rendu possible le remplacement, à tout moment du traitement, d'un médicament biologique par un médicament biologique similaire en autorisant

l'interchangeabilité en cours de traitement. «Les trois conditions suivantes doivent être respectées : informer le patient et recueillir son accord, assurer une surveillance clinique appropriée lors du traitement, et assurer une traçabilité sur les produits concernés (le produit prescrit doit être inscrit dans le dossier du patient) » (51).

Selon l'EMA la substitution est le « changement de médicament à l'initiative du pharmacien pour un médicament équivalent et interchangeable sans l'avis *a priori* du prescripteur » (48). La possibilité de substituer un médicament biologique par un autre a été rendue possible par la LFSS 2017. Mais cet encadrement des substitutions n'a pas pu être appliqué car le décret nécessaire n'a jamais été publié. La LFSS 2020 a mis un point final à cette possibilité de substitution par le pharmacien.

5.3 PROMOTION DES BIOSIMILAIRES DANS LA MAITRISE MEDICALISEE DES DEPENSES DE SANTE

À la fin de l'année 2017, le Ministère des solidarités et de la santé a dévoilé la Stratégie Nationale de Santé (SNS) 2018–2022 (53). La SNS constitue le cadre de la politique de santé en France. La promotion des biosimilaires en fait partie : l'objectif est d'atteindre 80 % de pénétration d'ici 2022**.** Pour atteindre cet objectif, différentes mesures ont été mises en place**.**

5.3.1 LFSS

Les biosimilaires constituent une source de réduction importante de dépenses de santé relatives aux médicaments et est levier d'action à fort impact (54).

Suite à la crise sanitaire de 2020 liée à la Covid-19, la LFSS de 2021 établit des mesures phares afin de gérer la crise sanitaire, d'adapter notre système de santé et octroyer de nouveaux droits sociaux. Les biosimilaires sont présents dans les mesures de régulation prévues en 2021 dans la pertinence et la qualité des actes et des prescriptions. Ils sont clairement identifiés comme un levier permettant la soutenabilité financière de notre système de santé. Pour 2021, la promotion des médicaments génériques et biosimilaires doit permettre une économie de 110 M€ (35).

5.3.2 ARTICLE 51

En avril 2018, la LFSS introduit, au travers de l'article 51 (55) un nouveau mécanisme d'intéressement renforcé et corrélé à la juste prescription. Cet article crée le cadre général d'expérimentation d'un « dispositif permettant d'expérimenter de nouvelles organisations en santé reposant sur des modes de financement inédits », « dès lors que ces nouvelles organisations contribuent à améliorer le parcours des patients, l'efficience du système de santé, l'accès aux soins ou encore la pertinence de la prescription des produits de santé » (56,57).

Il s'agit d'un projet participatif innovant sur de nouveaux modes expérimentaux de financement. Ce dispositif permet de ne pas suivre les règles de financement de droit commun et donc de créer de nouvelles approches sous le contrôle des ARS (58). Il met en place une incitation financière des services hospitaliers favorisant ainsi le développement de l'utilisation et de la prescription des médicaments biosimilaires, en particulier les biosimilaires qui seront dispensés en ville. Les groupes de médicaments retenus pour cette rémunération sont : l'etanercept, l'insuline glargine et l'adalimumab. L'objectif principal de cette expérimentation est d'obtenir une augmentation plus rapide d'au moins 15 points du taux de prescription des médicaments biosimilaires dans les établissements participant à l'expérimentation, par rapport à des établissements comparables n'y participant pas.

L'augmentation du taux de recours aux biosimilaires a un objectif double, d'une part d'offrir une plus grande sécurité d'approvisionnement des médicaments biologiques en augmentant le nombre d'alternatives thérapeutiques disponibles, et d'autre part de dégager des marges d'efficience sur ces classes de médicaments pour permettre la prise en charge d'autres traitements thérapeutiques plus coûteux et plus innovants.

5.3.3 CAQES

La mise en place du CAQES est une initiative des pouvoirs publics pour l'amélioration de la qualité, de la sécurité et de la pertinence des soins et des prescriptions et ainsi permettre la diminution des dépenses de l'AM. Les CAQES sont issus de la loi de financement de la sécurité sociale pour 2016 (59).

Ces contrats tripartites, conclus entre l'ARS, l'AM et chaque établissement de santé (25), sont composés de deux volets :

- Volet obligatoire : bon usage des médicaments, des produits et des prestations ;
- Volets additionnels conclus avec les établissements identifiés.

Le CAQES permet au travers de ses plans d'actions de fixer des objectifs aux établissements de santé et de contractualiser les actions prioritaires nationales et/ou régionales à mettre en œuvre avec une nécessité de résultats et d'objectifs chiffrés. Ces résultats seront mesurés au travers d'indicateurs, et évalués de façon annuelle par l'ARS et l'AM. Cette politique de santé régionale est mise en place par les ARS accompagnées par les Observatoire des Médicaments, Dispositifs médicaux et de l'Innovation Thérapeutique (OMéDIT). Si les objectifs fixés ne sont pas atteints en fonction du seuil de non-réalisation, des sanctions financières peuvent être mises en place. A l'inverse, le respect de certains engagements des différents volets peut donner lieu à des intéressements. Les modalités sont précisées à l'article D162-16 du CSS (60).

Les biosimilaires dans les CAQES :

L'article 10-3 du volet obligatoire cible en partie les biosimilaires. Il traite des « engagements relatifs aux prescriptions de médicaments dans le répertoire générique et biosimilaire ». Il comporte 3 actions que l'établissement de santé s'engage à mettre en place, dont 2 concernant les biosimilaires :

- Promouvoir la prescription de médicaments biosimilaires dans les classes autant que possible ;
- Mettre en œuvre les moyens nécessaires à la maîtrise de l'évolution de la part des dépenses de médicaments génériques et biosimilaires.

L'article 10-4 du volet obligatoire du CAQES « engagements relatifs aux médicaments et de la liste des produits et prestations prescrits en établissement de santé et remboursées sur l'enveloppe de soins de ville » est lié aux Prescriptions Hospitalières Exécutées en Ville (PHEV). L'initiation de biosimilaires à l'hôpital permet à terme de diminuer les dépenses des PHEV (61). En effet l'augmentation des dépenses de santé relève principalement de la hausse des PHEV.

La montée en charge de l'utilisation des médicaments biosimilaires est dépendante de plusieurs facteurs. La politique d'achat des établissements de santé intégrée à la politique du médicament occupe une place prépondérante dans la promotion des médicaments biosimilaires en référençant et favorisant leurs prescriptions.

5.3.4 AUTRES DISPOSITIFS INCITANTS A PRESCRIRE DES MEDICAMENTS BIOSIMILAIRES

Les Groupements Hospitaliers de Territoire (GHT) ont été mis en place avec le projet de loi de modernisation du système de santé. Ils permettent d'assurer l'égalité d'accès à des soins sécurises et de qualité et de répartir les activités (62). En association avec le projet Performance Hospitalière pour des Achats Responsables (PHARE), les GHT tendent à valoriser la fonction d'achat des établissements de santé publics (63) en mutualisant leurs achats, ils créent ainsi une politique du médicament commune.

Les pharmaciens hospitaliers sont des acteurs importants pour accompagner la montée en charge des médicaments biosimilaires puisqu'ils sont impliqués dans la maîtrise des dépenses et le bon usage des médicaments. En assurant leurs référencements, ils favorisent la promotion des médicaments biosimilaires.

Toutefois, les pouvoirs publics cherchent de plus en plus à contrôler cette consommation, en faisant évoluer le comportement des acteurs de santé via des actions de maîtrise médicalisée.

Le décret du 1er août 2019 (64) modifie la procédure d'évaluation de certains médicaments par la CT de la HAS dont les biosimilaires. Désormais, « les médicaments biosimilaires [...] sont considérés comme remplissant la même condition de service médical rendu » que la spécialité biologique de référence. Si le médicament de référence a un déjà un remboursement, l'avis de la CT n'est plus requis concernant leur inscription de son biosimilaire sur la liste des médicaments remboursables. Ce principe était déjà appliqué pour les génériques le but est d'accélérer la mise à dispositions des biosimilaires.

Parmi les actions à mettre en œuvre développées dans le PNGDRESS 2018-2019, certaines concernent la promotion de la prescription des biosimilaires comme la mise en place d'un intéressement à la prescription (avec des objectifs minimums par classe de médicaments), la

formation des prescripteurs, la mise en place d'actions de sensibilisation, l'intégration de listes de médicaments biosimilaires dans les logiciels d'aide à la prescription (LAP) et d'aide à la dispensation (LAD) et la renégociation des marchés dès la chute de brevet (action sur les achats).

La sécurité de la prise en charge du patient est toujours au cœur des différents incitations mises en œuvre. Le but est de valoriser une prise en charge efficiente et économe dès lors que c'est possible. La chute des brevets, permettant l'arrivée sur le marché de biosimilaires, est génératrice de fortes économies ayant un impact direct sur les dépenses de santé. Il est donc nécessaire au fur et à mesure de l'arrivée des biosimilaires de surveiller leurs pénétrations au niveau hospitalier et en ville afin d'optimiser nos gains potentiels. Ces gains pourront être réinvestit dans l'accès d'autres innovations thérapeutiques.

5.4 MARCHE DES BIOSIMILAIRES

L'arrivée sur le marché des médicaments biosimilaires (Figure 6) permet une diversification de l'offre en médicaments biologiques pour une pathologie donnée et réduit donc les risques de ruptures de stocks. Leur commercialisation varie selon les pays.

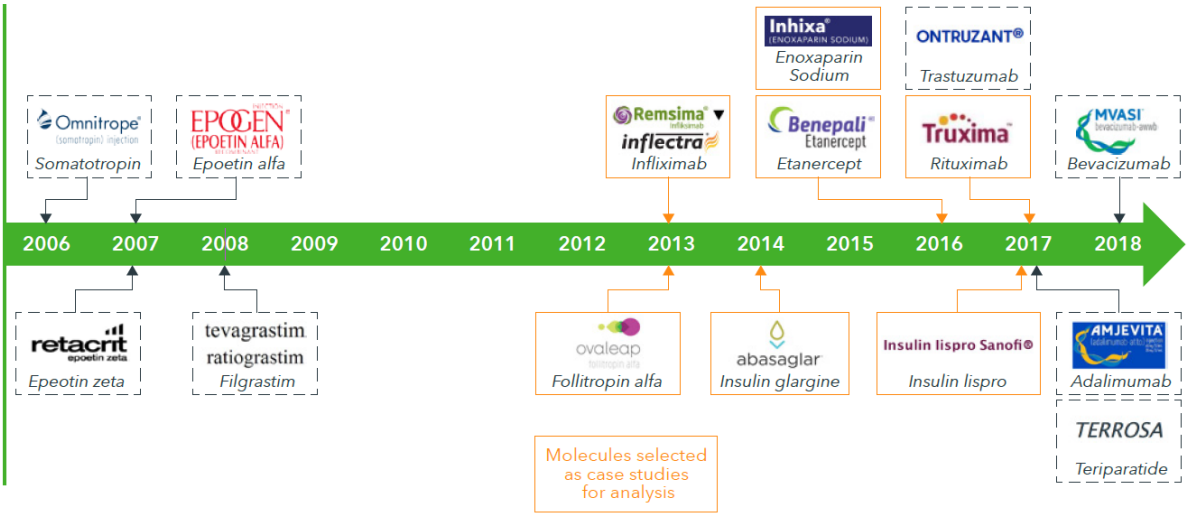

Figure 6 - Disponibilité des biosimilaires en Europe (jusqu'en 2018) d'après IQVIA (65)

Au 18 août 2020, près de 65 médicaments biosimilaires, pour 15 substances actives différentes, bénéficiaient d'une AMM en Europe (Tableau 2) (45).

Tableau 2 - Liste de biosimilaires commercialisés en France au 18 Août 2020

Substance active	**Médicament de référence**	**Médicaments biosimilaires**
Adalimumab	HUMIRA	KROMEYA, AMGEVITA, AMSPRITY, HALIMATOZ, HULIO, HYRIMOZ, HEFIYA, IDACIO, IMRALDI, SOLYMBIC
Bevacizumab	AVASTIN	MVASI, ZIRABEV
Enoxaparine	LOVENOX	ENOXAPARINE BECAT, ENOXAPARINE CRUSIA, ENOXAPARINE SANOFI, INHIXA, THORINANE
Epoetéine	EPREX	ABSEAMED, BINOCRIT, EPOETINE ALFA HEXAL, RETACRIT, SILAPO
Etanercept	ENBREL	BENEPALI, ERELZI, LIFMIOR, NEPEXTO
Filgrastim	NEUPOGEN	ACCOFIL, FILGRASTIM HEXAL, GRASTOFIL, NIVESTIM, RATIOGRASTIM, TEVAGRASTIM, ZARZIO
Follitropine alfa	GONAL-f	BEMFOLA, OVALEAP
Infliximab	REMICADE	FLIXABI, INFLECTRA, REMSIMA, ZESSLY
Insuline Glargine	LANTUS	ABASAGLAR, LUSDUNA, SEMGLEE
Insuline Lispro	HUMALOG	INSULIN LISPRO SANOFI
Pegfilgrastim	NEULASTA	CEGFILA, FULPHILA, PELGRAZ, GRASUSTEK, PELMEG, UDENYCA, ZIEXTENZO
Rituximab	MABTHERA IV	BLITZIMA, RITEMVIA, RITUZENA, RIXATHON, RIXIMYO, RUXIENCE, TRUXIMA
Somatropine	GENOTONORM	OMNITROPE
Teriparatide	FORSTEO	MOVYMIA, TERROSA
Trastuzumab	HERCEPTIN IV	HERZUMA, KANJINTI, OGIVRI, ONTRUZANT, TRAZIMERA

5.5 ECONOMIES REALISABLES GRACE AUX BIOSIMILAIRES

En 2017, la France a mis sur le marché 15 médicaments biosimilaires : hormone de croissance, hormones sexuelles, érythropoïétine, facteurs de croissance leucocytaire, anti Tumor Necrosis Factor (TNF) α et insuline. Les médicaments biosimilaires sont retrouvés sur tous les marchés du médicament, aussi bien sur le marché hospitalier que celui de ville.

En France en 2019, les groupes de médicaments biologiques (pour lesquels il existe au moins un biosimilaire commercialisé) représentaient 2 182 M€ de Chiffre d'Affaires (CA), soit 6,7% du marché total pharmaceutique. Ce CA est en diminution en raison de la forte baisse des biomédicaments de référence qui n'est pas compensée par la croissance des biosimilaires. Ces derniers ne représentent que 36,7% de l'ensemble des médicaments biologiques. Le CA des biosimilaire est de 801 millions d'€ en 2019, soit une évolution de +51% par rapport à 2018 (l'évolution entre entre 2017 et 2018 ayant été de +78 %) (66).

Comme illustré dans le Tableau 3, le taux de pénétration est très variable d'une molécule à une autre.

Tableau 3 - Evolution taux de pénétrations des biosimilaires entre 2018 et 2019 d'après IQVIA (66)

Rang	Molécule	Part des biosimilaires 2018 (UCD)	Part des biosimilaires 2019 (UCD)
1	Filgrastim	93,2%	94,7%
2	Rituximab	59,0%	78,5%
3	Infliximab	62,1%	73,4%
4	Trastuzumab	10,6%	55,2%
5	Follitropine alfa	45,6%	53,8%
6	Somatropine	48,8%	51,0%
7	Epoetine alfa	40,6%	45,5%
8	Pegfilgrastim	0,2%	33,0%
9	Etanercept	13,8%	27,4%
10	Insuline glargine	13,9%	23,4%
11	Adalimumab	0,3%	13,6%
12	Enoxaparine sodique	2,1%	7,9%
13	Teriparatide	0,0%	0,8%

Les systèmes de santé ont besoin des biosimilaires. Les facteurs structurels qui tirent à la hausse les dépenses de santé (essentiellement le vieillissement de la population mais aussi l'innovation) ne disparaissent pas. La hausse des coûts de santé est une préoccupation

permanente. Les nouvelles thérapies à venir sont d'ores et déjà annoncées avec des prix très élevés et leurs impacts redoutés par les pouvoirs publics. Bien que les médicaments ne sont pas la cause principale de cette hausse de coût - ils contribuent à hauteur de 11 % à 16 % de l'ensemble des frais de santé dans les pays de l'Organisation de Coopération et de Développement Economiques (OCDE) (67) - ils peuvent être un levier pour l'atténuer. La prescription de biosimilaires permet de traiter davantage de patients pour le même coût, ou de réaliser des économies qui peuvent être « réinvesties » dans de nouvelles thérapies vitales, mais très onéreuses (comme les médicaments qui activent le système immunitaire dans la lutte contre les cancers) (67).

Les biosimilaires sont sources d'économies non négligeables de par le coût des biomédicaments, leur place dans la prise en charge thérapeutique et les populations concernées. Leur promotion et la valorisation de leur utilisation est nécessaire pour une pénétration optimale des biosimilaires dans le paysage des produits de santé français. Le financement des produits de santé étant issus d'une enveloppe fermée toute économie générée d'une part est contrebalancée par l'arrivée de nouveaux médicaments innovants. Médicaments qui pour certains pourront être similarisés dans quelques années.

PARTIE II - ACCES A L'INNOVATION : L'EXEMPLE DU TRASTUZUMAB

1. LE TRASTUZUMAB

Le développement de la médecine de précision en cancérologie est permis par de nouvelles cibles thérapeutiques et mécanismes d'action. Elle a pour objectif de proposer aux patients un traitement adapté aux caractéristiques de sa tumeur (68) et repose actuellement sur deux types de traitements : les thérapies ciblées dirigées contre une voie de signalisation cellulaire et l'immunothérapie spécifique qui aide le système immunitaire à reconnaître et s'attaquer lui-même aux cellules cancéreuses.

Parmi les traitements d'immunothérapie spécifique, les premiers médicaments de ce type disponibles sur le marché français sont les anticorps dits «anti-PD1» ou «anti-PDL1» du fait de leur mode d'action (69). Les bénéfices cliniques de ces nouvelles options thérapeutiques ont permis une véritable amélioration de la prise en charge thérapeutique des patients.

1.1 GENERALITES

Le trastuzumab, commercialisé sous le nom d'Herceptin, est un anticorps monoclonal qui vise spécifiquement l'Human Epidermal Growth Factor Receptor-2 (HER2). Il est indiqué dans le traitement du cancer du sein HER2 positif et dans le traitement de l'adénocarcinome métastatique de l'estomac ou de la jonction œsogastrique HER2 positif (70).

Initialement développé pour une administration par voie intraveineuse (IV), le trastuzumab est également disponible, en France, depuis 2014, sous une nouvelle formulation permettant une administration par voie sous-cutanée (SC) (71,72).

1.1.1 MECANISMES D'ACTION DU TRASTUZUMAB

La protéine HER-2 est surexprimée dans plusieurs types de tumeurs solides. Elle est devenue une cible thérapeutique privilégiée d'anticorps monoclonaux (inhibiteurs extracellulaires) ou d'inhibiteurs de protéines kinases (inhibiteurs intracellulaires). HER2 est le partenaire de

dimérisation privilégié dans la famille des HER, il peut former des homo et hétérodimères. La phosphorylation du domaine tyrosine kinase de la protéine HER2 entraine un signal de prolifération cellulaire, un signal de survie par réduction de l'apoptose et un effet angiogénique.

Le trastuzumab est un anticorps monoclonal humanisé recombinant de la sous classe des immunoglobulines G1. Il se lie de façon spécifique au récepteur HER2. Cette fixation entraine une inhibition du clivage du domaine extracellulaire, inhibant de ce fait la prolifération des cellules tumorales sur exprimant HER-2 et entrainant l'induction de l'apoptose de la cellule (73).

Le trastuzumab a aussi des actions en extracellulaire. Il est un puissant médiateur de la cytotoxicité cellulaire anticorps dépendant. Il active les cellules du système immunitaire, permettant une destruction de la cellule tumorale et inhibe le clivage du domaine extracellulaire du récepteur HER2. Ces mécanismes d'action sont décrits dans la Figure 7.

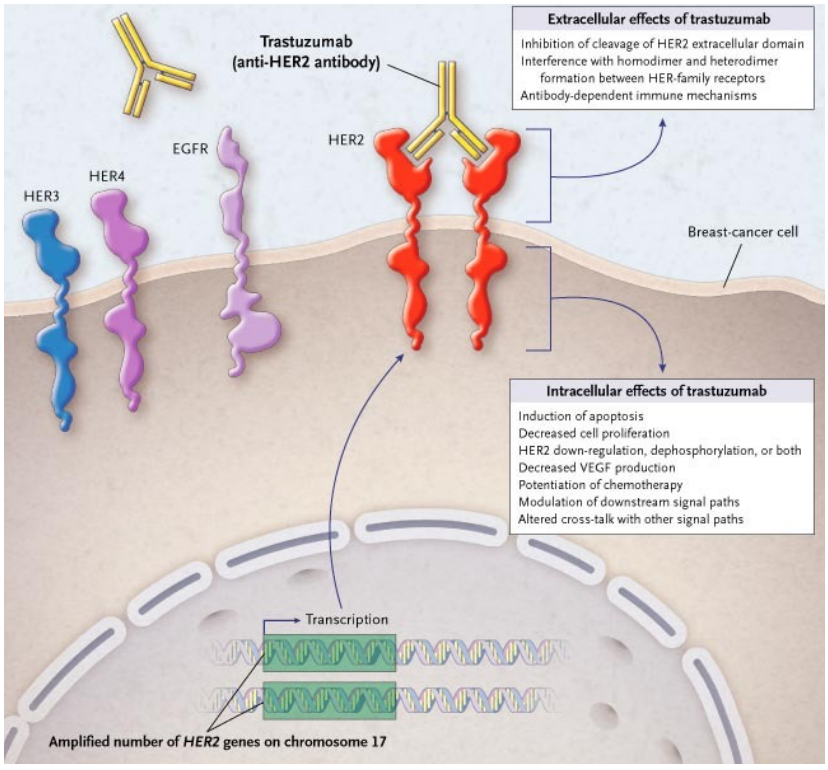

Figure 7 - Interaction entre le trastuzumab et une cellule cancéreuse d'après Burstein *et al.* (74)

1.1.2 INDICATIONS

1.1.2.1 CANCER DU SEIN

Le cancer du sein est le premier cancer chez la femme, à la fois dans les pays développés et dans les pays en voie de développement, prépondérant face au cancer du poumon et au cancer colorectal (75). On estime à 58 459 le nombre de nouveaux cas de cancer du sein chez la femme en 2018 (76) et à 12 146 le nombre de décès (77).

Le taux de survie est en nette amélioration depuis plusieurs années, grâce aux progrès thérapeutiques majeurs réalisés au début des années 2000 avec l'arrivée des thérapies ciblées (Trastuzumab – Herceptin). Le boulversement des taux de survie est aussi lié développement des pratiques de dépistage qui ont permis une augmentation de la proportion des cancers découverts à un stade précoce. La surexpression du récepteur HER2 est retrouvée chez 12 à 20% des femmes atteintes d'un cancer du sein (78).

1.1.2.2 CANCER GASTRIQUE

Le Trastuzumab est aussi indiqué depuis 2010, dans le traitement du cancer gastrique métastatiques HER2+. Le cancer gastrique est le 4^{e} cancer le plus fréquent chez l'homme et le 5^{e} chez la femme. Aussi, il s'agit de la 3^{e} cause de mortalité par cancer chez l'homme (79).

Une surexpression ou une amplification de HER-2 a été détectée dans 4-28% des cancers gastriques. La plupart des études ont montré que ces cancers surexprimant HER2 avaient de plus mauvais pronostics (80).

1.1.2.3 AMM

L'Herceptin 150mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion, a reçu son AMM européenne centralisée le 28 Août 2000. En France, la commission de la transparence du 28 Mars 2001, a donné un avis favorable à son usage au sein des collectivités avec un SMR jugé important (81). Les indications de l'AMM de l'Herceptin concernent initialement deux indications dans le traitement du cancer du sein métastatique avec surexpression tumorale de HER2 :

- « En monothérapie, chez les patients déjà prétraités par au moins deux protocoles de chimiothérapie pour leur maladie métastatique. Les chimiothérapies précédentes doivent au moins inclure une anthracycline et une taxane, à moins que ces traitements ne conviennent pas aux patients. Les patients répondeurs à l'hormonothérapie doivent également être en échec à l'hormonothérapie, à moins que ces traitements ne leur conviennent pas
- En association avec le paclitaxel, chez les patients non prétraités par chimiothérapie pour leur maladie. »

Au fil des ans et fort des résultats prometteurs de nombreux essais cliniques (82–85), les indications se sont alors étendues au cancer du sein précoce puis au cancer gastrique comme présenté dans la Figure 8.

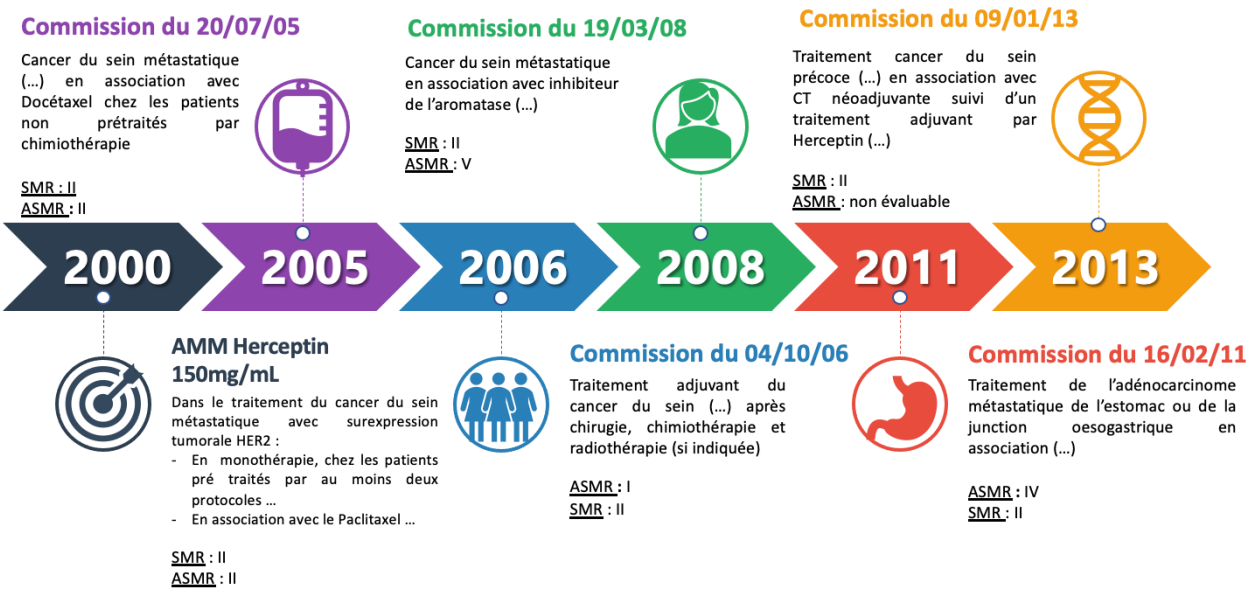

Figure 8 - AMM de l'Herceptin - Evolution du périmètre des indications au fil avis de la Commission de la Transparence (CT)

1.1.3 POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Le trastuzumab, destiné à l'administration IV, se présente sous la forme d'une poudre lyophilisée. La dose thérapeutique présente dans le flacon est de 150mg. Il est nécessaire de suivre des étapes de reconstitution puis de dilution avant l'administration au patient.

Il peut être administré selon deux schémas. Le premier correspond à une administration toutes les 3 semaines, comprenant une dose de charge de 8mg/kg de poids corporel, puis une dose d'entretien à 6mg/kg de poids corporel. Le deuxième schéma suit une administration hebdomadaire, en association avec le paclitaxel. La dose de charge initiale recommandée de trastuzumab est de 4mg/kg de poids corporel et la dose d'entretien est de 2mg/kg de poids corporel administrée toutes les semaines (70).

La dose de charge de trastuzumab doit être administrée en perfusion IV de 90 minutes. Si elle a bien été tolérée, les doses suivantes pourront être administrées plus rapidement, en perfusion de 30 minutes.

La surveillance post-injection est de 6 heures après le début de la première perfusion. Pour les administrations suivantes, elle est de 2 heures après le début de la perfusion afin de pouvoir détecter l'apparition d'éventuels symptômes liés à la perfusion, tels que la fièvre.

1.1.4 FINANCEMENT DE L'HERCEPTIN

En prenant en compte son utilisation uniquement dans le cadre d'hospitalisations de jour ou à domicile, son coût, mais aussi son SMR important et son ASMR (important à majeur), justifient de son inscription sur la liste en sus de l'Herceptin (16). Le trastuzumab (Herceptin ou biosimilaires) peut être codé différemment selon la situation du patient, il s'agit alors de vérifier que sa situation correspond au libellé de l'indication de l'AMM (Tableau 4).

Tableau 4 - Indications de l'Herceptin 150mg/mL inscrites sur LES

Code LES	Statut du trastuzumab	Indications HERCEPTIN 150mg/mL IV
I000159 NON inscrit sur LES	*Monothérapie*	*Traitement de patients adultes atteints d'un cancer du sein métastatique HER2 positif : en monothérapie, chez les patients déjà prétraités par au moins deux protocoles de chimiothérapie pour leur maladie métastatique. Les chimiothérapies précédentes doivent au moins inclure une anthracycline et un taxane, à moins que ces traitements ne conviennent pas aux patients. Les patients répondeurs à l'hormonothérapie doivent également être en échec à l'hormonothérapie, à moins que ces traitements ne leur conviennent pas.*
I000162	Association *per os*	Traitement de patients adultes atteints d'un cancer du sein métastatique HER2 positif : en association à un inhibiteur de l'aromatase, chez les patientes ménopausées ayant des récepteurs hormonaux positifs, non traitées précédemment par trastuzumab.
I000163	Monothérapie	Traitement de patients adultes atteints d'un cancer du sein précoce HER2 positif : après chirurgie, chimiothérapie (néo adjuvante ou adjuvante) et radiothérapie (si indiquée).
I000164	Association IV	Traitement de patients adultes atteints d'un cancer du sein précoce HER2 positif : après une chimiothérapie adjuvante avec la doxorubicine et le cyclophosphamide, en association avec le paclitaxel ou le docétaxel.
I000165	Association IV	Traitement de patients adultes atteints d'un cancer du sein précoce HER2 positif : en association à une chimiothérapie adjuvante associant le docétaxel et le carboplatine.
I000160	Association IV	Traitement de patients adultes atteints d'un cancer du sein métastatique HER2 positif : en association avec le paclitaxel, chez les patients non prétraités par chimiothérapie pour leur maladie métastatique et chez lesquels le traitement par anthracycline ne peut pas être envisagé.
I000161	Association IV	Traitement de patients adultes atteints d'un cancer du sein métastatique HER2 positif : en association avec le docétaxel, chez les patients non prétraités par chimiothérapie pour leur maladie métastatique.
I000167	Association IV	Traitement de l'adénocarcinome métastatique de l'estomac ou de la jonction œsogastrique HER2 positif, en association à la capécitabine ou au 5-fluoro-uracile et au cisplatine, chez les patients adultes n'ayant pas été précédemment traités pour leur maladie métastatique. HERCEPTIN doit être utilisé uniquement chez les patients atteints d'un cancer gastrique métastatique dont les tumeurs présentent une surexpression de HER2 définie par IHC2+ confirmée par un résultat FISH+ ou SISH+, ou par IHC3+. Des méthodes d'analyse précises et validées doivent être utilisées.
I000166	Non précisé	Traitement de patients adultes atteints d'un cancer du sein précoce HER2 positif : en association à une chimiothérapie néo adjuvante, suivie d'un traitement adjuvant avec Trastuzumab, chez les patients ayant une maladie localement avancée (y compris inflammatoire) ou des tumeurs mesurant plus de 2 cm de diamètre.
I999999	Non précisé	Prescription en dehors d'une indication prévue par l'autorisation de mise sur le marché au sens de l'article L. 5121-12-1 du code de la santé publique.

Le SMR et l'ASMR de l'Herceptin IV et SC ont été réévalués par la CT du 2 mars 2016 (86). Les recommandations de la commission ont conforté les SMR et ASMR rendus précédemment. Elle donne toutefois un avis défavorable au maintien de l'inscription sur la LES du trastuzumab en 3^{e} ligne en monothérapie dans le cancer du sein métastatique HER2+, jugeant son SMR obsolète. En effet, la stratégie actuelle de la prise en charge du cancer du sein en 2^{e} et 3^{e} ligne a été modifié suite à l'arrivée du Kadcyla et au développement de nouveaux protocoles dans lesquels le trastuzumab est utilisé en association.

Il faudra attendre la publication au JO de l'arrêté du 29 juillet 2016 pour que la radiation de la liste en sus soit effective (87).

1.2 L'HERCEPTIN SC

La formulation SC a été présentée dès sa commercialisation comme une alternative à la formulation IV représentant une option thérapeutique importante pour les patients atteints d'un cancer du sein HER2+.

Le laboratoire Roche a promu son utilisation en mettant en exergue sa rapidité d'injection, une amélioration des taux de rotation des fauteuils dans les hôpitaux de jour, et de ce fait une optimisation des organisations (88).

1.2.1 INDICATIONS

La nouvelle formulation SC d'Herceptin ne couvre pas toutes les indications de l'Herceptin IV, notamment l'association au pertuzumab ou au lapatinib dans le traitement du cancer du sein métastatique HER2+ et le traitement du carcinome gastrique.

Le SMR par l'Herceptin SC est important (89). En ce qui concerne l'ASMR, il est inexistant, la formulation SC est un complément de gamme de la formulation IV de l'Herceptin.

Il est donc recommandé de favoriser l'utilisation des biosimilaires et de réserver la voie SC du trastuzumab dans les situations où une forme avec une durée d'administration plus courte est souhaitée.

1.2.2 POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Le trastuzumab destiné à la voie SC se présente sous la forme d'une solution prête à l'emploi contenant 600mg de médicament dans 5mL de solution.

Avec la formulation SC, a été développée la mise en place d'une dose fixe de trastuzumab à 600mg par injection. Cette dose de 600mg par voie SC est administrée toutes les 3 semaines. La dose recommandée est donc de 600mg quel que soit le poids du patient, et aucune dose de charge n'étant requise.

L'administration de la forme SC dure 2 à 5 minutes. Le site d'injection doit être alterné entre la cuisse droite et la gauche toutes les 3 semaines (90).

En ce qui concerne la surveillance qui suit l'administration, elle est identique à celle qui doit être mise en place pour la forme IV.

1.2.3 STRATEGIE THERAPEUTIQUE – PLACE DANS L'OFFRE DE SOINS

En monothérapie adjuvante ou en traitement d'entretien en situation métastatique, cette formulation SC pourrait en pratique apporter une certaine commodité d'emploi (durée d'administration plus courte, voie d'administration moins invasive et durée de préparation raccourcie). L'administration d'Herceptin (par voie SC et par voie IV) nécessite une surveillance du patient pendant six heures après la première injection et pendant deux heures après les injections suivantes pour surveiller les signes ou symptômes de réactions liées à l'administration.

En France et dans de nombreux pays Européens (Espagne, Italie, Belgique …), de nombreuses études sur cette nouvelle forme ont démontré des économies allant de 126 à 269€ par cycle par rapport à la forme IV (91–93). Cette nouvelle formulation présente aussi une nette préférence patient (94,95). En effet, d'un point de vue de l'hôpital, la forme SC permet d'économiser des coûts directs, tels que les consommables utilisés pour la préparation et l'administration, mais aussi du temps des professionnels de santé (72,91). Cette formulation permet donc de générer des économies de ressources et de coûts. Pour répondre à l'augmentation d'activité des HDJ, certaines structures ont complétement revu l'organisation de leur HDJ et de leur Unité de Préparation des Chimiothérapies (UPC) afin de créer une filière courte pour les patients recevant du trastuzumab SC.

Certains établissements ont faits des choix extrêmes en préconisant la seule administration en SC comme l'hôpital de Tenon (96), en s'appuyant sur de nombreuses études qui démontraient un coût moindre, une efficacité équivalente, une préférence patient ainsi qu'une optimisation de l'organisation de l'HDJ et de l'UPC.

Fort de ces nombreuses analyses économiques de l'impact du trastuzumab SC et des préférences patients et soignant affirmées, son utilisation s'est répandue.

L'arrivée des biosimilaires risque cependant de bouleverser cet état de fait. L'ensemble de ces études en faveur d'un bénéfice de la forme SC a en effet été réalisé avant l'arrivée des

biosimilaires. Il serait dès lors nécessaire de réévaluer ces conclusions au regard de ces nouvelles données.

1.3 BIOSIMILAIRES DU TRASTUZUMAB

Le brevet de l'Herceptin IV 150mg/mL est tombé dans le domaine public en Juillet 2014. Dès lors, le développement et la mise sur le marché de biosimilaires a été rendu possible. Toutefois, il a fallu attendre le 15 Novembre 2017, soit plus de 3 ans après l'expiration du brevet, pour voir le premier biosimilaire accéder au marché.

Le groupe biologique similaire du trastuzumab contient au 1er Janvier 2021 (45) :

- Le biomédicament de référence : Herceptin
- Les biosimilaires : Herzuma, Kanjinti, Ogivri, Ontruzant et Trazimera.

L'arrivée sur le marché de ces spécilaités est présenté dans la Figure 9.

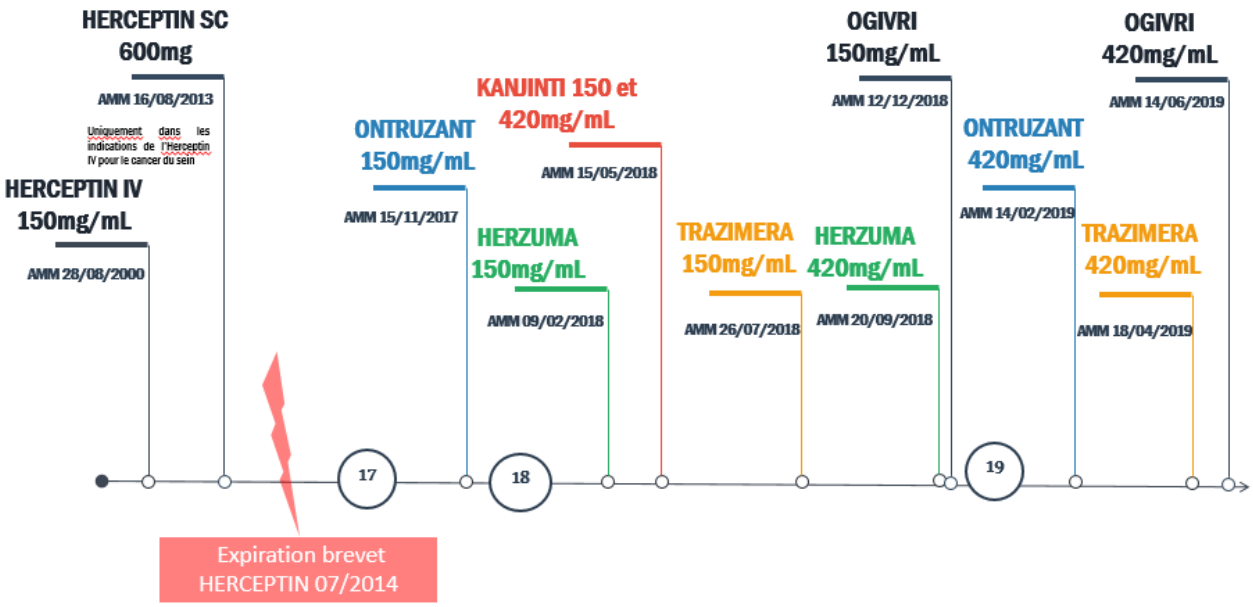

Figure 9 - Commercialisation biosimilaires du trastuzumab

L'ensemble de ces biosimilaires est agréé à l'usage des collectivité et inscrits sur la liste en sus pour les mêmes indications que l'Herceptin IV.

1.3.1 TARIF DE RESPONSABILITE

L'arrivée en 2017 de l'Ontruzant a entrainé une diminution du TR (JO 2018) de 15% pour l'Herceptin IV et 5% pour la forme SC (JO 2019).

On observe avec l'exmple du trastuzumab, l'impact des biosimilaires à la fois sur la baisse de prix du groupe de médicaments y compris du médicament de référence et sur l'élargissement d'une gamme permettant dès lors de nouvelles options thérapeutiques et organisationnelles (Figure 10).

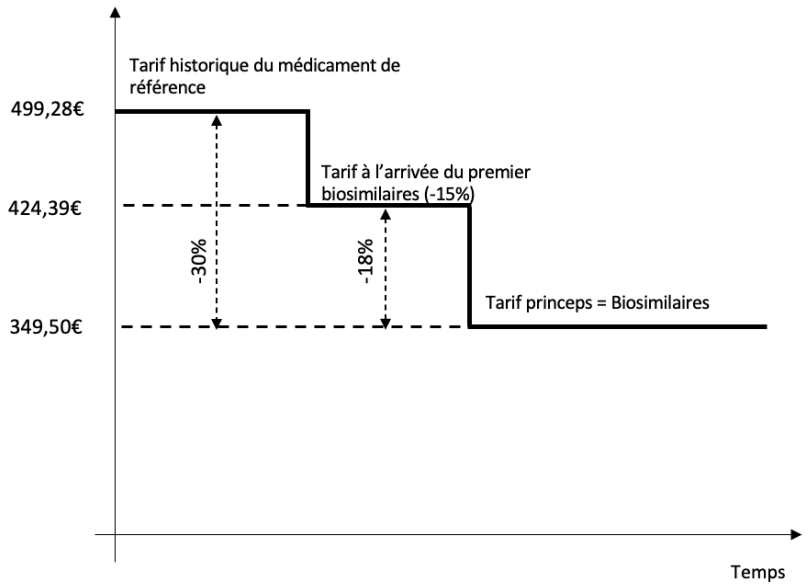

Figure 10 - Impact de l'arrivée d'un biosimilaire du trastuzumab sur le prix du médicament de référence (Herceptin)

1.3.2 ECONOMIES POTENTIELLES

Une étude a mesuré pour la première fois les économies potentielles réalisables par le passage d'un produit de référence à un biosimilaires (97). Cette étude s'est intéressée aux biosimilaires du trastuzumab, du rituximab et du filgrastim au sein du système de santé Allemand. Ils estiment des économies d'un montant compris entre de 95,9 à 120,5 millions d'€ pour le trastuzumab (Figure 11), pour lequel le prix des biosimilaires a subi une réduction comparable à celle observée en France (-10,8%). L'utilisation élevée de biosimilaires permet une réduction considérable du coût global des traitements, en particulier des thérapies coûteuses et des traitements d'entretien à long terme.

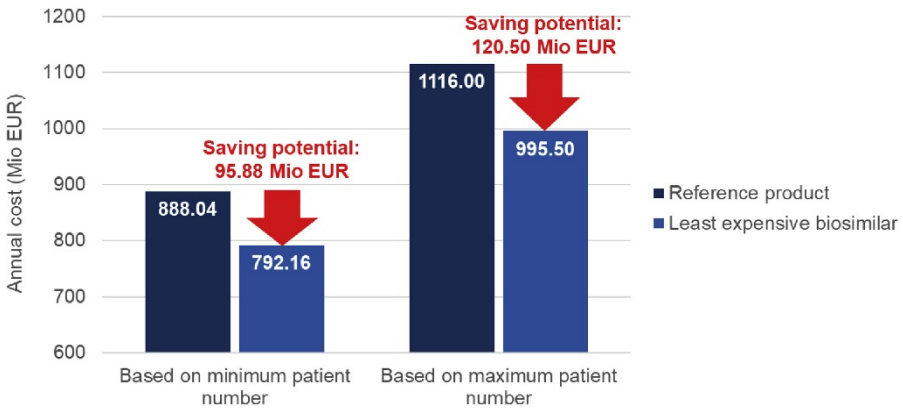

Figure 11 - Exemple du trastuzumab en Allemagne - Calcul du potentiel d'économie des biosimilaires du trastuzumab (97)

NB : « En raison des différents chiffres d'incidence du cancer du sein HER2-positif provenant de diverses sources, des calculs sont fournis pour le nombre minimum et maximum de patients. »

Le potentiel d'économies du trastuzumab est donc élevé mais toutefois dépendant de l'adhésion des patients et des établissements de santé. Le caractère abordable des biosimilaires peut permettre de renforcer l'adhésion aux directives et améliorer l'accès aux soins.

Les ressources sont ainsi conservées pour compenser le financement de nouvelles thérapeutiques innovantes, telles que les CAR-T cell et les thérapies ciblées. A l'échelle mondiale, la présence de plusieurs fabricants de biosimilaires garantit la sécurité des approvisionnements. Cela permet ainsi un soutien en cas de situations imprévisibles, comme l'actuelle pandémie de COVID-19, et minimise le risque de pénurie d'approvisionnement.

En plus de favoriser une compétitivité entre les différents fournisseurs, l'émergence croissante des biosimilaires facilite également la médecine personnalisée via les économies réalisées.

En dépit des avantages évidents liés à la prescription des biosimilaires, les données commerciales actuelles indiquent que le potentiel d'économies n'est pas encore pleinement exploité. Dans toute l'Europe, les parts de marché des biosimilaires varient. En France, on observe un taux de pénétration des biosimilaires du trastuzumab de 55 %, soit un taux inférieur de 12% à celui de nos voisins Allemand (62%).

2. ETAT DES LIEUX NATIONAL DE LA CONSOMMATION DU TRASTUZUMAB 2018-2019

2.1 CONTEXTE ET OBJECTIFS DE L'ENQUETE RESOMEDIT

Aujourd'hui le trastuzumab se présente sous 2 formes différentes : la forme SC disponible uniquement en princeps (Herceptin) et l'IV disponible en princeps ou biosimilaire. La mise sur le marché des biosimilaires de cet anticorps monoclonal en 2018 (Herzuma, Kanjinti, Ontruzant) et 2019 (Ogivri et Trazimera) a permis d'ouvrir le marché et de générer des économies de santé, accentuées par une baisse de prix du médicament princeps. De plus, la mise en œuvre du CAQES prévoit dans la liste des objectifs obligatoires la promotion de la prescription de médicaments biosimilaires dans les classes.

Cependant, même si l'HAS n'a accordé qu'un ASMR V, l'arrivé sur le marché de l'Herceptin SC avant les biosimilaires a permis de faire apparaitre de nombreux avantages comme du gain de temps, une préférence patiente et soignante, et même un grand intérêt médico-économique qui on put conduire certains établissements à n'utiliser que la forme SC. Or l'arrivée des biosimilaires IV devrait permettre de rabattre les cartes notamment dans les indications de trastuzumab en association à une autre chimiothérapie IV où la forme SC semble obsolète.

Dans ce contexte, les OMéDIT participent au suivi de l'évolution des pratiques de prescription et d'utilisation des produits de santé. Ainsi à partir de leur expertise et du recul sur les pratiques de l'ensemble du territoire, les OMéDIT participent à une cartographie nationale des tendances observées par les laboratoires concernant la pénétration des biosimilaires du trastuzumab. Nous nous sommes alors demandé quelle serait la pénétration du trastuzumab biosimilaire au niveau national.

L'enquête réalisée par le RésOMéDIT a pour objectif de recenser les données chiffrées relatives à cette molécule au niveau national et de situer chacune des régions par rapport à ces résultats.

2.2 METHODE

L'étude a été réalisée dans chacune des régions de France à partir des données de l'année 2019 s'appuyant sur les déclarations des établissements auprès de l'ATIH et extraite de l'outil e-PMSI. La base de données du PMSI est utilisée comme un « traceur » de l'activité hospitalière et de ses coûts.

Les données sont recueillies sur l'ensemble des spécialités du trastuzumab à partir de l'Outil de VALIdation des Données des Etablissements de santé (OVALIDE).

L'onglet « 1.V.2.VMED – Valorisation des molécules onéreuses », le tableau B recueille les valorisations des dépenses de molécules onéreuses. Ainsi nous avons pu recenser :

- Le nombre d'UCD valorisées ;
- Les dépenses déclarées : montant FICHCOMP, qui représentent les dépenses renseignées par l'établissements, en lien avec le prix négocié de la spécialité ;
- Les dépenses T2A accordées, qui correspondent, selon les situations suivantes :
    - Aux dépenses du TR : si les dépenses déclarées sont supérieures ou égales aux dépenses aux TR ;
    - Aux dépenses déclarées + 50% de l'écart entre les dépenses déclarées et les dépenses au TR : si les dépenses déclarées sont inférieures au TR
- L'écart entre les dépenses T2A accordées et les dépenses déclarées.

A partir du tableau « 1.D.2.DMED – Codes diagnostics par groupe UCD », qui représente pour chaque groupe d'UCD (un tableau par groupe), selon le diagnostic (3 premiers caractères du Diagnostic Principal (DP) ou du diagnostic relié si DP commence par Z). Nous avons pu recenser :

- Le nombre de séjours/séance
- Le nombre d'UCD
- Le montant du FICHCOMP

Le partage des données entre les régions a pu être réalisé à travers le partage d'un document Excel à compléter via Google. Dans cette trame, certaines informations étaient à reporter directement à partir des données du PMSI et d'autres nécessitaient un traitement préalable.

Ainsi à partir des données brutes du PMSI il était demandé au OMéDIT de calculer l'EMI (Ecart entre dépense et dépense T2A accordées / nb UCD valorisées) et ainsi d'extrapoler les gains / séjours.

Nous avons recueilli les données des 13 régions métropolitaines et les 5 régions ultramarines : Auvergne-Rhône-Alpes, Bourgogne-Franche-Comté, Bretagne, Centre-Val de Loire, Corse, Grand Est, Hauts-de-France, Ile-de-France, Normandie, Nouvelle-Aquitaine, Occitanie, Payse de la Loire et Provence-Alpes-Côte d'Azur, Guadeloupe, Mayotte, Martinique et La réunion.

2.3 RESULTATS DE L'ENQUETE

L'ensemble des données des 18 régions ont été renseignées par les OMéDIT dont 72,2% en intégralité (13).

2.3.1 ÉVOLUTION CONSOMMATIONS ET DEPENSES

En 2019, 103 331 667mg de trastuzumab ont été consommés en France. Ces volumes de consommations sont repartis au niveau du territoire comme exposé dans la Figure 12. Les 2 régions les plus consommatrices sont l'Ile de France et Auvergne Rhône Alpes et les moins consommatrices la Corse et les DOM-TOM.

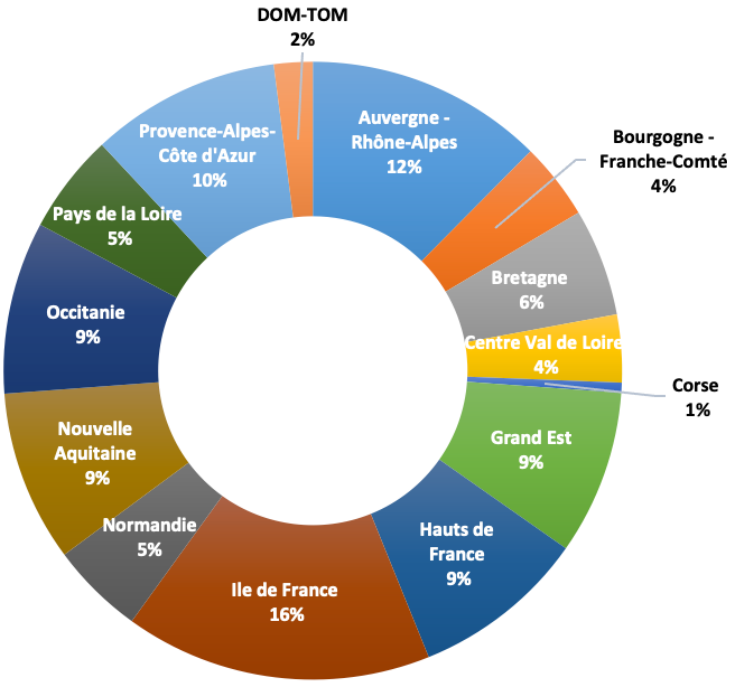

Figure 12 - Part des consommations régionales de trastuzumab en 2019

Au niveau national les dépenses liées au trastuzumab sont estimées à 208 740 862€. Ces dépenses ont diminué de 16% entre 2018 et 2019, soit environ 40 000 000€. Comme illustré dans le Tableau 5, la part de dépenses liées aux biosimilaires est passée de 3% à 30% entre les 2 années, celle liée à l'Herceptin SC a évolué de 59% à 63%, enfin celle de l'Herceptin IV varie de 38% à 7%.

Tableau 5 - Évolution 2018-2019 des dépenses liées au trastuzumab (en €)

Spécialités (toutes présentation)	Dépenses en €		Évolution dépenses (€)	Taux d'évolution
	2018	2019		
Biosimilaires	7 960 103 €	63 729 298 €	55 769 195 €	701%
Princeps IV	94 562 745 €	14 121 606 €	-80 441 139 €	-85%
Princeps SC	145 854 909 €	130 889 958 €	-14 964 951 €	-10%
Total	**248 377 758 €**	**208 740 862 €**	**-39 636 896 €**	**-16%**

On constate également une diminution des dépenses liées à la voie SC. Dans le détail de cette diminution, on observe une progression de la consommation de la voie SC de 10% en mg accompagnée d'une diminution de 5% du prix unitaire au 1er janvier 2019 (prix HT 1304,38€ en 2019 vs 1373,04€ en 2018).

L'année 2019 a vu la consommation globale (en mg) de trastuzumab multipliée par 1,21 par rapport à 2018. Cette augmentation, décrite dans le Tableau 6, a été accompagnée d'une multiplication par 9,6 de la part de trastuzumab biosimilaire et d'une diminution d'un facteur 4,4 de la part d'Herceptin IV.

Tableau 6 - Évolution 2018-2019 volume consommation trastuzumab en mg

Spécialités	2018		2019		Évolution des consommations globales
	Consommation (mg)	Proportion	Consommation (mg)	Proportion	
Biosimilaires	35251012	4%	37349275	36%	960%
Princeps IV	27089971	32%	6104311	6%	-77%
Princeps SC	54635351	64%	59880089	58%	10%
Total	**85250424**	**100%**	**103333674,66**	**100%**	**21%**

2.3.2 UTILISATION DU TRASTUZUMAB

Nous avons relevé l'ensemble des indications déclarées à l'ATIH pour les UCD de trastuzumab consommé en 2019. L'indication la plus déclarée pour l'utilisation du trastuzumab, au niveau national, est la I000163 « Traitement de patients adultes atteints d'un cancer du sein précoce HER2 positif : après chirurgie, chimiothérapie (néo adjuvante ou adjuvante) et radiothérapie (si indiquée) » à 25%. Il faut noter que les déclarations hors AMM représentent aussi une part importante (Figure 13).

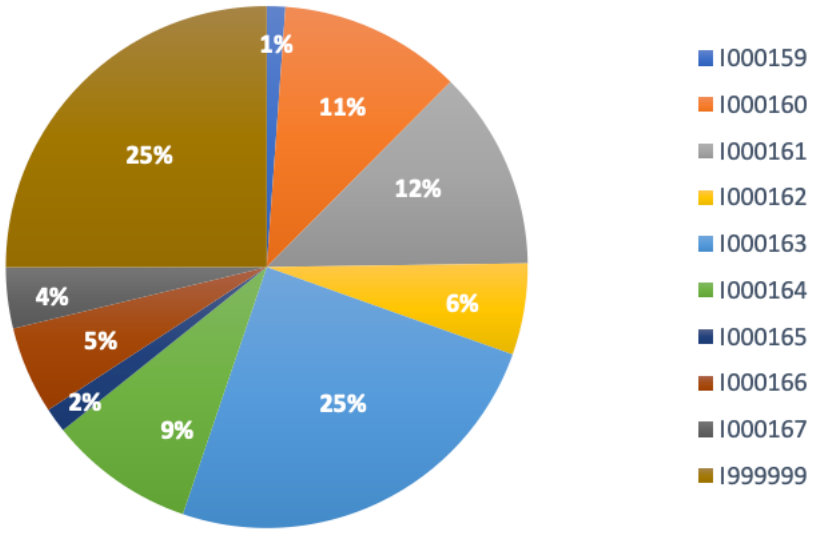

Figure 13 - Ensemble des indications du trastuzumab (toutes formes) déclarées au niveau national

Parmi ces indications, certaines concernent l'utilisation du trastuzumab en monothérapie ou en association avec un chimiothérapie *per os* : I000159, I000162 et I000163. Les indications relevant d'une utilisation en polychimiothérapie sont : I000160, I000161, I000164, I000165, et I000167. L'intitulé des indications I000166 et I999999 ne permet pas de distinguer un mode

d'utilisation (Figure 14). En 2019, la monothérapie représente un tiers des prescriptions de trastuzumab alors que l'association avec la chimiothérapie en représente les 2/3.

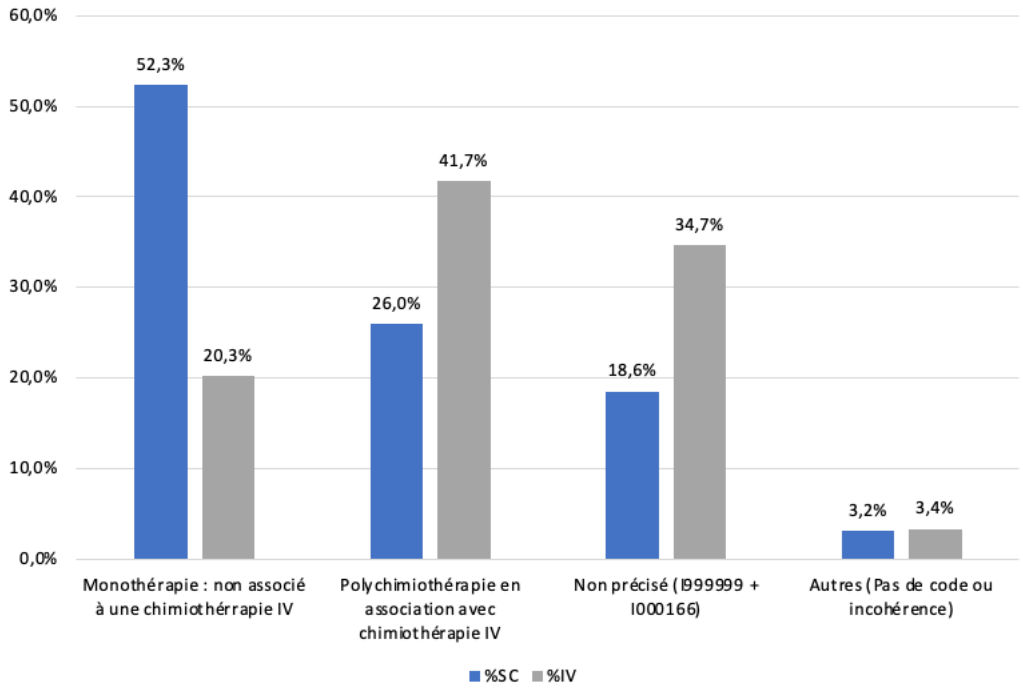

Figure 14 - Répartition des consommations (en mg) de trastuzumab IV, SC selon son utilisation au niveau national

2.3.3 RECOURS AUX MEDICAMENTS BIOLOGIQUES SIMILAIRES DU TRASTUZUMAB

2.3.3.1 TAUX DE PENETRATION DES BIOSIMILAIRES

Le référencement des biosimilaires n'est pas été effectif dès 2018 pour l'ensemble des régions, au sein de 6 régions. En effet, aucun établissement n'a référencé de biosimilaires au cours cette première année de commercialisation. Au cours de l'année 2019, les biosimilaires du trastuzumab n'ont pas été référencés dans trois régions.

La pénétration du trastuzumab biosimilaire en France était donc de 36% en 2019. Au niveau régional, la part de biosimilaire s'étend entre 15% (Corse) et 60% (Pays de la Loire) ainsi nous retrouvons 4 régions à plus de 40% de part de biosimilaire, 8 entre 20 et 40% et 1 à moins de 20% (Figure 15).

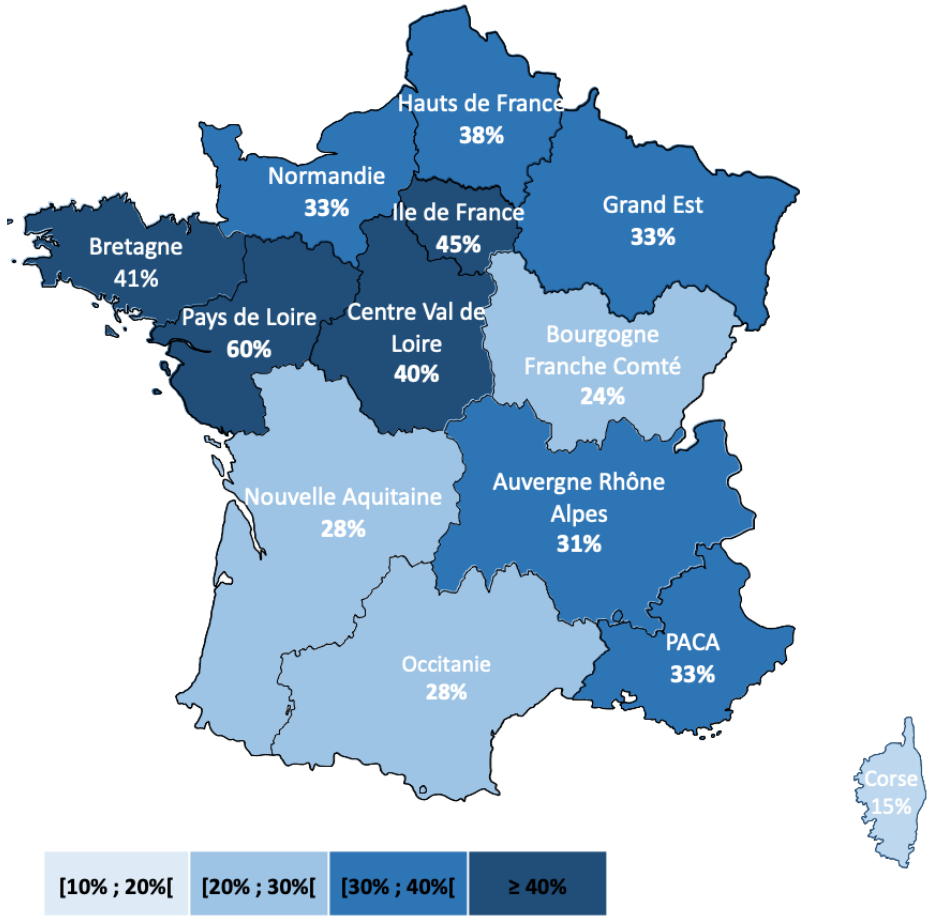

Figure 15 - Carte : Taux de recours aux biosimilaires (%) par région (hors DOM TOM)

Les détails de l'augmentation biosimilaire par biosimilaire est présenté dans le Tableau 7. Nous pouvons noter qu'il n'y a que 3 biosimilaires qui sont principalement utilisés l'Ontruzant, Kanjinti et l'Herzuma.

Tableau 7 - Évolution des volumes consommés (en mg) des biosimilaires du trastuzumab entre 2018-2019

	Consommation 2018 (mg)	**Consommation 2019 (mg)**	**Évolution**
HERZUMA 150MG PERF FL	2490499	8071877	224%
HERZUMA 420MG PERF FL	0	14154995	NR
KANJINTI 150MG PERF FL	96084	1013518	955%
KANJINTI 420MG PERF FL	222689	3275243	1371%
ONTRUZANT 150MG PERF FL	305954	3845941	1157%
ONTRUZANT 420MG PERF FL	409876	6664719	1526%
OGIVRI 150MG PERF FL	0	322980	NR
OGIVRI 420MG PERF FL 1	0	0	0%
TRAZIMERA 150MG PERF FL	0	0	0%
TRAZIMERA 420MG PERF FL	0	0	0%
Biosimilaires IV	**3525102**	**37349275**	**959%**

Entre 2018 et 2019, la quantité de trastuzumab biosimilaire a été multipliée d'un facteur 9,6.

L'évolution du taux de recours aux biosimilaires est très disparate sur l'ensemble du territoire et est confrontée à la concurrence de la forme SC (Figure 17).

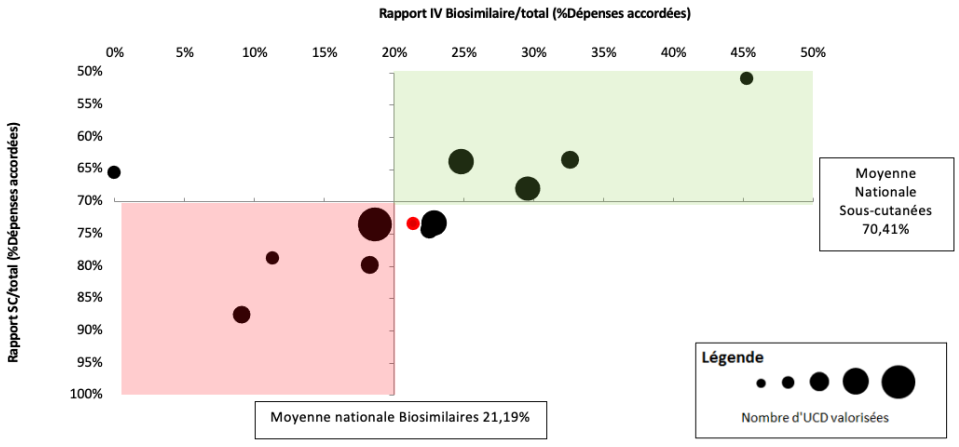

Figure 16 - Graphique national - Situations régionales de l'utilisation des différentes formes de trastuzumab en 2019 selon les dépenses accordées (en €)

2.3.3.2 PERFORMANCE ACHAT

Nous nous sommes intéressés via la différence entre les dépenses déclarées par les établissements et la valorisation accordée par l'AM à la performance achat des régions (Figure 18).

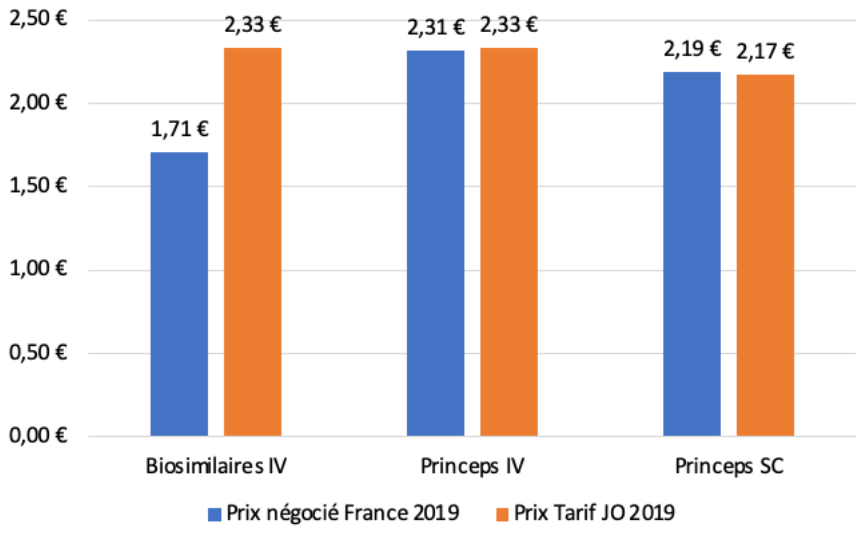

Figure 17 - Comparaison prix moyen en €/mg négocié en France versus TR (JO 2019)

Le prix négocié des différentes spécialités du trastuzumab est au niveau national inférieur au prix tarif. La marge la plus importante concerne les biosimilaires pour lesquels le prix négocié est 0,62€/mg inférieur au prix tarif soit une baisse de plus d'un quart du prix.

Concernant l'Herceptin IV et SC, la performance achat est moindre car la variation entre le prix négocié et le prix tarif est de ± 1%.

En termes de dépenses hospitalières nous observons un gain potentiel lors de l'utilisation des biosimilaires, alors que pour les formes princeps les TR couvrent juste les dépenses.

2.3.4 RECOURS A LA FORME SC DU TRASTUZUMAB

De manière générale en termes de consommation (en mg), on constate que la proportion d'Herceptin SC est 2,58 fois plus importante que les biosimilaires en monothérapie et que le biosimilaire était 1,6 fois plus important que l'Herceptin SC en polychimiothérapie. L'association Herceptin SC – chimiothérapie IV représente près de 27% de la consommation globale de la forme SC (Figure 18).

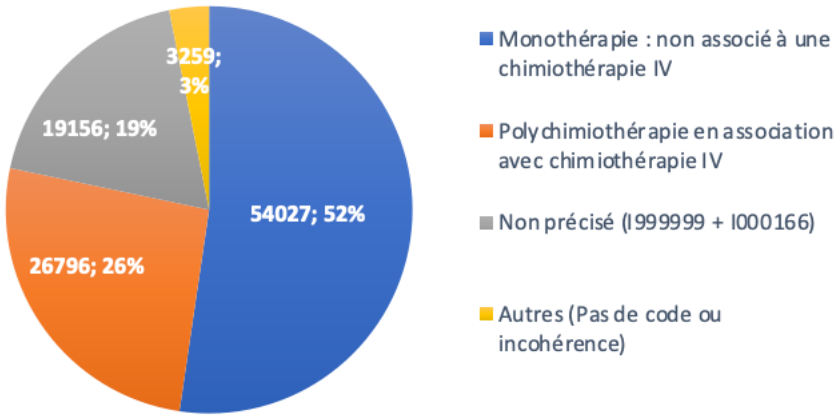

Figure 18 - Utilisation déclarée de l'herceptin SC au niveau nationale

La consommation d'Herceptin SC constitue 53% des séjours valorisés en 2019 au niveau national. Dans les régions, la part de l'Herceptin SC se situe entre 25% et 80%. L'utilisation d'Herceptin SC en association avec une autre chimiothérapie IV représente entre 67% et 13% de la consommation total d'Herceptin SC (Figure 19).

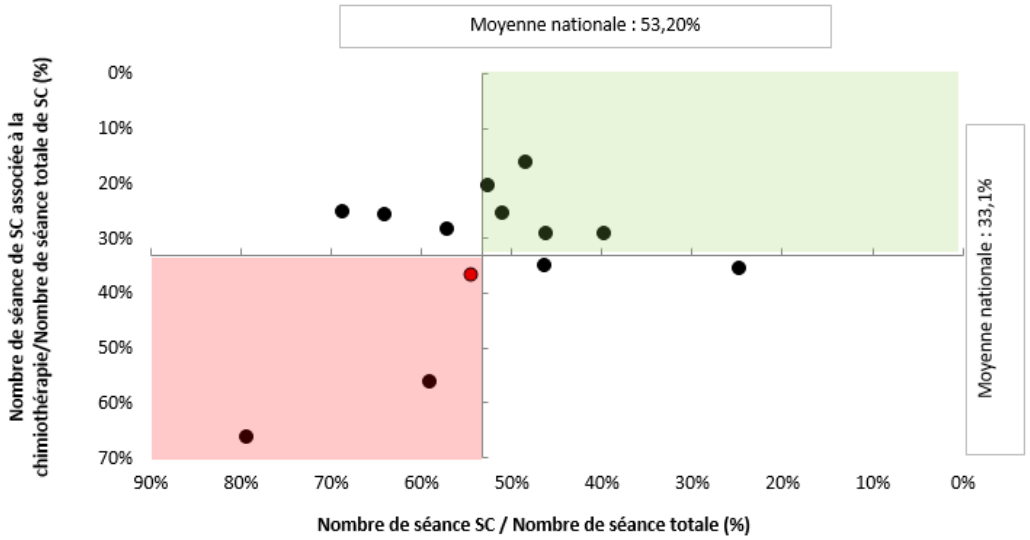

Figure 19 - Graphique national - Situations régionales de l'utilisation de l'Herceptin SC en nombre de séance valorisées en 2019

Comme présenté dans la Figure 20 ci-dessous, on remarque que le trastuzumab SC est utilisé dans toutes les indications en monothérapie ou en polychimiothérapie à l'exception de la I000167. L'utilisation du trastuzumab SC est retrouvée de facon majoritaire dans le cadre d'une séance de chimiothérapie en monothérapie. Mais son utilisation en polychimiothérapie est non négligeable. On peut par exemple noter que dans l'indication I000164, qui est une indication dans laquelle le trastuzumab est utilisé en association de chimiothérapie, la spécialité la plus utilisée dans cette indication est le trastuzumab SC.

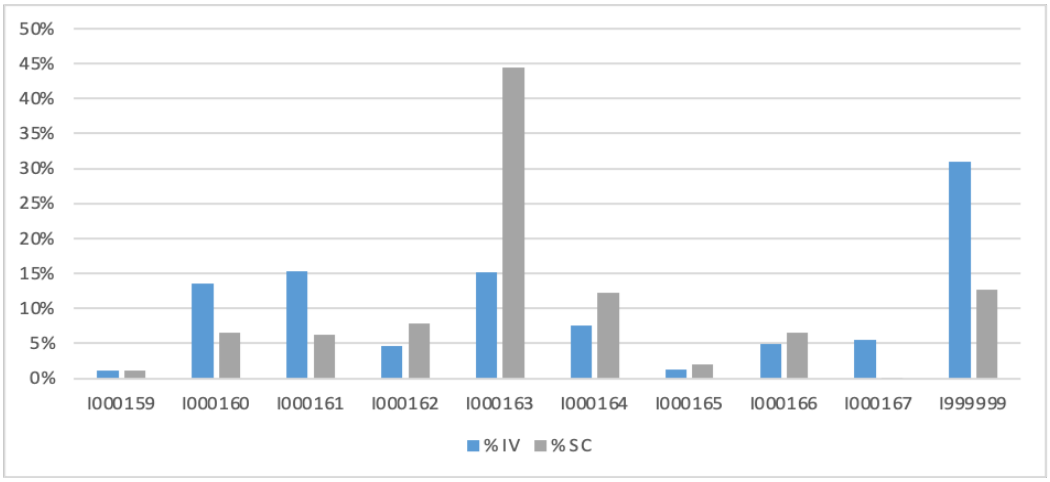

Figure 20 - Répartition selon les indications de l'utilisation du trastuzumab IV et SC

2.3.5 UTILISATION DU TRASTUZUMAB EN NORMANDIE

Nous nous sommes intéressés à l'utilisation du trastuzumab dans la région Normandie. Durant l'année 2019 le volume en mg de trastuzumab consommé dans la région est de 5 057 897mg soit 5% des consommations nationale et aussi 5% des dépenses (Figure 12).

Le taux de pénétration des biosimilaires en Normandie est de 33%, soit 3% de moins que la moyenne nationale. En termes de dépense le rapport biosimilaires/ total est similaire à celui observé au niveau national comme illustré dans le Tableau 8 et dans la figure 20 (point rouge).

Tableau 8 - Positionnement de la Normandie pour l'utilisation du trastuzumab SC et des biosimilaires

Résultat région	Rapport SC/total (% dépenses accordées)	Rapport IV biosimilaires/ total (%dépenses accordées)
Normandie	73%	21%
Nationaux	70%	21%

L'utilisation de la SC en Normandie est supérieure en termes de dépense et de nombre de séance par rapport à la tendance nationale, avec respectivement 73% et 54% contre 70 et 53%. Il est important de noter que le recourt à la SC dans le contexte d'une polychimiothérapie est supérieur de 4% en Normandie par rapport à la moyenne nationale (Tableau 9).

Tableau 9 - Usage du trastuzumab SC – Proportion en nombre de séances et contexte d'utilisation

Résultats	Nb de séance SC/nb séance total (en %)	UCD/séjours associés à chimio IV (en %)
Normandie	54,4%	37,0%
Nationaux	53,2%	33,1%

La performance achat de la Normandie est inférieure à celle observée au niveau national. Le prix négocié des biosimilaires est supérieur de 0,10€/mg, mais reste inférieur de 0,52€/mg par rapport au prix tarif.

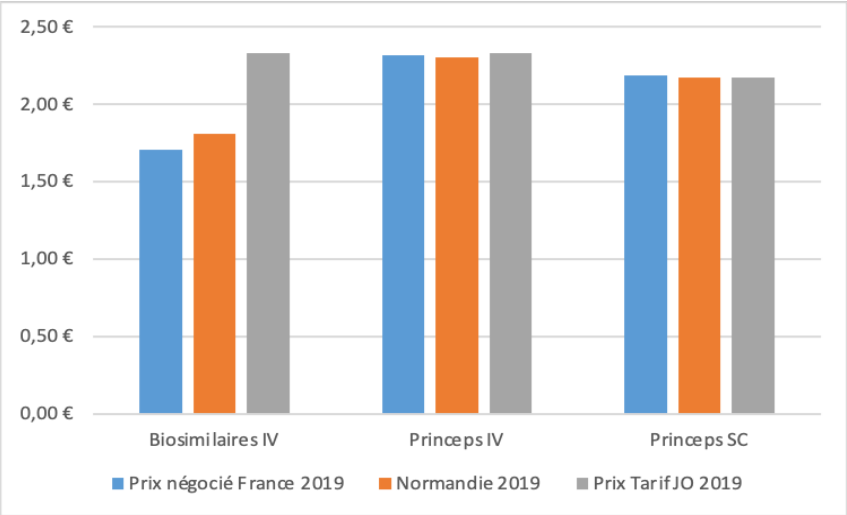

Figure 21 – Comparaison des prix moyens observés au niveau national et en Normandie par rapport au TR en €/mg 2019

2.4 DISCUSSION ET PERSPECTIVES

L'ensemble des résultats précédents semble montrer que l'introduction des biosimilaires permet d'alléger la charge qui pèse sur le système de santé tout en augmentant l'accès aux innovations. En effet on peut constater une diminution des dépenses liées au trastuzumab de 16% entre 2018 et 2019 soit un poids total du trastuzumab sur les dépenses liées aux antinéoplasiques de la LES passant de 12 à 8%. En parallèle, une progression globale du volume de trastuzumab de 21% a été observée. Cette diminution des dépenses peut s'expliquer par la bonne pénétration des biosimilaires. Tout d'abord car ils sont moins onéreux. Ensuite par l'effet prix, lié à l'arrivée des biosimilaires qui a entrainé une baisse de prix du médicament de référence mais aussi de la forme SC de 5 à 10%. Enfin, cette diminution est liée au report des prescriptions de l'Herceptin IV vers les biosimilaires. Notre étude vient donc confirmer les résultats de Hübel *et al (97)* qui soutiennent que les biosimilaires permettent un plus grand accès aux soins tout en limitant les dépenses de santé.

Ainsi, la part des biosimilaires a fortement augmenté entre les 2 années (multipliée par 9 entre 2018 et 2019). Cette bonne progression peut s'expliquer par la pénétration des biosimilaires déjà existants et l'arrivée de nouveaux biosimilaires. L'utilisation des biosimilaires et l'analyse de leur taux de pénétration est un critère contractualisé dans le cadre du CAQES. Ainsi le référencement des biosimilaires est devenu prioritaire pour la plupart des établissements.

Cependant cette pénétration des biosimilaire reste très inégale sur l'ensemble du territoire et une progression est indispensable.

Cette étude semble avoir permis de mettre en exergue le frein principal à la pénétration des biosimilaires : l'Herceptin SC. En effet près d'un tiers de l'utilisation de cette forme est associée à la chimiothérapie IV. Le principal avantage de cette forme est le gain de temps associé à la galénique qui permet d'éviter toutes les contraintes liées à la forme IV. Or lors d'une utilisation en association avce une autre chimiothérapie IV, ces gains deviennent caducs. D'autant plus que le surcoût moyen du princeps par rapport au biosimilaires du trastuzumab au 1er semestre 2019 est de 30%. Il semble donc nécessaire de réserver l'utilisation de la forme SC du trastuzumab dans les situations où une forme prête à l'emploi avec une durée d'administration plus courte est souhaitée.

En ce qui concerne la performance achat, elle est bénéfique pour les établissements de santé et leur permet, grâce aux biosimilaires, de générer des gains supplémentaires. Il est compliqué de discerner une stratégie de référencement : - Biosimilaires uniquement - Médicament de référence + 1 biosimilaire - Médicament de référence + plus BS - Médicament de référence uniquement -, mais l'ensemble des biosimilaires du trastuzumab n'ont pas été référencés au cours de l'année 2019.

Une étude médico-économique visant à évaluer l'impact de l'arrivée du biosimilaires du trastuzumab IV dans un centre « tout SC » (96) a observé une meilleure tolérance patiente de la voie biosimilaires IV, et donc de la voie IV même si la préférence reste elle, en faveur de la SC. Les économies d'un tel transfert sont estimées à 1 190 000 € pour cet établissement. Ces avantages sont contrebalancés par un temps plus long de préparation et d'administration qui impacte l'organisation de l'HDJ et de l'UPC ainsi que les patients.

Dans le cas du trastuzumab il est nécessaire de trouver un juste équilibre. En effet, la formulation SC est celle préférée par les patients et soignants et un gain de temps permet de maitriser l'augmentation du flux de patients à l'hôpital (69). Si ces avantages ne peuvent pas justifier un tel niveau de trastuzumab SC, il est absolument nécessaire de les prendre en compte afin d'optimiser au mieux l'utilisation du trastuzumab et de trouver un équilibre entre temps de séjours et économies réalisées.

La place du trastuzumab SC est, donc, à définir clairement au niveau institutionnel. Aussi, une communication est nécessaire auprès des professionnels de santé et des patients afin de les informer et les sensibiliser sur l'usage de la forme SC et des avantages des biosimilaires IV. L'utilisation des anticorps biosimilaires est un enjeu de santé publique qui permettra de diminuer l'impact de l'augmentation constante de la consommation de trastuzumab (+20% entre 2018 et 2019) et de générer ainsi des économies qui pourront être réinvesties par la suite.

Notre étude comporte certains biais qui ont été identifiés, comme le codage. En effet, le codage des médicaments de la liste en sus est effectif depuis 2018. L'ATIH a publié deux notices afin d'uniformiser la méthodologie de codage au niveau nationale et donc de limiter ce biais.

Enfin cette enquête ne met pas en lumière de réels liens de causalité. En effet notre étude se limite à des données macroscopiques interprétées à l'aide de données de la littérature. Cependant il est possible que certains résultats soient expliqués par des facteurs environnementaux locaux (densité de population, taille de l'HDJ…) non détectables par notre étude. Il sera nécessaire de réaliser cette étude sur l'année 2020 afin de mesurer l'impact de l'arrivée des nouveaux biosimilaires. Cela permettrait d'observer l'évolution de la pénétration des biosimilaires. Suite à cette enquête, de nombreuses régions vont réaliser des formations et des sensibilisations auprès des établissements une mesure de l'évolution jusqu'à l'année 2021 permettrait de mesurer les impacts de telles mesures.

Cette étude s'inscrit dans une thématique très actuelle d'accès à l'innovation. En effet, la promotion du biosimilaire permet de générer des économies pour faciliter l'arrivée de nouvelles innovations tout en permettant à un plus grand nombre de patients de bénéficier de thérapeutique actuelle. Dans ce contexte, une étude médico-économique pour évaluer la meilleure stratégie de prise en charge autour du trastuzumab a été réalisée en partie III.

PARTIE III - ÉTUDE COUT-BENEFICE : INTERET DE L'AUGMENTATION DU TAUX DE RECOURS AUX BIOSIMILAIRES DU TRASTUZUMB PAR L'OPTIMISATION DE LA PRESCRIPTION DE L'HERCEPTIN SC A L'HOPITAL

1. INTRODUCTION

Les progrès réalisés dans la compréhension de la biologie du cancer ont permis la mise au point de traitements innovants et coûteux tels que les thérapies ciblées. Les médicaments biologiques comme le trastuzumab sont devenus un élément incontournable de la prise en charge du cancer. L'utilisation de ces médicaments onéreux se fait principalement dans le cadre des hôpitaux de jour. Aujourd'hui, ces services font face à une double pression : l'augmentation du nombre de patients et les contraintes budgétaires.

De nombreuses études ont montré un meilleure coût-efficacité de l'Herceptin SC par rapport à la forme IV (98,99). L'Herceptin SC bénéficie de la préférence des soignants mais aussi des patients (94,95,100) et son mode d'administration offre un gain de temps non négligeable pour les professionnels de santé et les patients. Or, depuis la mise en perspective des bénéfices liés à ces traitements, le paysage thérapeutique s'est enrichi et la mise sur le marché de biosimilaires du trastuzumab a contribué à une diminution significative du coût de ces thérapeutiques, facilitant ainsi l'accessibilité à ces innovations (101,102). L'utilisation de ces biosimilaires fait désormais l'objet d'une politique d'incitation forte des pouvoirs publics (50,51,103,104).

Une enquête récente menée par les OMéDIT s'est intéressée à l'utilisation du trastuzumab à partir des données du e-PMSI. Cette enquête a révélé que la pénétration des biosimilaires du trastuzumab semblait être freinée par l'implantation depuis 2013 de la forme SC de l'Herceptin. Nous nous sommes demandé alors, si une optimisation de la prescription de

l'Herceptin SC permettrait une meilleure pénétration des biosimilaires et serait coût bénéfique pour les HDJ ?

L'objectif principal de cette démarche est de démontrer que le remplacement de l'Herceptin IV et SC régulièrement associés à une chimiothérapie IV, par une forme biosimilaire IV, permettra une réelle économie pour l'hôpital. L'objectif secondaire, s'intéresse en complément de la polychimiothérapie (objectif primaire) au trastuzumab en monothérapie, où l'Herceptin SC à sa place dans une prise en charge coût/efficace.

Dans un premier temps, nous avons testé l'hypothèse selon laquelle l'Herceptin SC, dans un contexte de polychimiothérapie IV, a moins d'impact sur la durée de séjour des patients en HDJ qu'en monothérapie. Ainsi, dans cette perspective, son remplacement par un biosimilaire permettra un gain supérieur au coût de la perte de productivité. L'hypothèse de l'objectif secondaire est que la prescription de l'Herceptin SC à tous les patients en monothérapie associé à la prescription du biosimilaire en polychimiothérapie IV permettra une stratégie globale dominante par rapport à la situation actuelle.

2. METHODOLOGIE

2.1 POPULATION

La population de notre étude est la population de Normandie traitée par trastuzumab (pour toutes les indicationsde l'AMM) en 2019, à partir d'une enquête de l'OMéDIT sur l'utilisation de trastuzumab en France.

2.2 HORIZON TEMPOREL ET PERSPECTIVE

L'horizon temporel choisi sera de 1 an soit 18 cures à trois semaines d'intervalle, comme le prévoit l'AMM. Le point de vue utilisé sera celui de l'hôpital.

2.3 DONNEES DE SANTE

Les données de santé utilisées pour cette étude sont issues de l'e-PMSI. Un recueil de l'année 2019 a été effectué car la majorité des biosimilaires (Herzuma, Kanjinti et Ontruzant) ont été inscrits sur la liste en sus durant l'été 2018.

2.4 DUREE D'UNE SEANCE DE CHIMIOTHERAPIE EN HDJ

La durée d'une séance de chimiothérapie en HDJ est liée au temps des différents actes, ces temps sont définis et extraits de l'étude de De Cock *et al.* (71). La durée d'une séance de chimiothérapie en monothérapie a été directement extraite de l'étude. Pour l'association à la chimiothérapie IV, le temps de perfusion imputable au trastuzumab IV a été considéré comme identique à celui observé du trastuzumab en monothérapie. Pour le trastuzumab SC nous avons considéré que les temps de pré-perfusion et de post perfusion liée au contexte d'association avec une chimiothérapie IV devaient être ajoutés au temps de fauteuil pour injection SC comme décrit dans la figure 22.

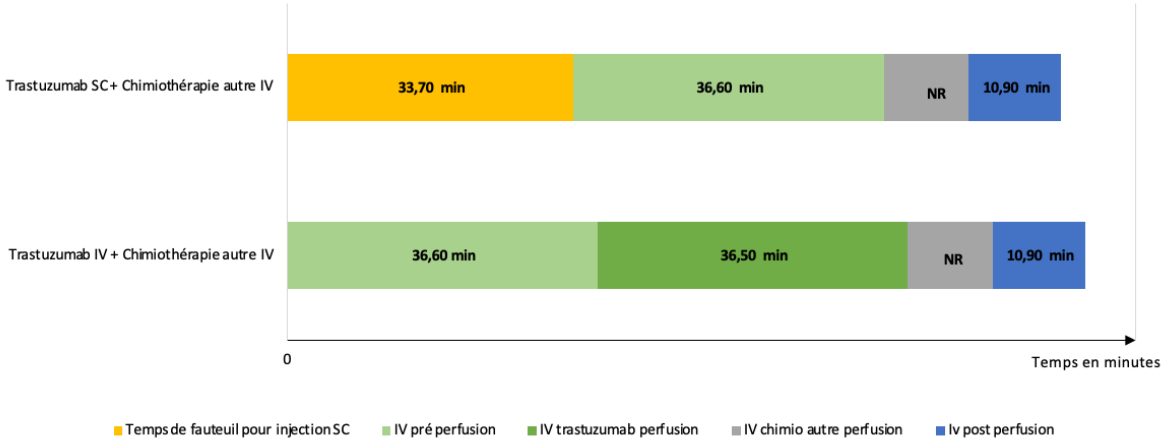

Figure 22 - Durée séance chimiothérapie en HDJ pour les patients traités par trastuzumab en polychimiothérapie

Nous avons calculé le temps global de chaise en multipliant la proportion de patients, le nombre de cycles, le nombre de patients simulés (1000) au temps de chaise correspondant.

2.5 COUTS

2.5.1 COUTS DIRECTS

Les coûts directs pris en compte et leurs sources sont décrits dans le tableau 10.

Tableau 10 - Sources de données utilisées pour l'évaluation des coûts directs

Coûts directs	**Sources**
Séance chimio *au prorata* public/privé	Moyenne pondérée (GHS 9606 et GHM 28Z07Z 2019) au prorata séances public/privé (PMSI)
Consommables (administration et préparation)	Lieutenant *et al*. 2015 (105)
Tarif horaire des professionnels de santé	Lieutenant *et al*. 2015 (105)
Coût du trastuzumab (Herceptin IV SC et biosimilaires) - Prix négocié moyen - TR - EMI	JO - PMSI

Les coûts de séjours ont été évalués en fonction des différentes formes de trastuzumab utilisées en association ou non d'une chimiothérapie, des coûts de consommables liés au choix de la forme choisie (IV ou SC) du trastuzumab et du temps dédié au malade par l'ensemble des professionnels de santé.

La différence des coûts liées aux consommables (105) a été obtenue en retranchant le coût du consommable estimé pour la voie SC au coût du consommable estimé pour la voie IV. Le coût des consommables regroupe le matériel nécessaire à la préparation et à l'injection (seringue aiguille, poche de soluté, *etc*.). Les coûts agrégés des consommables générés par la préparation et l'administration du trastuzumab dans une séance sont extraits de l'étude de Lieutenant *et al.* (105).

Les coûts induits, liés au temps dédié au malade par ces professionnels de santé, ont été calculés en multipliant le temps passé par chaque membre du personnel (Tableau 11) par son coût horaire correspondant. Les informations liées au calcul des coûts induits sont issues de l'étude De Cock *et al.* (71).

Tableau 11 - Temps dédié des professionnels de santé dans la prise en charge d'un patient traité par trastuzumab IV ou SC

Temps « actif » par patient des professionnels de santé (en min)	IV	SC
Médecins	2,51	1,75
Pharmacien	4,02	3,17
Préparateur en pharmacie	6,45	3,87
Infirmier(e)Dimplomé(e) d'Etat	18,83	9,97
Total	**31,81**	**18,745**

Chaque séance a été valorisée en utilisant le tarif correspondant au GHM 28Z07Z « Chimiothérapie pour tumeur en séance » pour l'année 2019. Il est de 383,10€ pour les hôpitaux publics et les établissements de santé privés d'intérêt collectif, de 301,75€ dans le secteur privé à but lucratif. Afin de prendre en compte ces différences tarifaires entre ces deux secteurs, un tarif pondéré de GHM a été calculé en utilisant la répartition des séjours entre les secteurs public et privé d'après les données du PMSI.

Les EMI par séjour de Herceptin IV et SC et des biosimilaires ont été calculés. Ils correspondaient à 50% de la différence entre le prix de responsabilité et la moyenne des prix négociée par les établissements. L'EMI biosimilaire utilisé dans notre étude correspond à la moyenne pondérée des EMI des différents biosimilaires utilisés dans notre établissement.

2.5.2 COUTS INDIRECTS

Les coûts indirects correspondaient aux gains ou aux pertes potentielles de productivité induits par une variation de durée de séance de chimiothérapie. Cette variation permettait sur 18 cycles d'estimer un nombre de séances perdues ou gagnées. Ce nombre de séances (ou séjours) était valorisé à partir du case mix du service (séjour + EMI).

2.6 DESCRIPTION DE LA SITUATION DE DEPART

La situation observée en 2019 relative aux prescriptions du trastuzumab en Normandie est décrite dans la Figure 23.

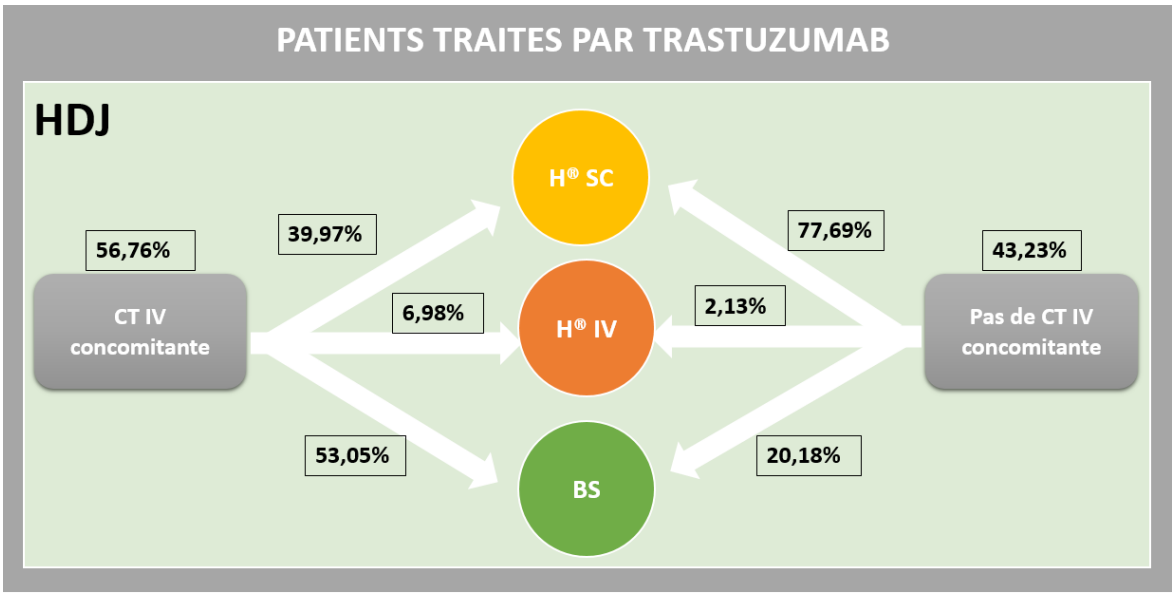

Figure 23 - Répartition de la prescription du trastuzumab en Normandie.

2.7 DESCRIPTION DES SITUATIONS ETUDIEES

A partir de la situation initiale nous allons tester 2 simulations. Lors de la première simulation, dite simulation 1, toutes les prescriptions d'Herceptin SC ou IV concomitantes avec une chimiothérapie IV seront remplacées par un biosimilaire. Lors de la deuxième simulation, dite simulation 2, en plus de la démarche appliquée dans le cadre de la simulation 1, en monothérapie, toutes les formes IV seront remplacées par la forme SC du trastuzumab (Figure 24).

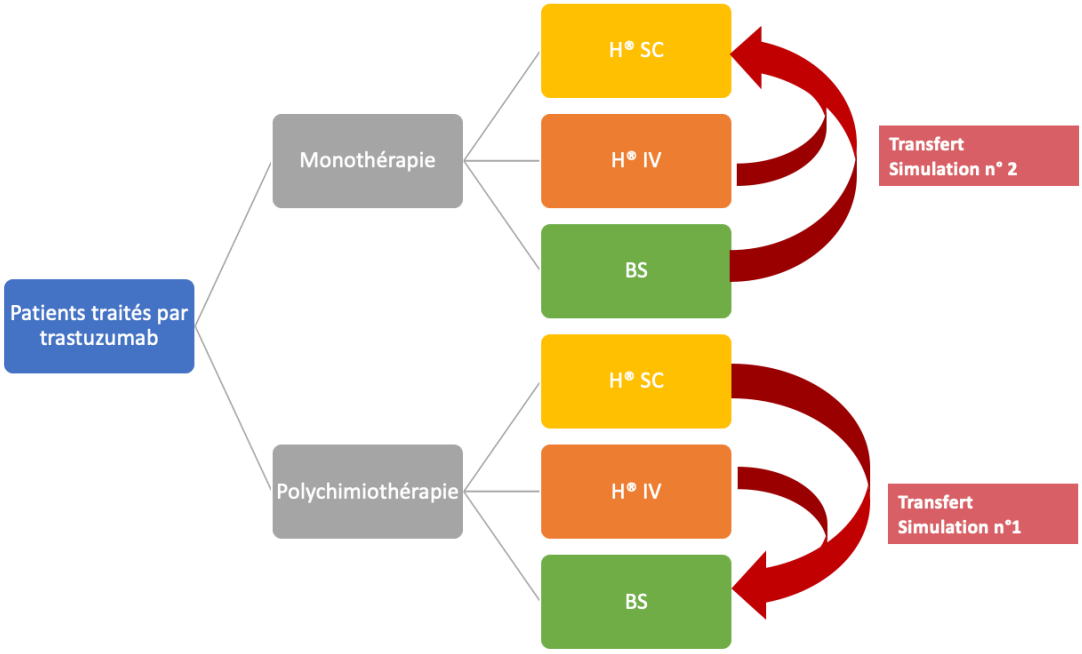

Figure 24 - Prise en charge actuelle des patients traités par trastuzumab et simulations

La situation actuelle ainsi que les simulation 1 et 2 sont résumées dans le tableau 12.

Tableau 12 - Description des situations actuelle, simulation 1 et simulation 2

Situation	Monothérapie			Polychimiothérapie		
	Herceptin IV	Herceptin SC	Biosimilaires IV	Herceptin IV	Herceptin SC	Biosimilaires IV
Actuelle	2%	78%	20%	7%	40%	53%
Simulation 1	2%	78%	20%	0%	0%	100%
Simulation 2	0%	100%	0,0%	0%	0,0%	100%

2.8 ANALYSE DE SENSIBILITE

2.8.1 ANALYSE DETERMINISTE

Pour tester la robustesse de nos résultats, nous avons effectué une analyse déterministe représentée sous la forme d'un diagramme de Tornade pour chacune des simulations. Nous avons fait varier chaque paramètre de ± 20% comme couramment pratiqué dans la littérature (106). Les paramètres ayant subi des variations sont : EMI biosimilaires, EMI Herceptin SC, EMI Herceptin IV, productivité biosimilaire + chimiothérapie / SC en

monothérapie, productivité biosimilaire + chimiothérapie, coût-horaire professionnels de santé, temps professionnels de santé lié à l'administration IV et son temps pour la SC.

2.8.2 ANALYSE DE SCENARIO

Pour chacune des simulations deux analyses de scénarios supplémentaires ont été mises en place pour tester la robustesse de notre modèle :

- Scénario 1 : Évolution des taux de réalisation des simulations 1 et 2 de 20 ; 40 ; 60 et 80 %.
- Scénario 2 : Dans la simulation 2, tous les patients traités par trastuzumab en monothérapie sont transférés (virtuellement) en HAD.

2.8.3 ANALYSE PROBABILISTE

Nous avons complété notre analyse de sensibilité par un bootstrap. Nous avons ainsi procédé à 10 000 échantillonnages par simulation et fait varier les mêmes paramètres que l'analyse déterministe ainsi que le temps de perfusion de l'Herceptin SC dans un contexte de polychimiothérapie. Pour tous les paramètres la variation a été effectuée selon une loi normale.

3. RESULTATS

La proportion d'utilisation du trastuzumab en monothérapie ou en polychimiothérapie à l'heure actuelle est présentée dans la Figure 25.

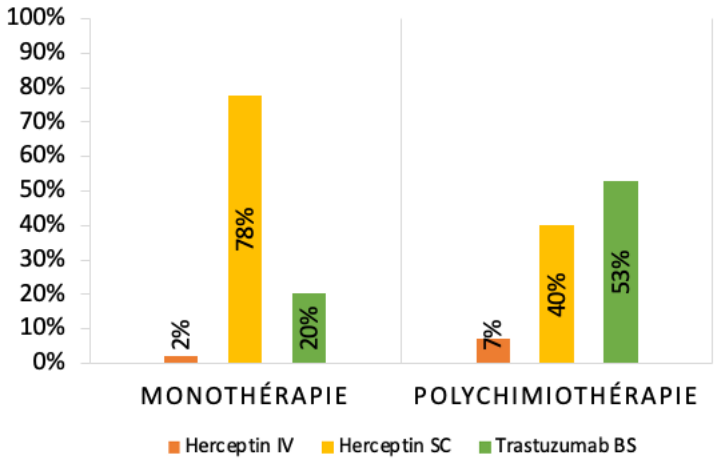

Figure 25 - État des lieux pénétration biosimilaires du trastuzumab en Normandie

Les objectifs de proportion de trastuzumab de la simulation 1 et de la simulation 2 sont présentés respectivement dans la figure 26 (A) et (B).

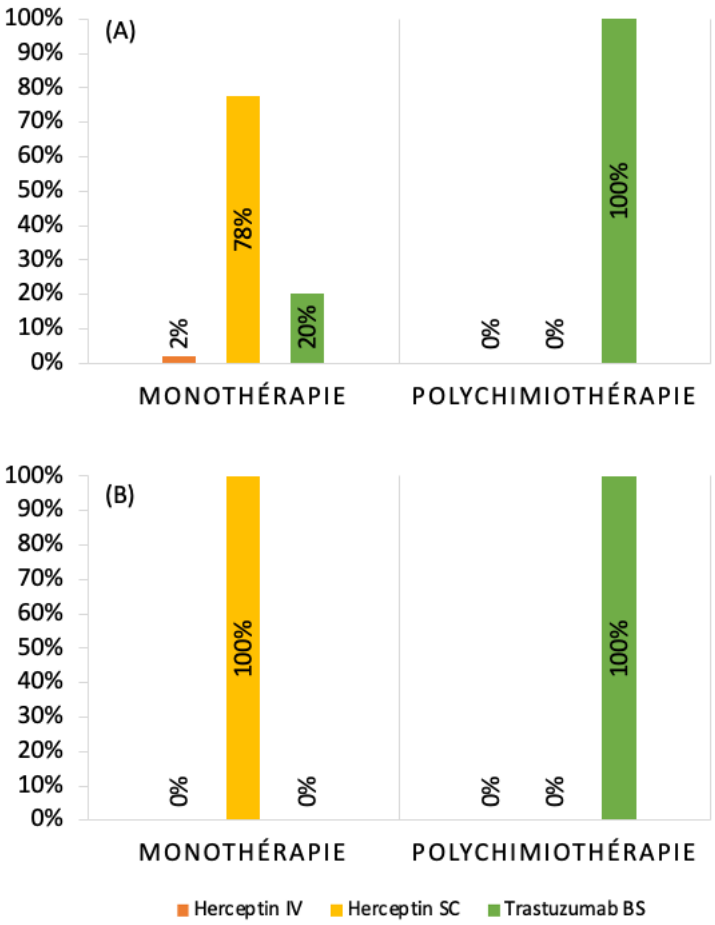

Figure 26 - Objectifs simulation 1 (A) – Objectifs simulation 2 (B)

Dans le cadre d'une séance de polychimiothérapie IV, la simulation 1 a permis de constater que, le choix de remplacer l'Herceptin SC (39%) par un trastuzumab biosimilaires IV (et donc passer d'un taux de pénétration en polychimiothérapie de 54% à 100%) permettait une économie de 874 172€ soit 874€/patient/an. En revanche, ce choix thérapeutique en faveur du biosimilaires IV induirait une augmentation de la durée de séance de chimiothérapie par rapport à la stratégie actuelle de 10 140,84 minutes soit 10,14 minutes/patient/an.

Dans le cadre d'une séance en monothérapie, la simulation 2, les économies réalisées par l'hôpital, seraient de 704 316€ soit 704€/patient/an par rapport à la situation actuelle. Cette seconde simulation permettrait un gain de temps par rapport à la situation actuelle de 67,30 min/patient/an et donc un gain de 77,54 minutes/patient/an par rapport à la simulation précédente.

Aujourd'hui, en Normandie, la part de biosimilaires du trastuzumab est de 39%. Dans la première simulation, qui favorise l'usage du trastuzumab IV en association avec une autre chimiothérapie IV, la part de biosimilaires atteindrait 65% et serait multipliée par 1,7 par rapport à la situation actuelle. Dans la seconde simulation, qui elle favorise l'usage de trastuzumab SC, la part de biosimilaires en atteignant 57% serait multiplié par 1,5 par rapport à la situation actuelle et donc une réduction de 12% en comparaison à la simulation 1.

Lors de l'analyse de sensibilité de la simulation 1, la variation de ± 20% sur la valeur de l'EMI du trastuzumab biosimilaires IV a entrainé une variation de ± 23% sur les bénéfices réalisés par l'hôpital. Les variations de ± 20% sur l'EMI de l'Herceptin SC et de l'Herceptin IV, salaire horaire des professionnels de santé ou au temps dédié qu'ils consacrent à l'ensemble des étapes de la prise en charge du patient et sur la productivité a entrainé des variations de moins de 1% sur les « cost savings ». Le détail de ces variations est présenté dans la figure 27.

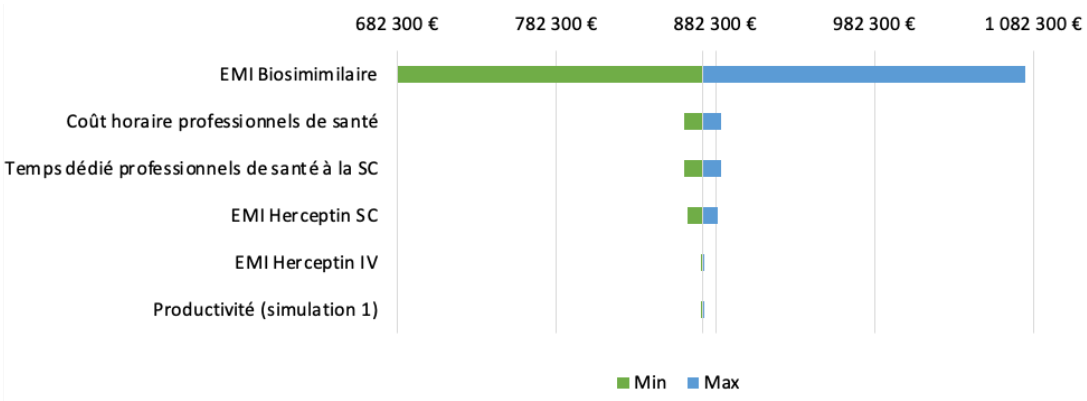

Figure 27 - Diagramme de Tornade : Simulation 1 (polychimiothérapie)

La simulation 2 reprend les résultats de la simulation 1 auxquels ont été associés la conversion du trastuzumab utilisé en monothérapie en SC. Dans cette simulation, les variations des gains potentiels suivent les mêmes tendances que précédemment. La variation de ± 20% sur la valeur de l'EMI du trastuzumab biosimilaires IV a entrainé une variation de ± 19% sur les économies générées par l'hôpital. Les variations de ± 20% sur l'EMI de l'Herceptin SC, salaire horaire des professionnels de santé ou au temps dédié qu'ils consacrent à l'ensemble des

étapes de la prise en charge du patient sur la productivité de la simulation 2 ont entrainé des variations de moins de 4% sur les économies générées du point de vue du payeur. Le détail de ces variations est présenté dans la figure 30.

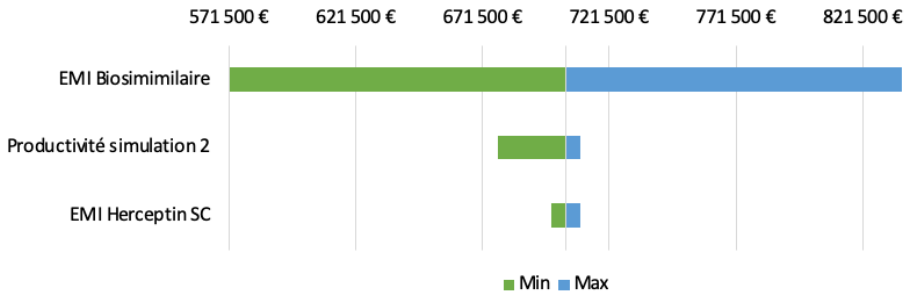

Figure 28 - Diagramme de Tornade : Simulation 2 (polychimiothérapie + monothérapie)

Nous avons réalisé une analyse de plusieurs scénarios afin d'éprouver notre modèle. Dans le premier scénario, la variation des proportions de réalisation des simulations 1 et 2 a montré un rapport bénéfice/temps de séjours en HDJ des patients constant et donc une évolution proportionnelle.

Le deuxième scénario, spécifique à la simulation 2, a montré que l'administration de l'Herceptin SC en HAD permettrait une économie de 232 567,85 minutes de séance de chimiothérapie soit 3,9 heures de chaise/patient/an.

Par rapport à la situation actuelle, le bootstrap (figure 30) a montré une augmentation des bénéfices réalisés par l'hôpital dans 99,9% des ré-échantillonnages pour la simulation 1 et 99,9% dans la simulation 2 et un gain de temps dans 9,7% des cas dans la simulation 1 et dans 90,5% des cas dans la simulation 2. La simulation 1 était dominante dans 9,7% des cas et la simulation 2 l'était dans 90,5% des cas.

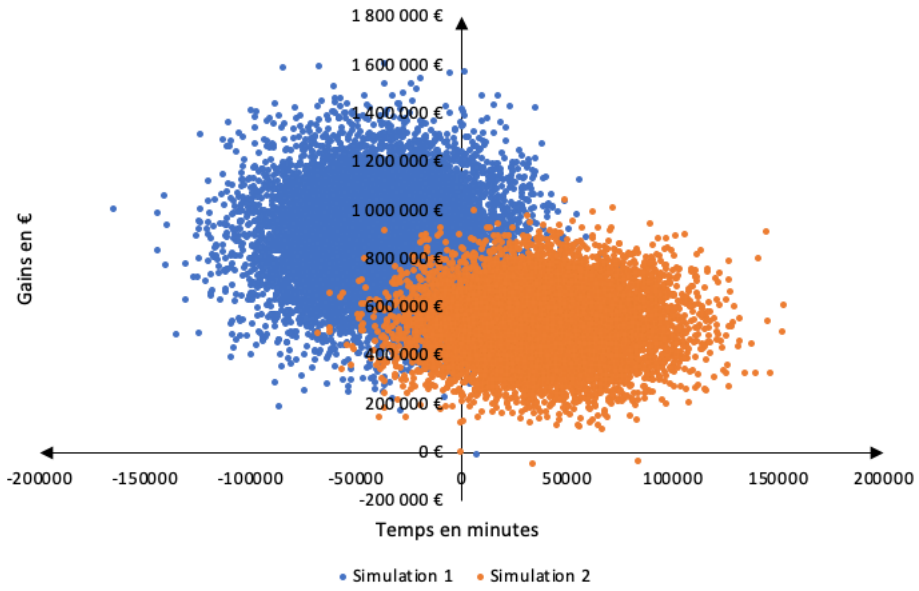

Figure 29 - Bootstrap simulation 1 et 2 par rapport à simulation actuelle (n= 10 000)

4. DISCUSSION

Du point de vue de l'hôpital, il semble que l'application des recommandations favorisant la pénétration des biosimilaires soit coût/efficace. En effet, le remplacement seul de l'Herceptin SC et IV en polychimiothérapie par les biosimilaires est bénéfique du point de vue financier mais pénalisant en termes de temps de séjours du patient en HDJ et, donc de temps soignant. Le fait d'associer à cette première simulation le remplacement de tout le trastuzumab en monothérapie par l'Herceptin SC permettrait à l'établissement d'être dominant par rapport à la situation actuelle et de multiplier par 1,5 la part de biosimilaire.

L'analyse de sensibilité montre une grande stabilité de nos simulations, confortant ainsi la robustesse de nos résultats. Cette stabilité est confirmée par l'analyse de scénarios qui montre, notamment pour le premier scénario, une évolution proportionnelle des bénéfices par rapport au temps de présence des patients quelle que soit la proportion de réalisation de nos simulations. Il est toutefois utile de préciser que les variations de l'EMI des biosimilaires du trastuzumab entrainent des amplitudes non négligeables des bénéfices réalisés par l'hôpital. Ce résultat peut être expliqué par 2 éléments. Tout d'abord, la part de biosimilaires qui augmente : en effet la pénétration des biosimilaires serait de 65% dans la simulation 1 et de 57% dans la simulation 2 (contre 39% aujourd'hui), augmentant ainsi l'influence de son EMI

sur le coût efficacité de la stratégie. Cette hypothèse semble être vérifiée par l'influence plus importante de l'EMI du biosimilaire dans la simulation 1. Le second élément est que l'EMI du biosimilaire est de loin le plus important des EMI du trastuzumab : il est 5,75 fois plus important que celui de l'Herceptin SC et 52 fois plus important que celui l'Herceptin IV. Son poids explique donc l'influence qu'il a sur les coûts et les bénéfices.

L'élément déterminant reste le temps d'injection du trastuzumab SC dans un protocole associé à de la chimiothérapie IV. En se basant sur l'étude De Cock *et al.* (71), nous avons pu estimer que l'écart maximum entre les 2 (IV/IV et SC/IV) pouvait être de 21 minutes. Même avec cet écart maximal en défaveur du biosimilaire, l'interprétation des résultats reste la même, renforçant ainsi leur robustesse. De plus le bootstrap révèle une dispersion relativement peu élevée.

Nos résultats semblent également indiquer que l'utilisation de l'Herceptin SC en polychimiothérapie est non efficiente. En effet, les variations de l'EMI de l'Herceptin SC ont un faible impact sur les bénéfices réalisé par l'hôpital (1 à 4%) et le bootstrap montre que l'utilisation systématique du biosimilaire en polychimiothérapie était plus économique que la situation actuelle dans 99,99% des cas et même dominante dans 9,7% des cas.

Notre étude permet également de compléter les travaux de Touati *et al.* (107) et de Lassale *et al.* (108). En effet ces études ont conclu à une économie de 16 et 20% pour l'assurance maladie avec le choix d'une administration du bortézomib à domicile, associé à une augmentation considérable de la satisfaction patient, et à un maintien de la sécurité et l'efficacité du soin. En ce qui concerne le trastuzumab, ces résultats semblent se retrouver dans l'étude BELIS (109). Toutefois, aucune de ces études n'a été menée du point de vue hospitalier. Notre étude s'inscrit donc dans leur logique économique, en montrant ici qu'une optimisation de la prescription du trastuzumab permettrait une optimisation des dépenses hospitalières et ce même si tous les patients en monothérapie venaient à bénéficier d'une prise en charge à domicile plutôt qu'en hôpital de jour. Notre étude est ainsi la première à pouvoir donner une estimation du temps gagné par un hôpital de jour grâce à l'administration en HAD d'une chimiothérapie SC. Toutefois de nombreux auteurs s'accordent à dire que ce gain de temps est désormais nécessaire pour faire face à l'augmentation constante de la demande pour les HDJ afin de conserver une qualité de soins optimale (91,107,110).

La forme SC du trastuzumab présente l'avantage d'une injection courte, réduisant le temps dédié des professionnels de santé et la durée de séjour du patient en HDJ. Dans la littérature, l'utilisation de cette forme entraine une économie estimée de 126 à 269€ par cycle par rapport à la forme IV (91–93). Au contraire, la simulation 2 de notre étude, montre que l'administration SC était plus coûteuse que l'administration IV (28€ / cycle). Cette différence s'explique par l'apparition des biosimilaires sur le marché, depuis la publication de ces études. En effet on estime que le gain par cycle imputable aux biosimilaires est égal à son EMI soit 231€ dans notre étude. Sans cette économie, notre étude aurait montré une supériorité de la forme SC d'environ 200€ par cycle, ce qui correspond aux résultats de la littérature.

L'étude de Tjalma *et al.* (91) estime que le passage de la forme IV à la forme SC du trastuzumab a permis un gain de temps de 71%. Lors de la seconde simulation, notre économie de temps lors du passage à la SC des formes IV en monothérapie est de 60% ce qui est cohérent avec la littérature. La différence relativement faible entre les 2 résultats réside probablement dans le fait que notre étude est une simulation partielle, à partir d'une situation déjà existante.

Notre étude présente plusieurs points faibles. Tout d'abord nous ne présentons pas l'impact d'un programme d'incitation aux biosimilaires en tant que tel. Ainsi les coûts d'une telle campagne sont négligés. Cependant cette étude permet de mettre en perspective les résultats d'un tel programme et d'estimer les gains potentiels pour les établissements de santé. De plus, le scénario faisant varier le taux de réalisation de remplacement du trastuzumab montre un bénéfice économique constant. Ainsi, lors de la mise en place d'un programme de promotion des biosimilaires du trastuzumab et du bon usage de la SC, les gains de temps et les gains financiers seront visibles dès les premiers changements de prescription, sans seuil préalable à atteindre. L'impact important de l'EMI du trastuzumab biosimilaire, sachant que cette valeur est soumise à la loi du marché, est également un handicap. Concernant ce paramètre, pour que nos simulations ne soient plus coût-efficace, il faudrait que l'EMI du trastuzumab biosimilaire baisse de 73% avec un EMI de l'Herceptin SC constant. Le manque d'élément concret de la comptabilité analytique d'un service d'hospitalisation de jour et le fait que les données de base du e-PMSI soient conditionnées par un codage correct sont également des limites à notre étude.

Au niveau national et européen, de nombreuses études et enquêtes montrent, une réticence de la part de médecins spécialistes à passer des médicaments de références aux biosimilaires (111,112). La France a pris des mesures pour faciliter et inciter à la transition entre le médicament de référence et ses biosimilaires, certaines initiatives sont axées sur la demande, d'autres sur l'éducation, l'organisation (accord entre volume et prix), allant même jusqu'à des incitations financière (113). Le partage des gains générés par les biosimilaires peut aussi être utilisé comme une incitation à prescrire, dispenser ou utiliser les biosimilaires.

CONCLUSION

Ce travail nous a permis de mettre en évidence une pénétration des biosimilaires en progression mais probablement limitée par la présence de la forme SC. Il a également été montré qu'une optimisation des prescriptions de trastuzumab était coût-efficace pour l'hôpital.

Par ailleurs, l'état des lieux national a montré une forte progression de la part des biosimilaires dans les consommations (en mg) d'un facteur 9,6 entre 2018 et 2019. Cette progression a permis une diminution du coût due au trastuzumab de 16% alors que la consommation a augmenté de 21% confirmant ainsi, l'hypothèse selon laquelle, la pénétration des biosimilaires permet d'augmenter le nombre de patient bénéficiant d'un traitement en limitant les coûts. En regardant dans le détail, la pénétration des biosimilaires a été plus importante en polychimiothérapie qu'en monothérapie. Cette disparité se justifie par la présence de l'Herceptin SC.

Les avantages du trastuzumab SC sont indéniables et sont largement démontrés dans la littérature : rapidité d'administration de fabrication, préférence patients et soignants. Les études médico-économiques avant l'apparition des biosimilaires montraient une coût-efficacité largement en faveur de la forme SC malgré un coût unitaire supérieur à la forme IV, notamment grâce au gain de productivité. Ainsi le trastuzumab SC a toute sa place dans la stratégie thérapeutique. Cependant, lors d'une utilisation concomitante avec une autre chimiothérapie IV, l'ensemble de ces avantages ne sont plus d'actualité. De plus, l'arrivée des biosimilaires remet en question les résultats d'efficience de cette forme. C'est dans ce contexte que nous avons mené notre étude médico-économique. Du point de vue de l'assurance maladie une augmentation de la part de biosimilaire est forcément coût-efficace mais les contraintes d'un passage au tout biosimilaire IV aurait des conséquences sur l'organisation des soins à l'hôpital. Nous avons choisi le point de vue de l'hôpital pour déterminer quelle serait la stratégie thérapeutique la plus efficiente pour augmenter la part de biosimilaire tout en pénalisant le moins possible le fonctionnement des HDJ.

Dans ce contexte notre seconde étude montre que du point de vue de l'hôpital, le passage de l'ensemble des trastuzumab SC utilisés en polychimiothérapie vers les biosimilaires IV permet

une économie conséquente (875€/patient/an) pour une perte de temps marginal (10 min/patient/an). Elle tel transfert permettrait d'obtenir un taux de recours aux biosimilaires du trastuzumab de 65%. Si en plus de cette première substitution, l'ensemble du trastuzumab IV utilisé en monothérapie était substitué par l'Herceptin SC, l'économie resterait très intéressante (704€/patient/an) pour une économie de temps intéressante (77 min/patient/an). La seconde hypothèse semble être la plus prometteuse. De plus, la forme SC se prêterait parfaitement à une utilisation en HAD ce qui permettrait à la fois de désengorger les HDJ, de répondre à une autre préférence patient et de gagner en productivité comme en efficience.

Nous pouvons donc conclure que l'accès à l'innovation est une priorité qui demeure onéreuse. La mise sur le marché de biosimilaires permet de diminuer significativement le coût des prises en charge existantes et permet indirectement un maintien voire une amélioration de l'accès à l'innovation. Pour le trastuzumab, la pénétration des biosimilaires progresse mais semble être freinée par la forme SC. Une optimisation de la prescription du trastuzumab serait coût efficace pour les hôpitaux et permettrait une pénétration de biosimilaire entre 57 et 65%. La délocalisation des formes SC en monothérapie vers l'HAD semble également être une piste prometteuse qu'il serait intéressant d'explorer plus en détail. Ce travail nous amène à penser que des campagnes de promotion des biosimilaires sont indispensables et que l'utilisation de nos résultats pourrait permettre d'appuyer la sensibilisation des professionnels de santé.

BIBLIOGRAPHIE

1. Lechat P. Médicaments biosimilaires : enjeux réglementaires et impacts médicoéconomiques. Bull Acad Natl Med. 2020;204(8):877-83.

2. Ministère des Solidarités et de la Santé. Notre ambition pour les industries de santé : 8ème Conseil stratégique des industries de santé (CSIS). 2021. https://solidarites-sante.gouv.fr/actualites/presse/dossiers-de-presse/article/notre-ambition-pour-les-industries-de-sante-8eme-conseil-strategique-des. Consulté le 11 mars 2021.

3. Insee. Dépenses de santé − Tableaux de l'économie française. https://www.insee.fr/fr/statistiques/4277750?sommaire=4318291. Consulté le 11 mars 2021.

4. LEEM. Consommation : répartition et financement. 2020. https://www.leem.org/consommation-repartition-et-financement. Consulté le 11 mars 2021.

5. CESE. Prix et accès aux traitements médicamenteux innovants. 2017. https://www.lecese.fr/sites/default/files/pdf/Avis/2017/2017_04_acces_medicaments_innovants.pdf. Consulté le 11 mars 2021.

6. F.Delattre. L'Institut national du cancer au service de la soutenabilité financière de notre système de santé. 2016. https://www.senat.fr/rap/r15-799/r15-79922.html. Consulté le 11 mars 2021.

7. EvaluatePharma. Worl Preview 2020, Outlook to 2026. 2020. https://www.evaluate.com/thought-leadership/pharma/evaluatepharma-world-preview-2020-outlook-2026. Consulté le 11 mars 2021.

8. LEEM. Bilan économique des Entreprises du Médicament - Edition 2020. 2020. https://www.leem.org/publication/bilan-economique-des-entreprises-du-medicament-edition-2020. Consulté le 18 mars 2021.

9. CEPS. Rapport d'activité 2019 du CEPS. 2020. https://solidarites-sante.gouv.fr/ministere/acteurs/instances-rattachees/article/rapports-d-activite-du-ceps. Consulté le 18 mars 2021.

10. Articles L162-16 à L162-19-1 - Code de santé Publique. - Legifrance. Section 4 : Pharmaciens, entreprises pharmaceutiques. https://www.legifrance.gouv.fr/codes/id/LEGIARTI000042685893/2021-07-01/. Consulté le 18 mars 2021.

11. Haute Autorité de Santé. Le service médical rendu (SMR) et l'amélioration du service médical rendu (ASMR). https://www.has-sante.fr/jcms/r_1506267/fr/le-service-medical-rendu-smr-et-l-amelioration-du-service-medical-rendu-asmr. Consulté le 9 février 2021.

12. Haute Autorité de Santé. Comprendre l'évaluation économique des produits de santé. 2019. https://www.has-sante.fr/jcms/r_1502595/fr/comprendre-l-evaluation-economique-des-produits-de-sante. Consulté le 9 février 2021.

13. Fédération Hospitalière de France. Les produits de santé à l'hôpital. 2015;73. https://www.fhf.fr/Finances-FHF-Data/medicaments-et-dispositifs-medicaux/Rapport-sur-les-produits-de-sante-a-l-hopital. Consulté le 9 février 2021.

14. Article L162-22-7 - Code de la sécurité sociale - Legifrance. https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000019954067/2008-12-19. Consulté le 9 février 2021.

15. Assurance Maladie, Ministère des affaires sociales et de la santé. Nouvelle Gestion de la liste en sus des spécialités pharmaceutiques. https://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/2016257-CAMPAGNE_EVOLUTION_GESTION-BDEF2.pdf. Consulté le 28 janvier 2021.

16. Arrêté du 4 avril 2005 pris en application de l'article L. 162-22-7 - code de la sécurité sociale - Légifrance. 2005. https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000000605714. Consulté le 28 janvier 2021.

17. DGOS. Instrcution N° DGOS/PF2/DGS/PP2/DSS/1C/2016/389 procédure d'inscription et de radiation d'une spécialité pharmaceutique dans une ou plusieurs indications thérapeutiques de la liste mentionnée à l'article L.162-22-7 du code de la sécurité sociale. 2016. http://affairesjuridiques.aphp.fr/textes/instruction-n-dgospf2dgspp2dss1c2016389-du-16-decembre-2016-relative-a-la-procedure-dinscription-et-de-radiation-dune-specialite-pharmaceutique-dans-une-ou-plusieurs-ind/. Consulté le 28 janvier 2021.

18. ATIH. Unités communes de dispensation prises en charge en sus. https://www.atih.sante.fr/unites-communes-de-dispensation-prises-en-charge-en-sus. Consulté le 9 février 2021.

19. Salek S, Lussier Hoskyn S, Johns JR, Allen N, Sehgal C. Factors Influencing Delays in Patient Access to New Medicines in Canada: A Retrospective Study of Reimbursement Processes in Public Drug Plans. Front Pharmacol. 2019; 10: 196.

20. LEEM. Accès au marché. https://www.leem.org/acces-au-marche. Consulté le 9 février 2021.

21. L. 162-16-5 et L. 162-16-6 du code de la sécurité sociale. Avis relatif aux prix de spécialités pharmaceutiques - Légifrance. https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000039403308 Consulté le 19 février 2021.

22. Loi n° 2013-1203 du 23 décembre 2013 de financement de la sécurité sociale pour 2014. Légifrance. 2013. https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000028372809/

Consulté le 19 février 2021.

23. Décret n° 2016-349 du 24 mars 2016 relatif à la procédure et aux conditions d'inscription des spécialités pharmaceutiques sur la liste mentionnée à l'article L. 162-22-7 du code de la sécurité sociale - Légifrance. 2016. https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000032291186. Consulté le 19 février 2021.

24. Ministère des Solidarités et de la Santé. Prise en charge des médicaments à l'hôpital : précisions sur le décret « liste en sus ». 2021. https://solidarites-sante.gouv.fr/archives/archives-presse/archives-breves/article/prise-en-charge-des-medicaments-a-l-hopital-precisions-sur-le-decret-liste-en. Consulté le 22 février 2021.

25. Article L162-30-2 - Code de la sécurité sociale - Légifrance. https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000041398036/. Consulté le 22 février 2021.

26. Décret n°94-568 du 8 juillet 1994 relatif aux autorisations temporaires d'utilisation de certains médicaments à usage humain et modifiant le code de la santé publique (2e partie : Décrets en Conseil d'Etat) - Légifrance - https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000000548364/ Consulté le 22 février 2021.

27. Commission des comptes de la sécurité sociale. Les Comptes de la Sécurité Sociale - Résultats 2016 - Prévisions 2017 et 2018. 2017. https://www.securite-sociale.fr/la-secu-en-detail/comptes-de-la-securite-sociale/rapports-de-la-commission. Consulté le 22 février 2021.

28. DGOS ; DGS. Autorisations temporaires d'utilisation (ATU) [Internet]. 2021 [https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/professionnels-de-sante/autorisation-de-mise-sur-le-marche/article/autorisations-temporaires-d-utilisation-atu. Consulté le 22 février 2021.

29. OMéDIT Bretagne. Codage Liste en sus - Médicaments Anticancéreux - Foire aux questions. 2020. https://www.omeditbretagne.fr/wp-content/uploads/2020/05/FAQ-codage-LES-anticanc%C3%A9reux.pdf. Consulté le 20 janvier 2021.

30. Ministère des Solidarités et de la Santé. Référentiel des indications des spécialités pharmaceutiques inscrites sur la liste en sus. 2021. https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/professionnels-de-sante/autorisation-de-mise-sur-le-marche/la-liste-en-sus/article/referentiel-des-indications-des-specialites-pharmaceutiques-inscrites-sur-la Consulté le 20 janvier 2021.

31. Article L1121-16-1 - Code de la santé publique - Légifrance. https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000038888170/. Consulté le 20 janvier 2021.

32. INSEE. Tableaux de l'Economie Francaise -Edition 2020. 2020. https://www.insee.fr/fr/statistiques/4277775?sommaire=4318291. Consulté le 20 janvier 2021.

33. Vie publique.fr. Définition ONDAM (Objectif national des dépenses d'assurance maladie). https://www.vie-publique.fr/fiches/37919-definition-ondam-objectif-national-des-depenses-dassurance-maladie. Consulté le 20 janvier 2021.

34. Veran DO. L'évolution des modes de financement des établissements de santé - Une nouvelle échelle de valeur. 2017 avr p. 133. https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport__evolution_des_modes_de_financement_des_etablissements_de_sante.pdf. Consulté le 20 janvier 2021.

35. Ministère des solidarités et de la santé. PLFSS 2021 - Annexe 7 ONDAM et Dépenses de Santé. 2020. https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/dossier_de_presse_plfss_2021.pdf. Consulté le 5 janvier 2021.

36. Loi n° 2020-1576 - Légifrance- 2020. https://www.legifrance.gouv.fr/dossierlegislatif/JORFDOLE000042407393/ Consulté le 5 janvier 2021.

37. Ministère des solidarités et de la santé. Projet de loi de financement de la sécurité sociale 2021 - Dossier de Presse. 2020. https://solidarites-sante.gouv.fr/actualites/presse/dossiers-de-presse/article/dossier-de-presse-projet-de-loi-de-financement-de-la-securite-sociale-2021. Consulté le 5 janvier 2021.

38. GEMME. Médicaments biosimilaires ; une soluation durable à des problèmes complexes. 2020. http://www.medicamentsgeneriques.info/enjeux-des-medicaments-biosimilaires. Consulté le 5 janvier 2021.

39. Article L5121-1 - Code de la santé publique - Légifrance. https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000037950971/. Consulté le 5 janvier 2021.

40. Girault D, Trouvin J-H, Blachier-Poisson C, Gary F, Laloye D, Bergmann J-F, et al. Biosimilaires : de la technique au médicoéconomique. Therapies. 2015. 70(1):37-46.

41. Boe J-F, Beck A, Carrie A, Duhau L, Laloux O, Mouzin N, et al. L'analyse des impuretés dans les substances actives d'origine biologique: le cas des anticorps monoclonaux. STP pharma prat. 2014;24(3):203-20.

42. Watier H. Biothérapies, immunothérapies, thérapies ciblées, biomédicaments… - De quoi faut-il parler ? Med Sci (Paris). 2014. 30(5):567-75.

43. Parlement européen et Conseil européen. Directive 2004/27/CE. 136, 32004L0027 2004. http://data.europa.eu/eli/dir/2004/27/oj/eng. Consulté le 8 decembre 2020.

44. Beck M, Michel B, Vigouret M-C, Levêque D, Sordet C, Sibilia J, et al. Les médicaments biosimilaires : quels enjeux pour les professionnels de santé ? Médecine thérapeutique. 2016 ;22(6):354-63.

45. ANSM. Les médicaments biosimilaires. https://www.ansm.sante.fr/Activites/Medicaments-biosimilaires/Les-medicaments-biosimilaires/(offset)/0. Consulté le 8 decembre 2020.

46. Parlement européen et Conseil européen. Règlement (CE) n° 726/2004. OJ L, 32004R0726, 2004. http://data.europa.eu/eli/reg/2004/726/oj/fra. Consulté le 8 decembre 2020.

47. Parlement européen et Conseil européen. Directive 2001/83/CE. 311, 32001L0083, 2001. Disponible sur: http://data.europa.eu/eli/dir/2001/83/oj/fra. Consulté le 8 decembre 2020.

48. EMA, Comission Européenne. Les médicaments biosimilaires dans l'UE - Guide d'information destiné aux professionnels de la santé. 2 oct 2019;40. https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/biosimilars-eu-information-guide-healthcare-professionals_fr.pdf. Consulté le 8 decembre 2020.

49. WHO. Guidelines on evaluation of similar biotherapeutic products (SBPs). 2009. https://www.who.int/biologicals/areas/biological_therapeutics/BIOTHERAPEUTICS_FOR_WEB_22APRIL2010.pdf. Consulté le 8 decembre 2020.

50. Office Parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques. Les médicaments biosimilaires. 2015. https://www.senat.fr/notice-rapport/2014/r14-439-notice.html. Consulté le 16 decembre 2020.

51. ANSM. Etat des leiux sur les médicaments biosimilaires. 2016. https://ansm.sante.fr/qui-sommes-nous/notre-perimetre/les-medicaments/p/medicaments-biosimilaires. Consulté le 16 decembre 2020.

52. Loi n° 2016-1827. 2016 - Légifrance - https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000033680665/. Consulté le 16 decembre 2020.

53. Ministère des Solidarités et de la Santé. La stratégie nationale de santé 2018-2022. 2017. https://solidarites-sante.gouv.fr/systeme-de-sante-et-medico-social/strategie-nationale-de-sante/article/la-strategie-nationale-de-sante-2018-2022. Consulté le 16 decembre 2020.

54. EMA. Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies – non-clinical and clinical issues. 2010 p. 16. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-similar-biological-medicinal-products-containing-monoclonal-antibodies-non-clinical_en.pdf. Consulté le 16 decembre 2020.

55. Loi n° 2017-1836. 2017. https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000036339090. Consulté le 12 mars 2021.

56. Décret n° 2018-125 du 21 février 2018 relatif au cadre d'expérimentations pour l'innovation dans le système de santé prévu à l'article L. 162-31-1 du code de la sécurité sociale. 2018-125 févr 21, 2018. https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000036635859/. Consulté le 12 mars 2021.

57. DGOS. Expérimentation pour l'incitation à la prescription hospitalière de médicaments biologiques similaires délivrés en ville. 2021. https://solidarites-sante.gouv.fr/systeme-de-sante-et-medico-social/parcours-des-patients-et-des-usagers/article-51-lfss-2018-innovations-organisationnelles-pour-la-transformation-du/article/experimentation-pour-l-incitation-a-la-prescription-hospitaliere-de-medicaments. Consulté le 12 mars 2021.

58. Ministère des Solidarités et de la Santé. Circulaire n° SG/2018/106. 2018 - Légifrance - https://www.legifrance.gouv.fr/circulaire/id/43337. Consulté le 12 mars 2021.

59. Loi n° 2015-1702. 2015. https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000031663208/. Consulté le 12 novembre 2020.

60. Article D162-16 - Code de la sécurité sociale - Légifrance - https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000034459834/. Consulté le 12 novembre 2020.

61. Assurance Maladie. Points de repère - Les prescriptions hospitalières de médicaments délivrés en ville 2016 et les évolutions depuis 2004. 2018. https://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/rapports-et-periodiques/points-de-repere/n-49-phmev-en-2016.php. Consulté le 12 novembre 2020.

62. Loi n° 2016-41. 2016. https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000031912641/. Consulté le 12 novembre 2020.

63. DGOS. Le programme PHARE. https://solidarites-sante.gouv.fr/professionnels/gerer-un-etablissement-de-sante-medico-social/performance-des-etablissements-de-sante/phare-11061/article/le-programme-phare. Consulté le 12 novembre 2020.

64. Décret n° 2019-818 - Légifrance - 2019. https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000038873188/ Consulté le 10 janvier 2021.

65. IQVIA. Advancing Biosimilar Sustainability in Europe. 2018. Disponible sur: https://www.iqvia.com/insights/the-iqvia-institute/reports/advancing-biosimilar-sustainability-in-europe. Consulté le 10 janvier 2021.

66. GERS. Nos Analyses. https://www.gie-gers.fr/nos-analyses/. Consulté le 10 janvier 2021.

67. Amundi Asset Management. Les biosimilaires : maintenant une réalité, meme pour les biomédicaments les plus complexes. 2017. https://www.amundi.fr/fr_instit/Common-Content/Instit/Actualites/2017/Les-biosimilaires-sont-maintenant-une-realite-meme-pour-les-biomedicaments-les-plus-complexes. Consulté le 10 janvier 2021.

68. Sénat. Médicaments innovants : consolider le modèle français d'accès précoce. http://www.senat.fr/notice-rapport/2017/r17-569-notice.html. Consulté le 10 janvier 2021.

69. Cercle de réflexion immuno-oncologie. Les défis de l'immunothérapie en oncologie. 2017. https://www.sirius-paris.com/wp-content/uploads/2019/10/Livre-Blanc-les-defis-de-lImmunotherapie-en-Oncologie.pdf. Consulté le 10 janvier 2021.

70. EMA. Herceptin 150mg poudre pour solution à diluer pour perfusion - Résumé des caractéristiques du produit. 2000. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/herceptin-epar-product-information_fr.pdf. Consulté le 10 janvier 2021.

71. De Cock E, Pivot X, Hauser N, Verma S, Kritikou P, Millar D, et al. A time and motion study of subcutaneous versus intravenous trastuzumab in patients with HER2-positive early breast cancer. Cancer Med. 2016 ;5(3):389-97.

72. Lieutenant V. Herceptin® (trastuzumab) par voie sous-cutanée : une mini révolution ? Étude pharmaco-économique. 2015;7.

73. Hudis CA. Trastuzumab -Mechanism of action and use in clinical practice. N Engl J Med. 5 juill 2007;357(1):39-51.

74. Burstein HJ. The distinctive nature of HER2-positive breast cancers. N Engl J Med. 20 oct 2005;353(16):1652-4.

75. OMS. Cancer du sein: prévention et lutte contre la maladie. https://www.who.int/topics/cancer/breastcancer/fr/. Consulté le 30 janvier 2021.

76. Defossez G, Le Guyader-Peyrou S, Uhry Z. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Volume 1 – Tumeurs solides. juin 2019;1:372.

77. INCa. Les cancers en France. 2017. https://www.oncorif.fr/inca-le-rapport-2017-les-cancers-en-france-est-disponible/. Consulté le 30 janvier 2021.

78. Roche. Cancer du sein : Le statut HER2. https://www.roche.fr/fr/patients/info-patients-cancer/diagnostic-cancer/diagnostic-cancer-du-sein/her2.html. Consulté le 30 janvier 2021.

79. Zaanan A, Bouché O, Benhaim L, Buecher B, Chapelle N, Dubreuil O, et al. Gastric cancer: French intergroup clinical practice guidelines for diagnosis, treatments and follow-up (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO). Digestive and Liver Disease. 2018; 50(8):768-79.

80. Bouché O, Penault-Llorca F. HER2 et cancer de l'estomac : une nouvelle cible thérapeutique pour le trastuzumab. Bulletin du Cancer. 2010; 97(12):1429-40.

81. HAS. Comission transparence. Avis de la CT du 28 mars 2001 - Herceptin 150 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion. 2001; https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/ct010629.pdf. Consulté le 14 fevrier 2021.

82. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I, et al. Trastuzumab after Adjuvant Chemotherapy in HER2-Positive Breast Cancer. New England Journal of Medicine. 2005:1659-72.

83. Perez EA, Romond EH, Suman VJ, Jeong J-H, Sledge G, Geyer CE, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: planned joint analysis of overall survival from NSABP B-31 and NCCTG N9831. J Clin Oncol. 20 nov 2014;32(33):3744-52.

84. Perez EA, Romond EH, Suman VJ, Jeong J-H, Davidson NE, Geyer CE, et al. Four-year follow-up of trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: joint analysis of data from NCCTG N9831 and NSABP B-31. J Clin Oncol. 1 sept 2011;29(25):3366-73.

85. Bang Y-J, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. Lancet. 28 août 2010;376(9742):687-97.

86. HAS. Commission de la transparence - Avis du 2 Mars 2016 Trastuzumab - Réevaluation SMR et ASMR. 2016 mars. https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-14877_HERCEPTIN_PIC_REEV_Avis2_CT14877.pdf. Consulté le 14 fevrier 2021.

87. Arrêté du 29 juillet 2016 - Légifrance. https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000032963055

88. Roche. Herceptin de Roche injecté par voie sous-cutanée offre un plus grand confort au patient et réduit les coûts de la prise en charge globale par rapport à une perfusion i.v. standard. 23 mars 2012;5. https://www.roche.com/dam/jcr:f1bb6611-8924-408e-bd36-4ee9c6eb1ae6/en/med-cor-2012-03-23-f.pdf. Consulté le 23 octobre 2020.

89. Commission de la transparence. Herceptin 600mg/5mL, solution injectable. 2014. https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-

13363_HERCEPTIN_PIC_INS_Avis2_CT13363.pdf. Consulté le 23 octobre 2020.

90. Roche. Résumé des Caractéristiques du Produit - Herceptin 600mg/5mL, solution injectable. 2014. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20200930148758/anx_148758_fr.pdf. Consulté le 23 octobre 2020.

91. Tjalma WAA, Van den Mooter T, Mertens T, Bastiaens V, Huizing MT, Papadimitriou K. Subcutaneous trastuzumab (Herceptin) versus intravenous trastuzumab for the treatment of patients with HER2-positive breast cancer: A time, motion and cost assessment study in a lean operating day care oncology unit. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2018;221:46-51.

92. Burcombe R, Chan S, Simcock R, Samanta K, Percival F, Barrett-Lee P. Subcutaneous Trastuzumab (Herceptin®): A UK Time and Motion Study in Comparison with Intravenous Formulation for the Treatment of Patients with HER2-Positive Early Breast Cancer. Advances in Breast Cancer Research. 2013 ;2(4):133-40.

93. Lee S-M, Jung J-H, Suh D, Jung Y-S, Yoo S-L, Kim D-W, et al. Budget Impact of Switching to Biosimilar Trastuzumab (CT-P6) for the Treatment of Breast Cancer and Gastric Cancer in 28 European Countries. BioDrugs. 2019

94. Cebas AL, Cascajares SC, Bravo SP, Puy MD, Goñi G, Monterrubio GG, et al. Subcutaneous versus intravenous administration of trastuzumab: preference of HER2+ breast cancer patients and financial impact of its use. 2017, 22(2):334-339.

95. Pivot X, Spano JP, Espie M, Cottu P, Jouannaud C, Pottier V, et al. Patients' preference of trastuzumab administration (subcutaneous versus intravenous) in HER2-positive metastatic breast cancer: Results of the randomised MetaspHer study. Eur J Cancer. 2017;82:230-6.

96. Cohen R, Houari S, Dubois A, Tendjaoui F, Lotz J-P, Fillon J. Impact de l'arrivée du biosimilaire trastuzumab IV dans un centre «tout sous-cutanée». SFPO Résumé n°326. https://congres.sfpo.com/communications-orales-ou-affichees/abstract/?n=326. Consulté le 23 février 2021.

97. Hübel K, Kron F, Lux MP. Biosimilars in oncology: Effects on economy and therapeutic innovations. European Journal of Cancer. 2020;139:10-9.

98. Valachis A, Sundqvist M, Carlsson L, Li B, Chiesa F, Uhde M, et al. Use of subcutaneous and intravenous trastuzumab: real-world experience from three hospitals in Sweden. Future Oncol. 2019;15(23):2733-41.

99. Olsen J, Jensen KF, Olesen DS, Knoop A. Costs of subcutaneous and intravenous administration of trastuzumab for patients with HER2-positive breast cancer. J Comp Eff Res. 2018;7(5):411-9.

100. Pivot X, Gligorov J, Müller V, Barrett-Lee P, Verma S, Knoop A, et al. Preference for

subcutaneous or intravenous administration of trastuzumab in patients with HER2-positive early breast cancer (PrefHer): an open-label randomised study. Lancet Oncol. 2013;14(10):962-70.

101. QuintilesIMS. The impact of biosimilar competition in Europe. 2017. Disponible sur: https://www.medicinesforeurope.com/wp-content/uploads/2017/05/IMS-Biosimilar-2017_V9.pdf. Consulté le 4 mars 2021.

102. Cornes P. The economic pressures for biosimilar drug use in cancer medicine. Targ Oncol. 2012; 7(1):57-67. https://doi.org/10.1007/s11523-011-0196-3. Consulté le 4 mars 2021.

103. Senat. Les médicaments biosimilaires. https://www.senat.fr/rap/r14-439/r14-439.html. Consulté le 4 mars 2021.

104. HAS. Les médicaments biosimilaires. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2807411/fr/les-medicaments-biosimilaires. Consulté le 4 mars 2021.

105. Lieutenant V, Toulza É, Pommier M, Lortal-Canguilhem B. Is Herceptin® (trastuzumab) by subcutaneous a mini revolution? Pharmaco-economic study. Bull Cancer. 2015;102(3):270-6.

106. Jang M, Simoens S, Kwon T. Budget Impact Analysis of the Introduction of Rituximab and Trastuzumab Intravenous Biosimilars to EU-5 Markets. BioDrugs. 2021;35(1):89-101.

107. Touati M, Lamarsalle L, Moreau S, Vergnenègre F, Lefort S, Brillat C, et al. Cost savings of home bortezomib injection in patients with multiple myeloma treated by a combination care in Outpatient Hospital and Hospital care at Home. Support Care Cancer. 12;24(12):5007-14.

108. Lassalle A, Thomaré P, Fronteau C, Mahé B, Jubé C, Blin N, et al. Home administration of bortezomib in multiple myeloma is cost-effective and is preferred by patients compared with hospital administration: results of a prospective single-center study. Ann Oncol. 2016;27(2):314-8.

109. Denys H, Martinez-Mena CL, Martens MT, D'Hondt RG, Graas M-PL, Evron E, et al. Safety and tolerability of subcutaneous trastuzumab at home administration, results of the phase IIIb open-label BELIS study in HER2-positive early breast cancer. Breast Cancer Res Treat. mai 2020;181(1):97-105.

110. Franken M, Kanters T, Coenen J, de Jong P, Jager A, Groot CU. Hospital-based or home-based administration of oncology drugs? A micro-costing study comparing healthcare and societal costs of hospital-based and home-based subcutaneous administration of trastuzumab. Breast. 2020;52:71-7.

111. Hemmington A, Dalbeth N, Jarrett P, Fraser AG, Broom R, Browett P, et al. Medical

specialists' attitudes to prescribing biosimilars. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2017;26(5):570-7.

112. O'Callaghan J, Bermingham M, Leonard M, Hallinan F, Morris JM, Moore U, et al. Assessing awareness and attitudes of healthcare professionals on the use of biosimilar medicines: A survey of physicians and pharmacists in Ireland. Regul Toxicol Pharmacol. 2017;88:252-61.

113. Godman B, Shrank W, Andersen M, Berg C, Bishop I, Burkhardt T, et al. Comparing policies to enhance prescribing efficiency in Europe through increasing generic utilization: changes seen and global implications. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res. 2010;10(6):707-22.

SERMENT DE GALIEN

Je jure d'honorer ceux qui m'ont instruit 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.

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma Profession.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois méprisé de mes Confrères si je manque à mes engagements.

ARRII Marianne

Améliorer l'accès à l'innovation par la pénétration des biosimilaires : exemple du trastuzumab
Th. D. Pharm., Pharm Rouen, 2021, 112p.

RÉSUMÉ

Face à l'arrivée d'innovations thérapeutiques de plus en plus coûteuses la promotion des biosimilaires est devenue un enjeu de santé publique. Cette stratégie a pour but d'améliorer l'accès à un traitement déjà existant tout en limitant les dépenses de santé, et ainsi libérer des ressources pour financer les nouvelles innovations. Dans ce travail, nous nous sommes intéressés au trastuzumab. L'état des lieux national de son utilisation a révélé que la pénétration du trastuzumab biosimilaire était encourageante (36%) et associée à une diminution significative des dépenses liées au trastuzumab (16%) malgré une consommation en hausse (21%). Nous avons pu également identifier un frein à la progression des biosimilaires du trastuzumab. En effet, l'Herceptin SC est utilisé de façon non pertinente en association avec d'autres chimiothérapies IV (26%). Face à ces constats, une étude médico-économique a été réalisée afin de déterminer la stratégie optimale à adopter afin de favoriser la pénétration des biosimilaires tout en limitant l'impact sur l'organisation des HDJ. Une première simulation a permis de mesurer les conséquences du remplacement de l'Herceptin SC utilisé en polychimiothérapie par un biosimilaire. Les économies générées ont été évaluées à 874€/patient/an associées à augmentation du temps de séjour en HDJ de 10 minutes/patient/an. Dans une seconde simulation, nous avons associé à la première simulation le remplacement en monothérapie du trastuzumab IV par de l'Herceptin SC. Cela a permis de générer une économie de 704€/patient/an associée à une diminution du temps de séjour en HDJ de 78 minutes/patient/an. Ces études ont mis en évidence le cout-efficacité de la valorisation des biosimilaires dans les établissements de santé. D'autres pistes telles que l'administration de l'Herceptin SC en HAD ou les auto-administrations pourraient être explorées.

MOTS CLÉS : Trastuzumab – Biosimilaires – Accès innovation – Pharmaco-économie

JURY

Président du jury : Pr Rémi VARIN, Pharmacien, PU-PH, CHU Rouen Normandie
Directeur de thèse : Dr Doreya MONZAT, Pharmacien, PH, OMéDIT, CHU Rouen Normandie
Membres du jury :
Pr Mikaël DAOUPHARS, Pharmacien, PAU-PH, CLCC Henri Becquerel
Pr Patrick TILLEUL, Pharmacien, PAU-PH, AP-HP Pitié Salpêtrière

DATE DE SOUTENANCE : 15 avril 2021