

# THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenue publiquement le 06 juin 2013  
Par **Mademoiselle Domitille FERNET**  
Née le 04 décembre 1984 à Péronne (80)

---

**Impact des biosimilaires de l'EPO en oncologie sur la réduction des  
dépenses de Santé liées aux PHMEV**  
*(Prescriptions Hospitalières Médicamenteuses Exécutées en Ville)*

---

**Membres du jury :**

**Président :** **Monsieur le Professeur André TARTAR**  
Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques  
Université de Lille 2  
Membre de l'Académie Nationale de Pharmacie

**Assesseur:** **Madame le Professeur Hélène GRAS**  
Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques  
Université de Lille 2

**Membre extérieur :** **Monsieur Harold SMITH**  
Docteur en pharmacie  
Chef de Gamme Oncologie, Laboratoire SANDOZ - Groupe NOVARTIS



## Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX  
☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64  
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>



Université Lille 2  
Droit et Santé

### Université Lille 2 – Droit et Santé

Président :	Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE
Vice- présidents :	Professeur Alain DUROCHER Professeur Régis BORDET Professeur Patrick PELAYO Professeur Frédéric LOBEZ Professeur Monique CAPRON Professeur Salem KACET Madame Stéphanie DAMAREY Monsieur Pierre RAVAUX Monsieur Larbi AIT-HENNANI Monsieur Edouard DANJOU
Directeur Général des Services :	Monsieur Pierre-Marie ROBERT

### Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Doyen :	Professeur Luc DUBREUIL
Vice-Doyen, 1 <sup>er</sup> assesseur :	Professeur Damien CUNY
Assesseurs :	Mme Nadine ROGER Professeur Philippe CHAVATTE
Chef des services administratifs :	Monsieur André GENY

### Liste des Professeurs des Universités :

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BAILLEUL	François	Pharmacognosie
M.	BERTHELOT	Pascal	Chimie Thérapeutique 1
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Chimie Thérapeutique 2
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie Générale

Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie Générale
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mlle	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GESQUIERE	Jean-Claude	Chimie Organique
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
Mme	GRAS	Hélène	Chimie Thérapeutique 3
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie thérapeutique 2
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY – MAILLOLS	Anne Catherine	Droit et déontologie pharmaceutique
Mlle	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire
M	TARTAR	André	Chimie Organique
M.	VACCHER	Claude	Chimie Analytique
<hr/>			
M.	MILLET	Régis	Chimie Thérapeutique (ICPAL)

### Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	BRUNET	Claude	Pharmacologie
Mme	CAPRON	Monique	Immunologie
M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
M.	DUBREUIL	Luc	Bactériologie
M.	DUTHILLEUL	Patrick	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
<hr/>			
M.	DEPREUX	Patrick	Chimie Organique (ICPAL)

### Liste des Maitres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique 2
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie

Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
M.	BEGHYN	Terence	Chimie Thérapeutique 3
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARATO	Pascal	Chimie Thérapeutique 2
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mlle	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mlle	CHARTON	Julie	Chimie Organique
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mlle	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Melle	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
M.	FARCE	Amaury	Chimie Thérapeutique 2
Mlle	FLIPO	Marion	Chimie Organique
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mlle	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique 1
Mlle	LEONHARD	Julie	Droit et déontologie pharmaceutique
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	LORIN-LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
M.	MOUTON	Nicolas	Physique
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NEUT	Christel	Bactériologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie

Melle	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Eric	Droit et déontologie pharmaceutique
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
Mlle	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
Mme	THUILLIER	Pascale	Hématologie
Mme	VANHOUTTE	Geneviève	Biochimie
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique
M.	YOUS	Saïd	Chimie Thérapeutique 1
M.	FURMAN	Christophe	Pharmacobiochimie (ICPAL)
Mme	GOOSSENS	Laurence	Chimie Organique (ICPAL)

### Liste des Maitres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie

### Professeurs Agrégés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	MAYES	Martine	Anglais
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et déontologie pharmaceutique

### Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

### Professeurs Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ABADIE	Eric	Droit et déontologie pharmaceutique

### Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BERTOUX	Elisabeth	Pharmacie Clinique - Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
M.	FIEVET	Pierre	Information Médicale
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	WATRELOS	Michel	Droit et déontologie pharmaceutique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

### AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique



***Faculté des Sciences Pharmaceutiques  
et Biologiques de Lille***

*3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX*

*Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64*

*<http://pharmacie.univ-lille2.fr>*

**L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

# REMERCIEMENTS

Je tiens à exprimer mes remerciements aux membres du jury :

**Monsieur André Tartar,**

Professeur à l'Université de Lille 2, Membre de l'Académie Nationale de Pharmacie,  
Pour l'honneur qu'il me fait de présider ce jury,  
Qu'il trouve ici le témoignage de ma gratitude et de mon respect.

**Madame Hélène Gras,**

Professeur à l'Université de Lille 2

Et **Monsieur Harold Smith,**

Chef de Gamme Oncologie, Laboratoire SANDOZ - Groupe NOVARTIS

Pour l'honneur qu'ils me font en acceptant de participer à ce jury.

Je remercie également :

Mes très chers parents, **Vincent et Véronique Fernet,**

Mes trois frères irremplaçables, **Quentin, Victor (& Perrine) et Adrien Fernet,**

Mes précieuses amies « Docteurs en pharmacie » : **Albane Brunel, Manon d'Hulst, Claire Leclercq, Claire Bougler, et Sandrine Rosey,**

Mes très chères amies, d'un autre univers que celui du médicament : **Elise Comarteau, Inès Sonnevile, Hélène de Bouvet et Elise Terninck,**

Mon collègue **Dorian Sturbois,** virtuose des chiffres,

Et pour finir, **mon cher coloc...**

Je dédie ce travail à **Lucie Vauthier.**

# TABLE DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS .....	8
---------------------	---

TABLE DES MATIÈRES .....	9
--------------------------	---

INTRODUCTION .....	16
--------------------	----

## - PARTIE I -

LE CONCEPT DU BIOSIMILAIRE D'UN BIOMÉDICAMENT .....	18
---	----

<b>I. Qu'est-ce qu'un biomédicament ? .....</b>	<b>18</b>
---	-----------

A. Définition .....	18
B. Produit issu du génie génétique .....	19
C. Complexités des produits biologiques.....	20
a. Complexité de la structure moléculaire .....	20
i. Notion de structures primaire, secondaire, tertiaire et quaternaire .....	21
ii. Modifications post-traductionnelles et glycosylation .....	23
iii. Variabilité et hétérogénéité .....	24
b. Complexité de la caractérisation analytique .....	24
c. Complexité de la production .....	25
D. Procédé de fabrication d'un biomédicament.....	26
a. Mise au point du système d'expression : du code génétique à la protéine .....	26
b. Etape 1 : Isolement de l'ADN humain du gène codant pour la protéine souhaitée	26
c. Etape 2 : Clonage dans un vecteur ADN (plasmide) et transfert dans la cellule	
hôte .....	26
d. Etape 3 : Création d'une culture cellulaire à partir d'une banque de cellules .....	27
e. Etape 4 : Production de la substance active.....	27

f.	Etape 5 : Extraction et purification de la protéine synthétisée .....	27
g.	Etape 6 : Mise en forme pharmaceutique .....	28
E.	Immunogénicité des biomédicaments .....	29
a.	Définition de l'immunogénicité.....	29
b.	Principaux facteurs immunogènes .....	30
F.	Marché des biomédicaments .....	31
a.	Classification pharmacologique .....	31
b.	Classification par aires thérapeutiques .....	32
c.	Evolution de la commercialisation de biomédicaments en France.....	33
d.	Echéances brevetaires des biomédicaments en Europe .....	33

## **II. Qu'est-ce qu'un biosimilaire ?.....35**

A.	Contexte .....	35
B.	Définition d'un médicament biosimilaire.....	36
C.	Principe de comparabilité .....	36
D.	Enregistrement des produits biosimilaires.....	37
a.	Historique et recommandations de l'EMA.....	37
b.	Exigences de développement de l'EMA .....	39
c.	Procédure d'enregistrement .....	42
E.	Rationnel des biosimilaires.....	43
F.	Interchangeabilité et substitution des biosimilaires .....	45
a.	Médicament biosimilaire et interchangeabilité .....	45
a.	Médicament biosimilaire et droit de substitution .....	46
G.	Fixation des prix des biosimilaires.....	47
H.	Biosimilaires en France et en Europe .....	47
a.	En France .....	47
b.	En Europe .....	48

## **- PARTIE II -**

### **EPO EN ONCOLOGIE ..... 49**

#### **I. Rappels sur l'érythropoïèse .....49**

A.	Focus sur l'érythropoïétine.....	49
B.	Une longue histoire .....	50
C.	Le rôle de l'EPO dans l'érythropoïèse.....	51

<b>II. Anémie en oncologie .....</b>	<b>53</b>
A. Généralités .....	53
a. Définition de l'anémie et classification en fonction de son intensité .....	53
b. Données épidémiologiques .....	54
i. Etude ECAS (European Cancer Anaemia Survey) .....	54
ii. Etude F-ACT (French Anemia Cancer Treatment study).....	55
c. Etiologies des anémies chez les patients atteints de cancer .....	57
d. Symptômes de l'anémie .....	58
e. Facteurs de risque associés à l'anémie.....	58
f. Impact de l'anémie sur la qualité de vie.....	60
i. Corrélation entre taux d'Hb et Qualité de vie .....	60
ii. Impact de l'anémie sur la Qualité de Vie .....	61
g. Impact de l'anémie sur le pronostic vital .....	62
B. Prise en charge de l'anémie chez les patients atteints de cancer .....	63
a. Historique .....	63
b. Transfusion sanguine .....	64
c. L'érythropoïétine (EPO) .....	64
d. Supplémentation en Fer .....	67
e. Synthèse .....	69
C. Recommandations pour l'utilisation des EPO .....	69
a. Recommandations 2007 : EORTC .....	69
b. Recommandations 2010 : ASCO-ASH .....	71
c. Synthèse .....	71
D. Conclusion .....	72
<b>III. Marché des EPO en oncologie.....</b>	<b>73</b>
A. EPO « princeps » demi-vies courtes .....	73
a. Époétine alpha (Eprex®) .....	73
b. Epoétine bêta (NeoRecormon®).....	74
B. EPO « princeps » demi-vie longue.....	74
a. Darbépoétine alpha (Aranesp®) .....	74
C. EPO « biosimilaires » demi-vies courtes.....	75
a. Époétine alpha (Binocrit®).....	75
b. Epoétine zêta (Retacrit®) .....	76
D. Cas particulier de l'Epoétine thêta (Eporatio®) .....	77
E. Synthèse .....	77
F. Spécificités des EPO.....	78

a.	Prescription initiale hospitalière .....	78
b.	Médicament d'exception .....	78
c.	Prix des EPO .....	78
d.	Remboursement des EPO .....	80
e.	Circuit de distribution des EPO .....	80
i.	Hôpital .....	80
ii.	Ville .....	80
G.	Caractéristiques du marché des EPO en oncologie .....	81
a.	Marché des EPO en unités .....	81
i.	Marché total .....	81
ii.	Marché ville .....	82
iii.	Marché hôpital .....	82
b.	Marché des EPO en chiffre d'affaire .....	82

### **- PARTIE III -**

## **RÉGULATION DES PRESCRIPTIONS HOSPITALIÈRES MÉDICAMENTEUSES EXÉCUTÉES EN VILLE (PHMEV) ..... 84**

### **I. Projet de Loi de Financement de la Sécurité Sociale 2013 .....85**

A.	Présentation générale .....	85
B.	Objectif National de Dépense de l'Assurance Maladie (ONDAM) .....	87
C.	Mesures d'économie 2013 sur les soins hospitaliers .....	88
D.	Mesures d'économie 2013 sur les soins de ville .....	89

### **II. Régulation des prescriptions hospitalières médicamenteuses exécutées en ville (PHMEV) .....91**

A.	Contexte .....	91
a.	Contractualisation avec les établissements (Accords-Cadres) en 2006 .....	91
b.	La Tarification à l'activité (T2A) en 2007 .....	92
c.	Les Contrat d'Amélioration des Pratiques Individuelles (CAPI) en 2009 .....	93
B.	Dépenses de santé liées aux médicaments remboursés en ville .....	94
C.	Les prescriptions hospitalières médicamenteuses exécutées en ville (PHMEV) .....	95
a.	Définition des PHMEV .....	95
b.	Evolution des dépenses liées aux PHMEV .....	96
c.	Part des PHMEV dans les dépenses de médicament de ville .....	97

D.	Mise en place d'un système de régulation des PHMEV : Article L 162-30-2 du Code de la Sécurité Sociale.....	99
a.	Article 47 de la LFSS 2010 .....	99
b.	Mise en place par les ARS.....	100
i.	Loi HPST : Création des ARS.....	100
ii.	Rôle des ARS dans la régulation des PHMEV .....	100
c.	Contrat d'Amélioration de la Qualité et de l'Organisation des Soins (CAQOS) ..	102
d.	Article 72 de la LFSS 2011.....	103
e.	LFSS 2012.....	103
f.	Article 46 du Projet de LFSS (PLFSS) 2013 .....	104
g.	Article 58 de la LFSS 2013.....	105
h.	Synthèse .....	105
i.	Objectifs d'évolution du taux de PHMVE depuis 2010.....	105
ii.	Mécanisme de la régulation des PHMEV .....	107
E.	Bilans .....	107
a.	Bilan 2010 versus 2009.....	107
b.	Bilan 2011 versus 2010.....	108
F.	ARS du Nord - Pas de Calais.....	110
a.	Organisation de l'ARS Nord - Pas de Calais .....	110
b.	Démographie de la région Nord - Pas de Calais .....	111
c.	Dépenses liées aux PHMEV (hors rétrocession) dans Nord - Pas de Calais.....	111
d.	Part des PHMEV dans les dépenses de soins de ville du Nord - Pas de Calais...	112
e.	Analyse des médicaments prescrits (hors rétrocession) par classes thérapeutiques .....	114
f.	Analyse des forts prescripteurs de PHMEV .....	114
g.	Evaluation des actions.....	115

## **- PARTIE IV -**

### **BIOSIMILAIRES DE L'EPO ET ECONOMIES DE SANTÉ..... 116**

#### **I. Considérations économiques.....116**

A.	Les biosimilaires de l'EPO .....	117
a.	Une faible pénétration en ville.....	117
b.	De fortes disparités d'utilisation des biosimilaires entre les régions.....	117
c.	Cas de la Région Nord-Pas de Calais.....	118
B.	Génération d'économies de santé en ville grâce aux biosimilaires de l'EPO : Simulations.....	118

a.	Simulations d'économies à l'échelle nationale.....	118
b.	Simulations d'économies à l'échelle du département Nord Pas de Calais.....	118
C.	Promotion des biosimilaires en France .....	119
a.	Promotion des biosimilaires auprès des professionnels de Santé .....	119
b.	Prix des EPO : critère d'importance pour les médecins ? .....	119

## **II. Extrapolation de l'article 47 : vers la substitution des biosimilaires ? .121**

A.	Création d'un répertoire des biosimilaires ? .....	121
a.	Biosimilaires et droit de substitution .....	121
b.	Proposition d'amendement à la LFSS 2013 .....	122
c.	Point de vue des pharmaciens d'officine.....	123
B.	Obligation de prescription en Dénomination Commune Internationale ? .....	124
a.	Loi de renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé.....	124
b.	Cas particulier des biomédicaments .....	124
C.	Généralisation des Logiciels d'Aide à la Prescription ?.....	125
a.	Loi de renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé.....	125
b.	Définition d'un LAP.....	125
c.	Certification des LAP .....	125
d.	Objectifs de la certification des LAP .....	126
e.	LAP et prescription en DCI.....	126
f.	Cas particulier des biomédicaments .....	126
D.	Conséquences pour les patients.....	127
a.	Sécurité des patients et suivi de pharmacovigilance .....	127
b.	Suivi des plan de gestion des risques .....	127
c.	Question de traçabilité .....	127

## **CONCLUSION..... 129**

## **BIBLIOGRAPHIE ..... 131**

## **LISTE DES ABREVIATIONS..... 140**

**TABLE DES ILLUSTRATIONS..... 143**

**ANNEXES..... 147**

**ANNEXES CONFIDENTIELLES ..... 157**

# INTRODUCTION

En 2013, le taux de croissance de l'Objectif National de Dépense de l'Assurance Maladie (ONDAM) est porté à 2,7%, permettant d'allouer 4,6 milliards d'euros supplémentaires à la santé par rapport à 2012. Cette progression des besoins de soins résulte notamment d'un meilleur accès des patients à l'innovation mais également d'un nombre en constante augmentation de patients soignés pour des pathologies lourdes ou chroniques.

Malheureusement, cette amplification des besoins de soins s'opère dans un contexte de profond déficit de la Sécurité Sociale. Le déficit du régime général de la Sécurité Sociale a, en effet, atteint un niveau de 17,4 milliards d'euros en 2011.

C'est pourquoi, un Projet de Loi de Financement de la Sécurité Sociale (PLFSS) propose, chaque année, de nouvelles directives visant à redresser les comptes de la Sécurité Sociale. Les politiques menées en matière de baisses de prix, de remboursements, de développement des génériques et de maîtrise médicalisée en ville ont d'ailleurs conduit à un très net ralentissement de la croissance des dépenses de médicaments remboursés en ville.

Mais avec près de 18 milliards d'euros en 2011, les remboursements de médicaments représentent toujours le premier poste de dépense des soins de ville.

Une analyse a montré que près d'un quart de ces dépenses étaient imputables aux Prescriptions Hospitalières Médicamenteuses Exécutées en Ville (PHMEV).

Ces prescriptions, initiées par des médecins hospitaliers pour les malades non hospitalisés, sont délivrées par les pharmacies d'officine (ou par les pharmacies à usage intérieur) et impactent directement le budget de soins de ville de l'assurance maladie, bien que leur initiation dépende des Hôpitaux.

Fort de ce constat, Madame Roselyne Bachelot-Narquin, Ministre de la Santé et des Sports de 2007 à 2010, a instauré, à travers la Loi de Financement de la Sécurité Sociale de 2010, le principe de régulation des dépenses liées aux PHMEV, dans le but de limiter le déficit de la Sécurité Sociale.

Par ailleurs, il est à noter que près de 60% des PHMEV concernent des médicaments de spécialités : traitement des cancers, du VIH et des hépatites, de la polyarthrite rhumatoïde, immunosuppresseurs et érythropoïétines (EPO).

C'est pourquoi j'ai choisi, pour illustrer ce travail, de me concentrer sur une des classes de médicament précédemment citées, les érythropoïétines (EPO), utilisées dans le traitement de l'anémie chez les patients atteints de cancer.

Les érythropoïétines sont des médicaments onéreux, de prescriptions initiales hospitalières, et délivrées à 90% en officine. Cette classe thérapeutique, prescrite à l'hôpital et délivrée en

ville, impacte le budget de soin de ville et fait partie intégrante de la définition des PHMEV explicitées ci-dessus.

De plus, la classe thérapeutique des EPO a récemment subi l'avènement des biosimilaires, les brevets de certaines EPO étant arrivés à expiration en Europe. Les biosimilaires, calqués sur le principe des génériques, ont ainsi timidement pénétré le marché des EPO. Ce nouveau concept de médicament offre une alternative thérapeutique économiquement intéressante aux médecins hospitaliers et par conséquent, à l'Assurance Maladie.

Les biosimilaires permettront-ils de converger vers les objectifs de régulation des dépenses liées aux PHMEV et de réduction du déficit de la Sécurité Sociale ?

Quel est le poids des économies réalisables grâce aux biosimilaires de l'EPO en oncologie ?

La **PREMIERE PARTIE** de ce travail exposera les spécificités, le procédé de fabrication ainsi que le cadre réglementaire des biomédicaments et biosimilaires.

La **DEUXIEME PARTIE** de cet exposé fera le point sur l'utilisation et le marché des érythropoïétines (EPO) utilisées dans le traitement de l'anémie chimio-induite, en oncologie.

La **TROISIEME PARTIE** sera consacrée à la présentation du système mis en place pour réguler les dépenses liées aux Prescriptions Hospitalières Médicamenteuses Exécutées en Ville (PHMEV).

La **QUATRIEME PARTIE** de ce travail tentera de chiffrer, au niveau national et au niveau de la région Nord-Pas de Calais les montants d'économie réalisables grâce à l'utilisation des biosimilaires de l'EPO en oncologie.

---

# - PARTIE I -

## LE CONCEPT DU BIOSIMILAIRE D'UN BIOMÉDICAMENT

---

### I. Qu'est-ce qu'un biomédicament ?

#### A. Définition

Les biomédicaments appartiennent à une catégorie plus large de médicaments : les médicaments biologiques. Ces derniers sont définis par une directive européenne<sup>1</sup> : « Un médicament biologique est un médicament dont la substance active est une substance biologique. Une substance biologique est une substance qui est produite à partir d'une source biologique, ou en est extraite, et dont la caractérisation et la détermination de la qualité nécessite une combinaison d'essais physico-chimico-biologiques, mais aussi la connaissance de son procédé de fabrication et de son contrôle ».

Sont appelés médicaments biologiques :

- les médicaments immunologiques et les médicaments dérivés du sang et du plasma humain,
- les substances extraites de fluides ou de tissus humains ou animaux,
- les produits de thérapie innovante,
- les médicaments de biotechnologie.

Le statut de médicament biologique entraîne l'application d'une réglementation plus stricte. La qualité de ce type de médicament est plus complexe à garantir du fait d'un processus d'obtention plus difficile à maîtriser que pour un médicament non biologique.

---

<sup>1</sup> Directive Européenne 2001/83 du 06 novembre 2001, modifiée notamment par la directive 2003/63/CE du 25 juin 2003 (Annexe I, Partie I, 3.2.1.1.b)  
<http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000021941991&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20111231>

Il est nécessaire de combiner deux approches pour définir le médicament biologique : son procédé de fabrication et ses essais de caractérisation, différence majeure avec les produits de synthèse chimique.

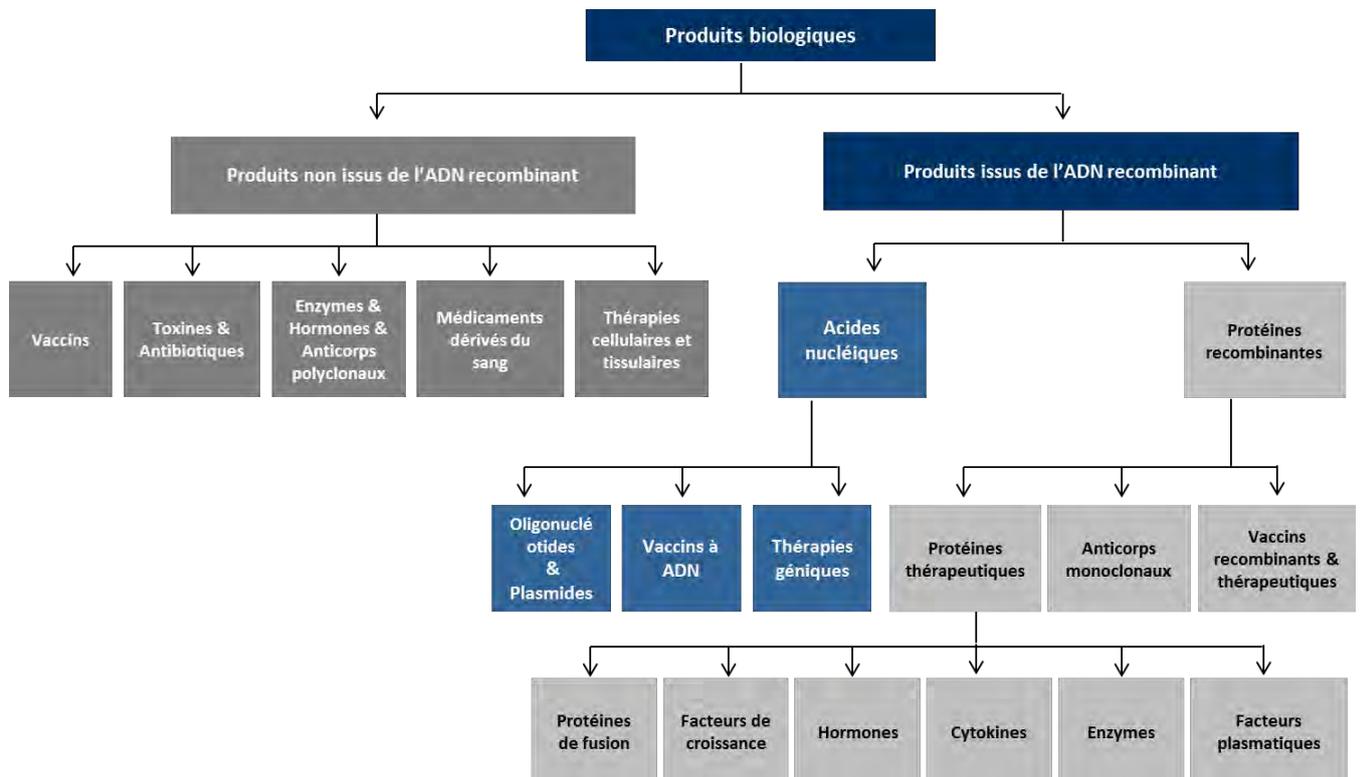


Figure 1 : Catégories de produits biologiques<sup>2</sup>

## B. Produit issu du génie génétique

Un « biomédicament est un médicament biologique obtenu par un des procédés biotechnologiques suivants<sup>3</sup> :

- Technologie de l'acide désoxyribonucléique (ADN) recombinant ;
- Expression contrôlée de gènes codant pour des protéines biologiquement actives dans des procaryotes et des eucaryotes, y compris des cellules transformées de mammifères ;
- Usage d'hybridomes et d'anticorps monoclonaux. »

La technologie de l'ADN recombinant consiste à insérer des séquences de gènes dans un système hôte afin de lui faire produire la protéine d'intérêt.

<sup>2</sup> LEEM, GENOPOLE®. Bioproduction 2008, état des lieux et recommandations pour l'attractivité de la France. Disponible sur : <http://www.leem.org/leem-image/leem/document/1341.pdf>

<sup>3</sup> Directive européenne 2309/93, annexe I, partie A

Sur le plan industriel, on entend par « biomédicament » l'ensemble des protéines recombinantes d'usage médical, associant notamment :

- Les protéines thérapeutiques: facteurs de croissance cellulaires, protéines de fusion, hormones, cytokines, facteurs plasmatiques, enzymes, etc...
- Les anticorps monoclonaux provenant d'un clone cellulaire reconnaissant de façon spécifique un antigène unique.

Les protéines recombinantes sont exprimées et produites par des systèmes biologiques (bactéries, levures, cellules humaines ou animales, cellules d'insectes ou de plantes, mais aussi plantes ou animaux transgéniques) qui ont été génétiquement modifiés, par insertion de séquences génétiques spécifiques codantes pour une protéine d'intérêt thérapeutique.

## C. Complexités des produits biologiques

### a. Complexité de la structure moléculaire

La structure moléculaire d'un médicament biologique est, par essence, complexe. Cette structure complexe est impossible à créer par synthèse chimique, d'où la nécessité d'avoir recours à des systèmes biologiques vivants pour l'obtenir. L'intérêt de la biotechnologie réside principalement dans la capacité supérieure des cellules à fabriquer des molécules complexes.

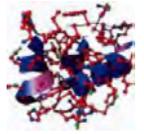
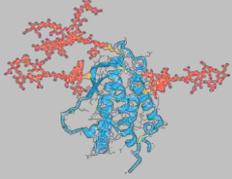
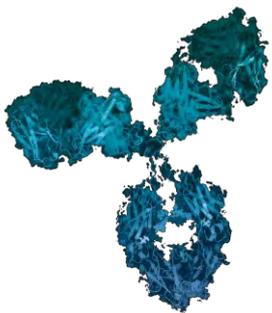
Principe actif	Catégorie de médicament	Masse Moléculaire (Dalton)	Nombre d'Acides Aminés	Structure de la molécule	Molécule
<b>Aspirine</b>	Médicament chimique	180 Da	-	Structure chimique simple	
<b>Insuline</b>	Biomédicament	5 808 Da	51	Structure complexe tridimensionnelle comprenant de nombreux ponts disulfures	
<b>Erythropoïétine</b>	Biomédicament	30 400 Da	165	Structure complexe tridimensionnelle glycosylée comprenant des acides sialiques et des ponts disulfures	
<b>Anticorps monoclonal</b>	Biomédicament	150 000 Da	600	Structure complexe tridimensionnelle glycosylée comprenant des ponts disulfures	

Tableau 1 : Comparaison structurelle de médicaments chimiques vs biomédicaments<sup>4</sup>

*i. Notion de structures primaire, secondaire, tertiaire et quaternaire*

Les caractéristiques structurales des protéines revêtent toute leur importance car leur activité biologique en dépend. Il est donc particulièrement important de maîtriser la structure primaire mais également les structures secondaires, tertiaires et parfois quaternaires des protéines.

L'enchaînement des acides aminés qui constitue la « chaîne peptidique » représente la structure primaire de la protéine. Cet enchaînement est défini par le gène de la protéine.

Le changement, la substitution ou l'inversion d'acides aminés au niveau de la structure primaire peuvent induire des modifications de l'activité de la protéine (par exemple, un agoniste d'un récepteur peut se transformer en antagoniste) ou de la pharmacocinétique<sup>5</sup>.

<sup>4</sup> Huang C.C. and al. Chimera : an extensible molecular modeling application constructed using standard components. Pacific Symposium on Biocomputing 1 : 724 (1996)

<sup>5</sup> Prugnaud JL. Comment sécuriser les traitements par les biomédicaments ? Bull. Acad. Natle Méd., 2011, 195, no 3, 679-698

La manière dont la chaîne peptique se déploie dans l'espace est appelée structure secondaire : on parle d'organisation en hélice alpha ou en feuillet bêta. Cette organisation dépend non seulement de la séquence d'acides aminés, mais également des forces électrostatiques et des degrés de rigidité dictés par chacun des acides aminés.

Le microenvironnement des protéines influe sur les structures tertiaires et quaternaires de ces dernières. Toute modification de la structure tertiaire lors de la conformation spatiale peut avoir un impact sur la liaison de la protéine recombinante à son récepteur, modifiant ainsi l'activité biologique.

On note que toutes les protéines n'ont pas forcément la nécessité de s'organiser en structure quaternaire<sup>6</sup>.

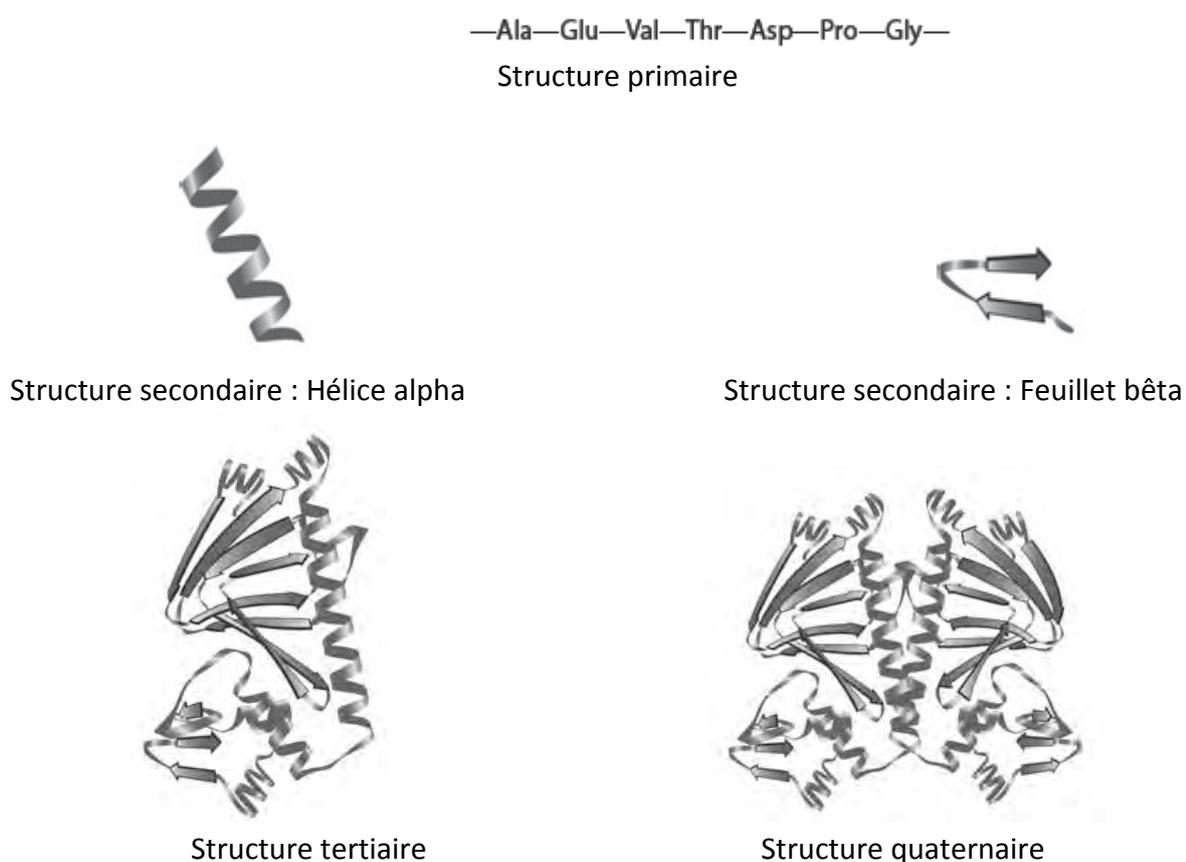


Figure 2 : Les quatre niveaux d'organisation d'une protéine<sup>7</sup>

<sup>6</sup> Horton HR, Moran LA, et al. (2002) Principles of biochemistry, 3rd edition

<sup>7</sup> Niederwieser. Biosimilar agents in oncology/haematology: from approval to practice. Eur J Haematol. 2011 April; 86(4): 277–288

## ii. Modifications post-traductionnelles et glycosylation

En plus de la structure primaire (séquence d'acides aminés) et du déploiement spatial (structures secondaire, tertiaire et quaternaire), la protéine est également caractérisée par des modifications post-traductionnelles qu'elle subit au cours du processus cellulaire de la synthèse protéique. Il s'agit de la phase de maturation indispensable avant la sécrétion / excrétion de la protéine.

Ces modifications post-traductionnelles des protéines dépendent de la nature des cellules de production (procaryote, eucaryote). Ces modifications ne sont nullement sous le contrôle de la séquence du gène qui exprime la protéine, mais sont dépendantes de l'équipement enzymatique de la lignée cellulaire utilisée pour produire la protéine thérapeutique.

Ces modifications reviennent à greffer un ou plusieurs groupements chimiques ou biologiques sur des acides aminés déterminés de la séquence de peptide. Ces groupements peuvent être des groupements sulfates, phosphates ou des sucres. Dans le dernier cas, on parle alors de glycosylation.

Les glycosylations sont des branchements de motifs osidiques sur des acides aminés définis (N-glycosylation / O-glycosylation). Ces motifs osidiques sont constitués de fructose, mannose et galactose, dans un ordre bien précis. Les motifs osidiques s'organisent en « antennes » mono, bi ou tri-osidiques.

Notons également la présence d'acide sialique qui vient parfois terminer les extrémités des antennes. Les acides sialiques ont une importance non négligeable dans la structure protéique car ils influent la demi-vie de la molécule.

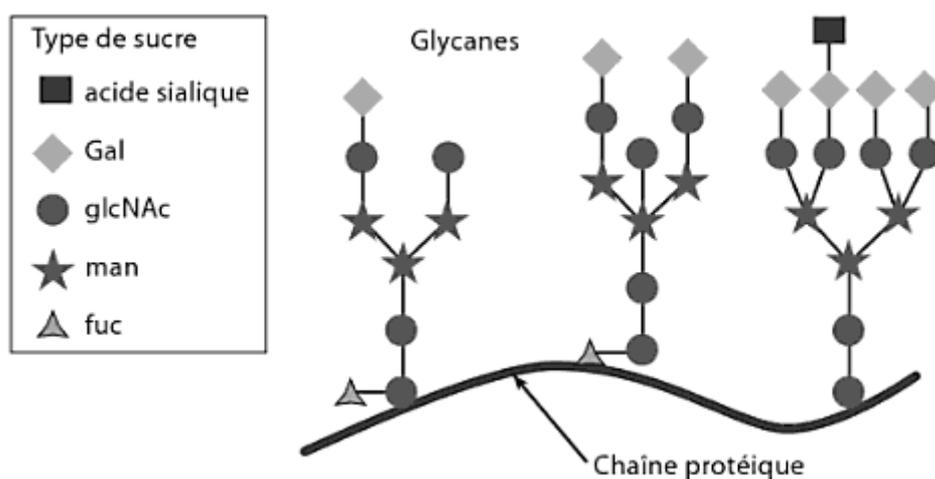


Figure 3 : Représentation schématique des résidus carbohydrates présents sur certaines protéines

En conclusion, les différences de glycosylation sont particulièrement importantes, car elles agissent sur la pharmacocinétique du produit et peuvent influencer l'efficacité, la sécurité, et surtout, l'immunogénicité<sup>8</sup> de la protéine thérapeutique.

### *iii. Variabilité et hétérogénéité<sup>9</sup>*

Un produit biologique se définit également par son profil d'impuretés. Deux types d'impuretés sont identifiés, sources d'hétérogénéité entre les protéines thérapeutiques. D'une part, les impuretés liées à la protéine elle-même ; elles comprennent les variants post-traductionnels, les variants de la chaîne peptidique, les variants de structure tridimensionnelle et les produits de dégradation de la protéine d'intérêt. Il y a en outre les impuretés que comporte le procédé de fabrication lui-même et qui correspondent aux protéines produites par la lignée cellulaire ou bactérienne utilisée pour la production du biomédicament.

Les quatre niveaux de structure des protéines, les modifications post-traductionnelles et les impuretés liées à la protéine et au processus de fabrication constituent la complexité de la structure moléculaire des produits biologiques.

### **b. Complexité de la caractérisation analytique**

La seconde difficulté concerne les procédés analytiques mis en œuvre pour étudier précisément la structure de la molécule, chacun d'entre eux possédant leurs propres puissances et limites de caractérisation.

L'objectif de la caractérisation analytique est de garantir une activité biologique précise et assurer un profil de tolérance identique lors de l'administration de la protéine recombinante au patient.

---

<sup>8</sup> Lisowska E (2002) The role of glycosylation in protein antigenic properties. Cell Mol Life Sci 59: 445–55  
CrossRefMedline- Web of Science

<sup>9</sup> J-H Trouvin. Caractéristiques des biosimilaires. Les biosimilaires, Springer, 2011

Méthode	Taille	Charge	Structure I	Structures II/III	Pureté
<b>HPLC :</b>					
Exclusion taille	+++	-	-	++	++
Echange d'ions	-	++++	+++	-	+++
Phase inverse	+++	+/-	+++	++	+++
<b>Electrophorèse :</b>					
SDS- Page	+++	-	+++	-	+++
IEF	-	+++	+	++	+++
W-Blot	+++	-	++	+++	+++
<b>Dosages :</b>					
Immuno-essais	-	-	+/-	+/-	-
Fixation récepteur	-	-	++	+++	-
Dosage in-vivo	-	-	+++	++++	+/-

Tableau 2 : Les principales méthodes analytiques utilisées dans l'étude et le contrôle des protéines ou autre macromolécules.<sup>10</sup> Chaque méthode permet de couvrir tout ou partie des paramètres structuraux des molécules analysées.

### c. Complexité de la production

Pour finir, la troisième et dernière complexité repose dans le procédé de fabrication de ces molécules. Le procédé de fabrication fait par ailleurs partie intégrante de la définition d'un produit biologique.

L'obtention de biomédicaments repose sur un principe simple en théorie, mais d'une mise en œuvre industrielle complexe, faisant appel au monde du vivant.

<sup>10</sup> Adapté de Thorper, communication personnelle

## D. Procédé de fabrication d'un biomédicament

### a. Mise au point du système d'expression : du code génétique à la protéine

Tous les organismes vivants possèdent un génome, support de l'information génétique. Les gènes sont des fragments d'ADN (séquences de nucléotides A, T, G et C) occupant un locus précis sur un chromosome donné. Ils gouvernent spécifiquement la synthèse d'une protéine. Ainsi à partir des gènes, la cellule transcrit l'ADN en ARN messager (ARNm), lui-même traduit en protéine native. Cette protéine subira des modifications post-traductionnelles pour aboutir à une protéine mature. Cette dernière est excrétée / sécrétée et libérée dans le milieu extracellulaire.

### b. Etape 1 : Isolement de l'ADN humain du gène codant pour la protéine souhaitée<sup>11</sup>

L'étape première de la fabrication d'une protéine recombinante consiste à choisir et isoler la séquence d'ADN humain codant pour cette protéine d'intérêt. Cette étape est primordiale car seule une séquence d'ADN correcte permettra l'expression d'une protéine conforme.

### c. Etape 2 : Clonage dans un vecteur ADN (plasmide) et transfert dans la cellule hôte<sup>12</sup>

Ce gène, une fois isolé, est ensuite inséré dans un plasmide. Un plasmide est une molécule d'ADN circulaire double brin, retrouvé dans les organismes procaryotes (les bactéries) et chez les eucaryotes (dont les levures). Par recombinaison, le plasmide va permettre l'expression du gène isolé : il s'agit de l'étape de clonage.

Le plasmide sera ensuite transféré dans la cellule hôte, sélectionnée pour la production de la protéine. Le code génétique est universel : tous les systèmes cellulaires du monde animal, végétal et bactérien le décrypteront de la même façon. Cette universalité est, par ailleurs, la base sur laquelle repose la production de protéines thérapeutiques recombinantes de séquences de gène humain par des cellules hôtes.

Le choix de la cellule hôte dans laquelle va être transférée la séquence du gène d'intérêt revêt toute son importance. Grâce à sa capacité de croissance rapide et à haute densité, son génome bien caractérisé et sa facilité de culture, la bactérie *Escherichia Coli* possède de nombreux avantages qui ont fait d'elle l'un des systèmes hôtes les plus utilisés au monde

---

<sup>11</sup> Covic A and Kuhlmann MK. Biosimilars : recent developments. Int Urol Nephrol 2007; 39:261-2662

<sup>12</sup> Potocki-Veronese G. Produire une protéine recombinante. Principes et méthodes de biologie moléculaire. INSA- Laboratoire biotechnologique bioprocédés Toulouse

pour la production de protéines recombinantes<sup>13</sup>. Les cellules de mammifère (cellules ovariennes de hamster chinois, par exemple) sont plus difficiles à cultiver. Leur rendement est moindre, mais elles présentent l'avantage d'assurer un repliement correct de la protéine ainsi que des modifications post-traductionnelles nécessaires à son activité<sup>14</sup>.

d. Etape 3 : Création d'une culture cellulaire à partir d'une banque de cellules

La cellule hôte qui a reçu le plasmide est dite « transformée ». En se multipliant, elle va former une colonie ou « clone » composé de cellules identiques possédant le plasmide recombiné<sup>15</sup>. Le terme « recombinant » signifie l'intégration d'un ADN étranger dans le génome d'un hôte qui devient génétiquement modifié.

Afin d'assurer l'homogénéité et la reproductibilité de la production de la protéine d'intérêt, un système de banque de cellule ou encore appelé système de lots de semence est établi à partir du clone producteur sélectionné<sup>16</sup>.

Ce système de banque cellulaire permet d'assurer la pérennité de la lignée cellulaire qui a été construite et d'assurer que la production sera toujours initiée à partir de la même cellule génétiquement modifiée.

e. Etape 4 : Production de la substance active

La banque de cellules de travail est ensuite transférée dans un bioréacteur, où l'apport de substrats comme des extraits de levure et des nutriments va permettre la multiplication cellulaire. La mise en culture de la cellule hôte permet la production de la protéine d'intérêt dans des conditions de cultures spécifiques et optimisées.<sup>17</sup>

f. Etape 5 : Extraction et purification de la protéine synthétisée

Pour libérer les protéines dans le milieu de culture, les cellules subiront un choc osmotique. Le choc osmotique aura pour conséquence de lyser les cellules. Les protéines recombinantes sont ainsi extraites en grande quantité. Elles sont ensuite filtrées et centrifugées. Il est ensuite nécessaire de les purifier en plusieurs étapes pour obtenir une qualité optimale. Cette étape permet notamment d'éliminer les impuretés : les fragments issus de la cellule hôte productrice, les matières premières utilisées (milieu de culture..) ainsi que les produits de dégradation.

---

<sup>13</sup> Baneyx F. Recombinant protein expression in Escherichia Coli. Current Opinion in Biotechnology 1999; 10: 411-421

<sup>14</sup> [Wurm FM. Production of recombinant protein therapeutics in cultivated mammalian cells. Nature Biotechnology 2004 ; 22(11) : 1393-1398]

<sup>15</sup> [Potocki- Veronese G.]

<sup>16</sup> Turbica I. Purification des protéines recombinantes. Université de Paris XI-UFR de pharmacie

<sup>17</sup> Turbica I. Purification des protéines recombinantes. Université de Paris XI-UFR de pharmacie

Une des techniques les plus couramment utilisées est la purification par chromatographie en phase liquide à haute performance (HPCL)<sup>18</sup>.

Le niveau de pureté de la protéine obtenue doit être évalué et qualifié selon des standards préalablement fixés. La protéine peut être qualifiée de « substance active » du médicament en devenir.

g. Etape 6 : Mise en forme pharmaceutique

Les protéines recombinantes sont administrées par voie injectable (voie sous-cutané, voie intramusculaire ou voie intraveineuse). L'administration par voie orale n'est envisageable que dans de très rares cas.

Il conviendra d'élaborer une « formule » contenant des excipients ayant pour principaux objectifs de :

- Maintenir la solubilisation de la protéine ;
- Conserver l'intégrité physique en évitant, par exemple, la formation d'agrégats ;
- Préserver l'intégrité chimique en empêchant oxydations, réductions, glycosylation...

Cette dernière étape est le garant de la stabilité du principe actif durant sa production mais également durant la période de conservation du médicament.

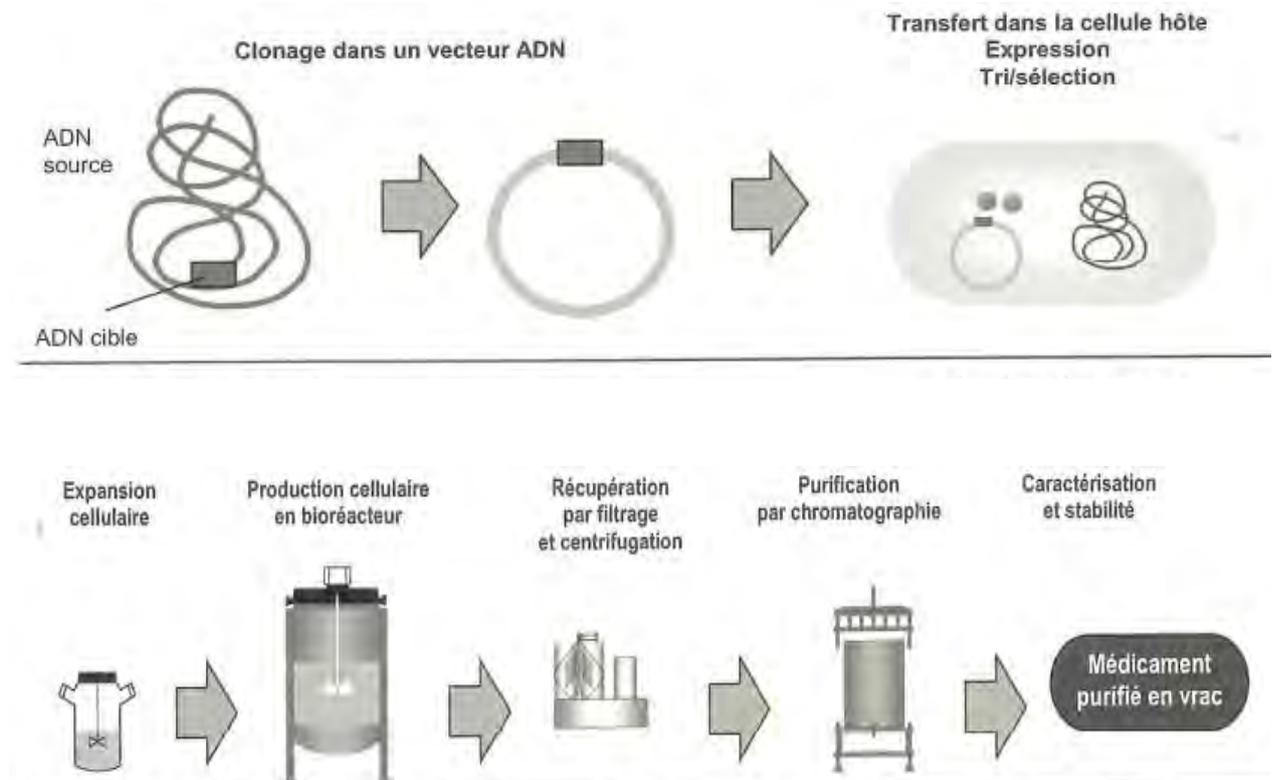


Figure 4 : Procédé de fabrication d'un biomédicament <sup>19</sup>

<sup>18</sup> Turbica I. Purification des protéines recombinantes. Université de Paris XI-UFR de pharmacie

<sup>19</sup> Mellstedt, Niederwieser, Ludwig. Annals of Oncology 19: 411-419, 2008

## E. Immunogénicité des biomédicaments

### a. Définition de l'immunogénicité

Le problème de sécurité le plus important rencontré avec les protéines thérapeutiques concerne leur potentiel immunogène<sup>20</sup>. L'immunogénicité est la capacité d'un antigène à engendrer une réponse immunitaire chez un individu particulier et dans des conditions particulières.

Les biomédicaments, à la différence des médicaments de synthèse, peuvent, de par leur origine biologique non humaine, leur nature, leur taille moléculaire élevée et leur structure tridimensionnelle, créer des sites antigéniques et ainsi provoquer une réponse immunitaire, le plus souvent sans conséquence clinique visible.

Toutes les protéines sont potentiellement immunogènes. C'est pourquoi les protéines thérapeutiques sont toujours susceptibles d'induire une réponse immunitaire lorsqu'elles sont administrées par voie injectable (sous-cutané, intramusculaire ou intraveineuse) à un patient.

Elles peuvent être reconnues par le système immunitaire humain comme des « non soi » et, par conséquent, induire une réponse immunitaire<sup>21</sup>. Cette réponse à une protéine du « non soi » peut être considérée comme une réponse immune normale<sup>22</sup>, avec activation des voies cellulaire et / ou humorale, aboutissant à la formation d'anticorps dirigés contre le biomédicament<sup>23</sup>. Cette réponse immunitaire peut engendrer des conséquences plus ou moins graves, de la simple réaction de tolérance aux anticorps formés, à l'inefficacité thérapeutique quand les anticorps sont neutralisants.

Les complexes biomédicament / anticorps anti-biomédicament ainsi créés sont pharmacologiquement actifs. Ces anticorps peuvent accélérer la clairance par la formation de complexes immuns. Ces complexes étant absorbés principalement par le foie et la rate, le biomédicament est rapidement éliminé de la circulation sanguine<sup>24 25</sup>. L'immunogénicité altère, par conséquent, la pharmacocinétique des biomédicaments.

Parallèlement à leur action sur la clairance, les anticorps anti-biomédicament peuvent être neutralisants : ils bloquent l'interaction du biomédicament avec sa cible, le rendant

---

<sup>20</sup> Schellekens H: Bioequivalence and the immunogenicity of biopharmaceuticals. *Nat Rev Drug Discov* 1: 457–462, 2002

<sup>21</sup> Kriekaert C et al. Immunogenicity of biological therapeutics: from assay to patient. *Curr Opin Rheumatol* 2012, 24:306-11

<sup>22</sup> Wolbink GJ et al. Dealing with immunogenicity of biologicals: assessment and clinical relevance. *Curr Opin Rheumatol* 2009; 21:211-5.

<sup>23</sup> Bendtzen K. Is There a Need for Immunopharmacologic Guidance of Anti-Tumor Necrosis Factor Therapies? *Arthritis Rheum* 2011;63:867-70.

<sup>24</sup> Kriekaert C et al. Immunogenicity of biological therapeutics: from assay to patient. *Curr Opin Rheumatol* 2012, 24:306-11.

<sup>25</sup> Wolbink GJ et al. Dealing with immunogenicity of biologicals: assessment and clinical relevance. *Curr Opin Rheumatol* 2009; 21:211-5.

biologiquement inactif. Des niveaux élevés d'anticorps neutralisants se traduisent par une perte subite d'activité de la protéine thérapeutique.

Par ailleurs, les anticorps neutralisants neutralisent également l'efficacité de tous produits appartenant à la même classe, avec des conséquences lourdes pour le patient, s'il n'existe pas de traitement alternatif<sup>26</sup>.

L'immunogénicité des protéines dépend de nombreux éléments : la structure de la protéine, le procédé de fabrication, le niveau de pureté, la formulation pour le devenir du médicament, la voie d'injection et des particularités liées au patient.

#### b. Principaux facteurs immunogènes

De nombreux facteurs peuvent être responsables à eux seuls de l'immunogénicité ou renforcer le potentiel immunogène des biomédicaments. Parmi eux on retrouve :

- La présence d'impuretés au sein du produit pouvant provenir des enzymes utilisées pour la fabrication (par exemple, colonnes chromatographiques).
- Au niveau de la molécule active elle-même : modification de sa structure primaire par :
  - Changement d'un ou plusieurs aminoacides
  - Des réactions d'oxydation ou de désamination supplémentaires
  - Glycosylation d'une séquence post-traductionnelle
  - Pégylation de la protéine : rajout d'un polyéthylène glycol (PEG) au squelette de la protéine afin d'augmenter sa demi-vie plasmatique, etc.
- Des erreurs lors du contrôle-qualité, de la formulation, du stockage ou encore du transport.
- Une sensibilité particulière du patient liée par exemple au stade de sa maladie, son statut immunitaire, son patrimoine génétique.

Cette immunogénicité des biomolécules peut induire une perte d'efficacité ou une modification d'activité du médicament<sup>27</sup>.

---

<sup>26</sup> Schellekens et coll. The First Biosimilar Epoetin: But How Similar Is It? Clin J Am Soc Nephrol 3: 174–178, 2008.

<sup>27</sup> Schellekens et coll. The First Biosimilar Epoetin: But How Similar Is It? Clin J Am Soc Nephrol 3: 174–178, 2008.

## F. Marché des biomédicaments

D'ici 2016, huit des dix principaux médicaments dans le monde devraient être des biomédicaments.

### a. Classification pharmacologique

Au 30 septembre 2011, le LEEM<sup>28</sup> répertorie 130 biomédicaments commercialisés en France, regroupés en 9 aires thérapeutiques. Les anticorps monoclonaux représentent 20% des biomédicaments. Vient ensuite la classe des vaccins (18%), suivie de près par les facteurs de croissance (12%), les hormones et les enzymes (11% pour chacune des deux classes). Ces cinq classes pharmacologiques représentent près des 3/4 de l'ensemble des biomédicaments disponibles en France.

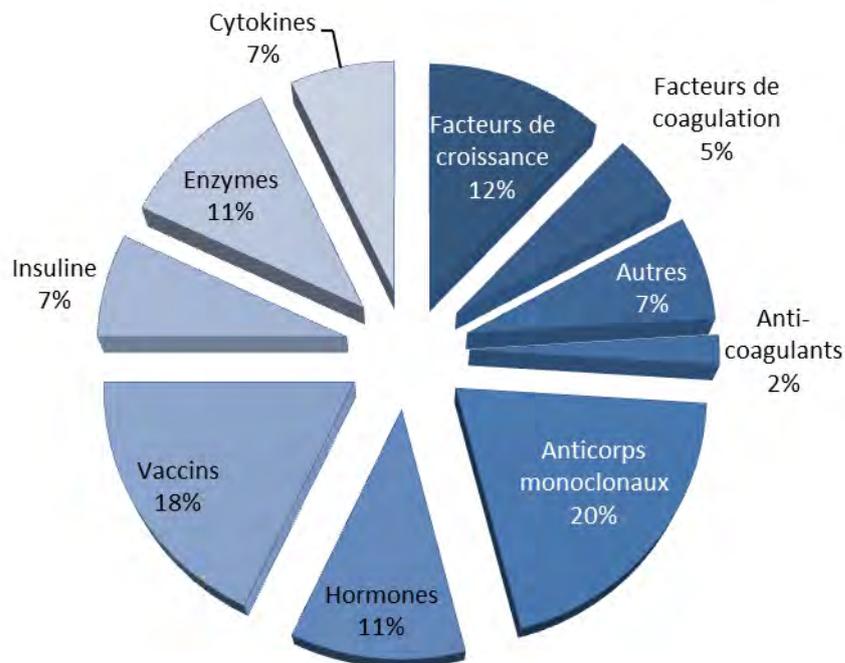


Figure 5 : Classification pharmacologique des 130 biomédicaments commercialisés en France (au 30 septembre 2011)

<sup>28</sup> Biomédicaments en France état des lieux 2011. Direction des Affaires Scientifiques, 17 avril 2012. STEFFEN Laetitia

## b. Classification par aires thérapeutiques

Les 130 biomédicaments peuvent également être regroupés selon les différentes aires thérapeutiques qu'ils couvrent. L'ensemble des biomédicaments cible seize aires thérapeutiques. Le quart des biomédicaments en France sont utilisés dans le domaine de l'oncologie-hématologie. Il est cependant à noter que la classification par aire thérapeutique intègre les différentes aires thérapeutiques ciblées par un même biomédicament. Un médicament peut en effet posséder plusieurs Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), dans différentes aires thérapeutiques.

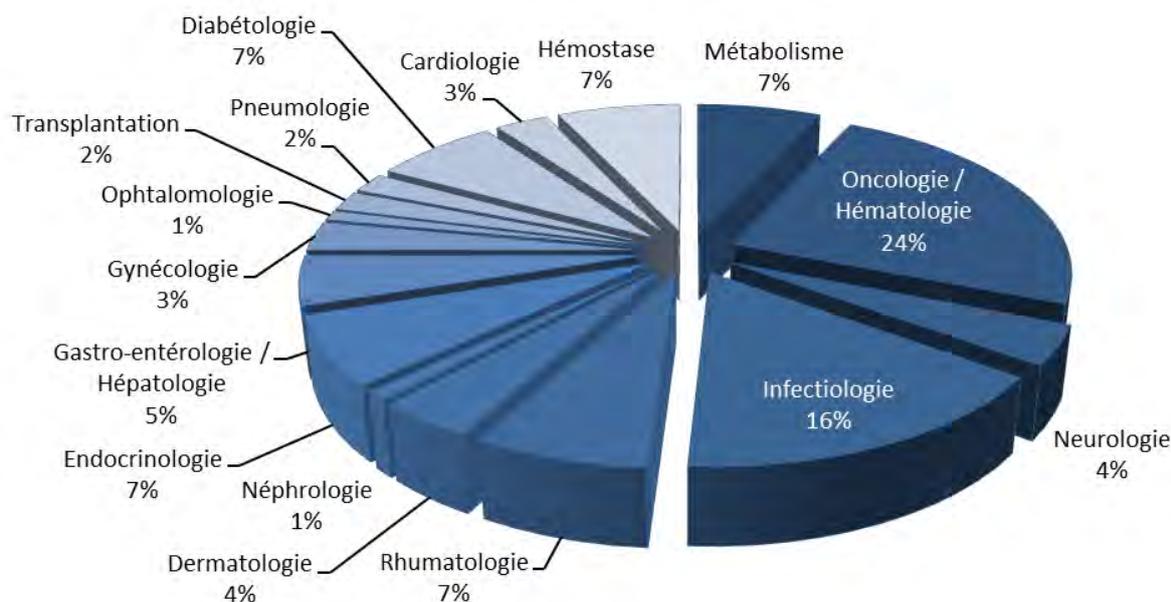


Figure 6 : Classification par aires thérapeutiques des 130 biomédicaments commercialisés en France (au 30 septembre 2011) <sup>29</sup>

<sup>29</sup> Biomédicaments en France état des lieux 2011. Direction des Affaires Scientifiques, 17 avril 2012. STEFFEN Laetitia

### c. Evolution de la commercialisation de biomédicaments en France

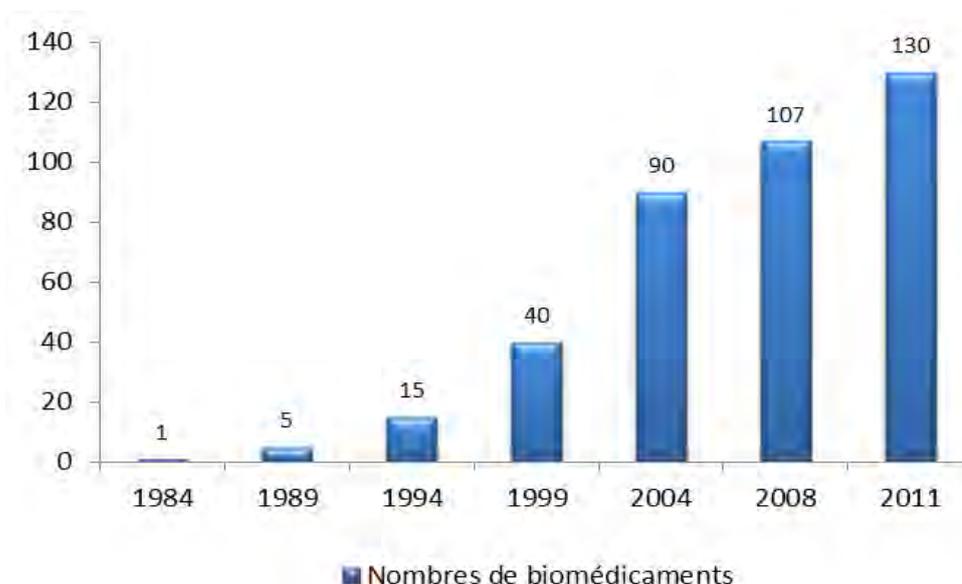


Figure 7 : Evolution du nombre de biomédicaments commercialisés en France<sup>30</sup>

Le nombre de médicaments biologiques commercialisés en France a connu une très forte évolution entre le début des années 90 et les années 2000. L'évolution de la commercialisation des biomédicaments n'est plus exponentielle et semble s'infléchir sur la dernière période (depuis 2004).

### d. Echéances brevetaires des biomédicaments en Europe

Selon les articles L.611-1 et suivants du Code de la Propriété Intellectuelle, tout détenteur d'un brevet d'invention bénéficie d'une période d'exclusivité théorique de vingt ans à compter du jour du dépôt de la demande.

Dans le cas particulier du médicament, le temps nécessaire, depuis le développement de la molécule jusqu'à l'obtention de l'AMM est de dix ans en moyenne. La durée restante de protection du médicament ne serait plus que d'environ dix ans ce qui ne permettrait pas un retour sur investissement suffisant pour le laboratoire détenteur de l'AMM du médicament. Pour pallier cette perte de protection, il existe depuis Novembre 1991 le CCP (Certificat Complémentaire de Protection) qui prolonge pour une durée maximale de sept années le brevet. Pour qu'il n'y ait pas d'abus de la part des laboratoires qui produisent la molécule princeps il ne pourra pas s'écouler plus de dix-sept ans entre l'obtention de l'AMM et l'échéance du certificat. Puis en Juillet 1992, le CCP français laisse place au CCP européen et

<sup>30</sup> Rapport du LEEM : Biomédicaments en France état des lieux 2011. Direction des Affaires Scientifiques, 17 avril 2012. STEFFEN Laetitia

la prolongation de protection passe à cinq ans<sup>31</sup>. Une fois ce brevet de protection arrivé à terme, le brevet du médicament tombe dans le domaine public et d'autres laboratoires peuvent le produire.

Il existe deux types de brevet pour les biomédicaments, à la différence des médicaments chimiques : le brevet de protection et le brevet de fabrication. A la différence du brevet de protection, le brevet de fabrication d'un biomédicament n'a pas d'expiration, car le laboratoire détenteur de l'AMM n'a aucune obligation à donner son processus de fabrication de la molécule biologique. Il est la propriété intellectuelle du laboratoire.

De nombreux médicaments biologiques ont été développés dans les années 90. Ces médicaments perdront leur brevet dans un futur proche. Ainsi, le Mabthera® (rituximab), anticorps monoclonal de Roche, tombera dans le domaine public dès 2013, tout comme l'Herceptin® (trastuzumab), du laboratoire Roche également.

En 2014 / 2015 les insulines tomberont à leur tour dans le domaine public. En six ans (2013 à 2019) onze molécules devraient ainsi devenir publiques, ouvrant de nouvelles perspectives aux biosimilaires.

<b>Nom</b>	<b>Nature</b>	<b>Expiration brevetaire EU</b>
Mabthera®	Anticorps	2013
Herceptin®	Anticorps	2013
Remicade®	Anticorps	2014
Lantus®	Hormone (insuline)	2014
Humalog®	Hormone (insuline)	2014
Levemir®	Hormone (insuline)	2015
Neulasta®	Facteur de croissance	2015
Pegasys®	Cytokine (Interféron)	2017
Lucentis®	Anticorps	2018
Erbitux®	Anticorps	2019
Avastin®	Anticorps	2019

Tableau 3 : Echéances brevetaires des biomédicaments

<sup>31</sup> PIERRIN-LEPINARD Sophie, ROSIER Philippe, Les enjeux du médicament générique en France, Paris, Frison-Roche

## II. Qu'est-ce qu'un biosimilaire ?

### A. Contexte

Suite à la perte de brevets des médicaments chimiques, une nouvelle catégorie de médicaments a été conçue, en vue de produire ces médicaments à coûts réduits. Dans la législation française, le médicament générique est défini par l'article L.5121-1 du Code de la Santé Publique<sup>32</sup> : « on entend par médicament générique d'un autre médicament, une spécialité qui a la même composition qualitative et quantitative en principes actifs, la même forme pharmaceutique et dont la bioéquivalence avec la spécialité de référence est démontrée par des études de biodisponibilité appropriées ».

Le dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché pour un médicament générique sera, en comparaison d'une demande pour un nouveau médicament, très allégé dans la mesure où les données non cliniques et cliniques seront réduites à la fourniture d'une étude de bio-équivalence par rapport au médicament dit « de référence ».

En parallèle de cette approche générique mise en place pour les médicaments chimiques, et avec la perte de brevet des médicaments biologiques, les autorités de santé européennes se sont interrogées sur la possibilité de créer des « copies » des biomédicaments, selon la même procédure allégée.

La procédure allégée du générique s'est révélée non adaptée aux biomédicaments, de par la complexité des structures moléculaires de ces médicaments, la complexité de la production et de la caractérisation.

Une procédure spécifique a été créée pour permettre le développement, l'évaluation, et l'enregistrement de cette nouvelle catégorie de médicaments, appelés « Biosimilaires ».

---

<sup>32</sup>

<http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000021941991&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20111231>

## B. Définition d'un médicament biosimilaire

Selon la directive européenne 2004/27/CE <sup>33</sup>, est appelé « Médicament biologique similaire, tout 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 prévues pour être regardée 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. »<sup>34</sup>

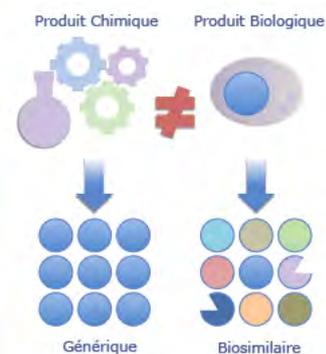


Figure 8 : Produit chimique et générique / Produit biologique et biosimilaire <sup>35</sup>

Les biosimilaires sont les fruits conjoints de 25 années d'évolution des techniques de production et de contrôle des protéines recombinantes, et de l'expiration de premiers brevets de biomédicaments.

## C. Principe de comparabilité

Le rapport d'expertise « *Des médicaments issus des biotechnologies aux médicaments biosimilaires : Etat des lieux* » rédigé par l'AFSSAPS (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé), aujourd'hui renommée l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé) établit que « le concept de biosimilaire repose sur le principe essentiel de la comparaison de deux médicaments, l'un étant le médicament de référence, commercialisé depuis plus de 10 ans dans l'union européenne, et l'autre étant le médicament qui souhaite être déclaré « biosimilaire » au médicament de référence. La comparaison porte sur une analyse extensive et comparée des propriétés physico-chimiques

<sup>33</sup> Directive européenne 2004/27/CE, du 31 mars 2004, en vigueur depuis le 20 novembre 2005  
<http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000021941991&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20111231>

<sup>34</sup> <http://www.assemblee-nationale.fr/12/ta/ta0649.asp>

<sup>35</sup> Rapport du LEEM : Biomédicaments en France état des lieux 2011. Direction des Affaires Scientifiques, 17 avril 2012. STEFFEN Laetitia

et biologiques (qualité), pharmacodynamiques et toxicologiques (sécurité) et enfin cliniques (efficacité et tolérance) entre le médicament qui se réclame similaire et le médicament biologique de référence. »<sup>36</sup>

Le biosimilaire présente les mêmes caractéristiques que le médicament biologique de référence en termes de principe actif, forme pharmaceutique, propriétés physico-chimiques et biologiques et a démontré une équivalence d'efficacité et d'innocuité à travers des essais cliniques.<sup>37</sup>

## D. Enregistrement des produits biosimilaires

### a. Historique et recommandations de l'EMA

Les brevets de certains biomédicaments (somatropine, insuline, interféron alpha, érythropoïétine, G-CSF) étant arrivés à expiration en Europe, l'Union Européenne a mis en place une législation spécifique, différente de celle des génériques, pour permettre la mise sur le marché de nouveaux produits. A l'instar de tous les biomédicaments, les biosimilaires sont soumis à une réglementation stricte émise par l'EMA (European Medicines Agency).

Cette réflexion a commencé au début de 2001 à l'EMA par une discussion sur la comparabilité des produits médicinaux contenant des produits dérivés des biotechnologies comme substances actives et elle a abouti en 2003 à la première recommandation<sup>38</sup>.

La même année, la Commission Européenne amenda la législation européenne régissant les autorisations de mise sur le marché des produits médicinaux en créant une nouvelle catégorie d'application pour les produits médicinaux biologiques « similaires » ou « biosimilaires »<sup>39</sup>. Il faut souligner que la recommandation sur la comparabilité s'applique à l'ensemble des biomédicaments, biosimilaires comme « originateurs ». Ces règles

---

<sup>36</sup> Rapport d'expertise de l'AFSSAPS « *Des médicaments issus des biotechnologies aux médicaments biosimilaires : Etat des lieux* » (juillet 2011)

<sup>37</sup> Le Cotonnec JY et Gravel P. Du concept de biosimilaire à l'AMM ; Med Clin Endoc Diab. Hors-série –Août 2007

<sup>38</sup> European Medicines Agency. Committee for proprietary medicinal products (CPMP). Guidelines on comparability of medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non clinical and clinical issues (2003)

<sup>39</sup> Commission européenne, entreprise et industrie. Commission Directive 2003/63/EC of 25 June 2003 amending Directive 2001/83/EC of the European Parliament and the Council on the Community code relating to medicinal products for human use. Official Journal of the European Union. L 159/46 [http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol-1/dir\\_2003\\_63/dir\\_2003\\_63\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol-1/dir_2003_63/dir_2003_63_en.pdf)

s'appliquent donc autant à la comparabilité de lot à lot qu'à la comparabilité entre biosimilaires et « originateurs »<sup>40</sup>.

Les bases légales posées, le Comité pour les produits médicaux à usage humain (CHMP) de l'EMA produira ensuite l'ensemble des recommandations permettant la mise sur le marché des biosimilaires. Elles se divisent en trois groupes : la recommandation de base, les recommandations générales et les recommandations spécifiques.

La recommandation de base, ayant pris effet en octobre 2005, introduit le concept de biosimilaire, et souligne les principes de base qui doivent être appliqués. Elle fournit aux demandeurs un « guide » précisant où retrouver les informations scientifiques importantes dans les différentes recommandations issues du CHMP afin de pouvoir revendiquer une similarité<sup>41</sup>.

Les recommandations générales comportent trois volets : qualité, aspects non cliniques et cliniques, et immunogénicité. En termes de qualité, il est important de noter que l'EMA recommande pour les biosimilaires d'utiliser les méthodes de production et d'analyse les plus récentes et les plus performantes<sup>42</sup>. Les aspects non cliniques décrivent ce qui est requis en pharmaco-toxicologie et les aspects cliniques ce qui est requis en pharmacocinétique, pharmacodynamique, études d'efficacité et de sécurité, en insistant sur l'immunogénicité<sup>43</sup>. L'importance de l'immunogénicité des biomédicaments est telle qu'une nouvelle recommandation a été émise en 2008, centrée uniquement sur les problèmes de l'immunogénicité de tous ces médicaments. Cette recommandation décrit ce qu'il est nécessaire de réaliser tant pour mettre sur le marché un biosimilaire que pour modifier le procédé de fabrication de tout biomédicament déjà sur le marché<sup>44</sup>.

La dernière série de recommandations est spécifique aux produits (somatropine<sup>45</sup>, insuline<sup>46</sup>, G-CSF<sup>47</sup>, érythropoïétines<sup>48</sup>) ; d'autres sont en cours d'élaboration.

---

<sup>40</sup> European Medicines Agency. Committee for proprietary medicinal products (CPMP). Guideline on Comparability of medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues (2003). <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/bwp/320700en.pdf>

<sup>41</sup> Committee for medicinal products for human use (CHMP). European Medicines Agency. Guideline on similar biological medicinal products (2005). <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/biosimilar/043704en.pdf>.

<sup>42</sup> European Medicines Agency. CHMP Guideline on similar biological medicinal products containing bioechnology-derived proteins as active substance: quality issues (2006). <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/biosimilar/4934805en.pdf>

<sup>43</sup> European Medicines Agency. CHMP. Guideline on similar biological medicinal products containing bioechnologyderived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues (2006). <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/biosimilar/4283205en.pdf>

<sup>44</sup> European Medicines Agency. CHMP. Guideline on immunology assessment of bioechnology-derived therapeutic proteins (2008). <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/biosimilar/1432706enfin.pdf>

<sup>45</sup> European Medicines Agency. CHMP Annex to guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology- derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues. Guidance on similar medicinal products containing somatropin (2006). <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/biosimilar/9452805en.pdf>.

<sup>46</sup> European Medicines Agency. CHMP Annex to guideline on similar biological medicinal products containing biotechnologyderived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues. Guidance on similar medicinal products containing recombinant soluble insulin (2006). <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/biosimilar/3277505en.pdf>.

<sup>47</sup> European Medicines Agency. CHMP Annex to guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology- derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues. Guidance on similar medicinal products containing recombinant granulocyte-colony stimulating factor (2006). <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/biosimilar/3132905en.pdf>

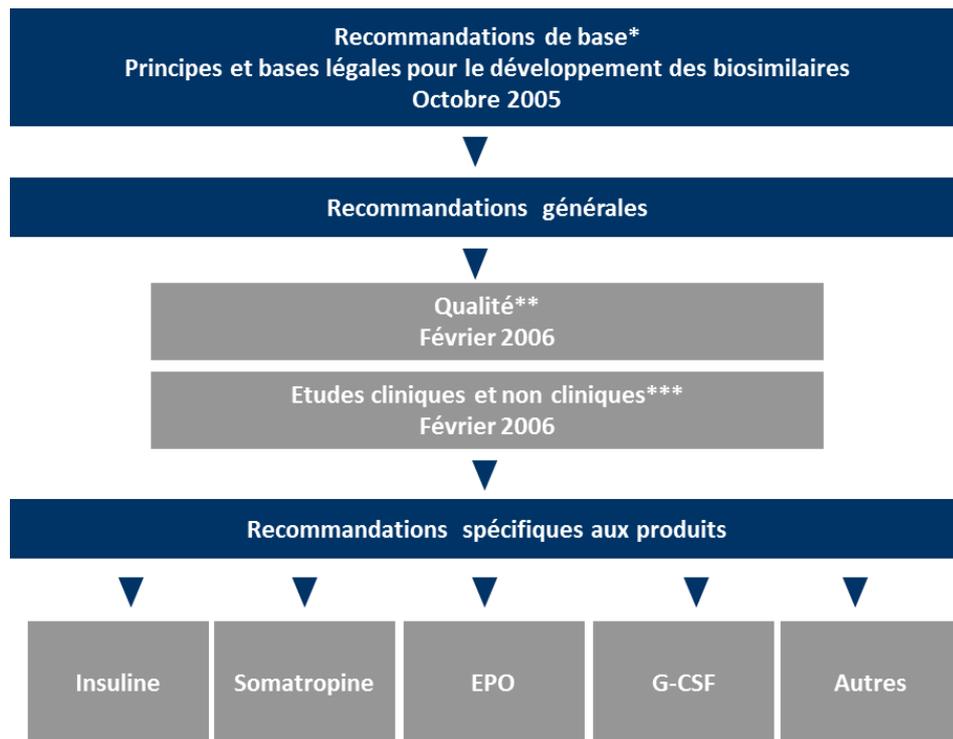


Figure 9 : Recommandations de l'EMA pour le développement des biosimilaires

\* Guideline on similar biological medicinal products. CHMP/437/04

\*\* Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues. EMEA/CHMP/BWP/49348/2005

\*\*\* Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non clinical and clinical issues. EMEA/CHMP/BMWP/42832/2005

#### b. Exigences de développement de l'EMA

De par la complexité de leurs structures biochimiques et des procédés de fabrication, les biosimilaires nécessitent une évaluation rigoureuse à chaque étape de leur développement, exigée par l'EMA.<sup>49</sup>

Selon la directive européenne 2004/27 article 10, « lorsqu'un médicament biologique qui est similaire à un médicament biologique de référence ne remplit pas les conditions figurant dans la définition des médicaments génériques, en raison notamment des différences liées à la matière première ou des différences entre les procédés de fabrication du médicament de

<sup>48</sup>European Medicines Agency. CHMP Annex to guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues. Guidance on similar medicinal products containing recombinant erythropoietins (2006).

<http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/biosimilar/9452605en.pdf>.

<sup>49</sup> Covic A and Kuhlmann MK. Biosimilars: recent developments. Int Urol Nephrol 2007; 39:261-2662]

référence biologique, les résultats des essais précliniques ou cliniques appropriés relatifs à ces conditions doivent être fournis ».

Le rapport d'expertise de l'AFSSAPS (juillet 2011)<sup>50</sup> stipule que « le dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché d'un biosimilaire devra comporter les données documentant :

- la qualité pharmaceutique du produit, telle qu'elle découle du procédé de production qui aura été développé. Ces données de qualité seront comparées extensivement aux critères de qualité du médicament de référence, afin d'étudier les éventuelles différences en termes de structure moléculaire ou de propriétés physico-chimiques ou biologiques qui pourraient exister, compte tenu d'un procédé de production différent de celui du médicament de référence ;
- les éléments comparatifs du profil de sécurité et toxicologie du médicament similaire. Ce profil sera, à nouveau, comparé à celui du médicament de référence, à l'aide d'études in vitro et in vivo, sur les principaux marqueurs et critères d'activité (étude pharmacodynamiques et pharmacocinétiques notamment). Toutes les études sont donc comparatives, dans le but, non d'établir le profil de sécurité du médicament (celui-ci est connu avec le médicament de référence), mais d'identifier d'éventuelles différences de profil pharmacologique qui pourraient avoir un impact sur le profil d'efficacité clinique ;
- enfin, un dossier clinique comportant des éléments de preuve d'efficacité clinique, toujours selon des protocoles qui permettront d'établir l'équivalence thérapeutique entre le médicament similaire et le médicament de référence. »

Dans le cadre de la surveillance de l'immunogénicité, il convient d'étudier particulièrement la formulation et les sources de production des produits biosimilaires. Si réglementairement la formulation doit être identique au produit de référence, les cellules de production et les techniques de purification seront toujours différentes. De ce fait, les impuretés contaminantes issues du système de production seront toujours différentes.

Comme pour tous les biomédicaments, il est demandé de présenter le plan de gestion des risques (PGR) et le système de pharmacovigilance qui sera mis en place, en accord avec la législation et les recommandations européennes.

Le plan de gestion des risques obligatoire permet de surveiller la tolérance clinique des biosimilaires après leur mise sur le marché. Ce rapport sur l'utilisation des produits et la survenue d'effets secondaires est complété par un plan de minimisation des risques qui permet d'optimiser l'évaluation continue du bénéfice-risque.

---

<sup>50</sup> Rapport d'expertise de l'AFSSAPS « Des médicaments issus des biotechnologies aux médicaments biosimilaires : Etat des lieux » (juillet 2011)

	<b>Médicament biologique de référence</b>	<b>Médicament biosimilaire</b>
<b>Qualité-fabrication</b>	Démonstration de la <b>qualité</b> du produit	Démonstration de la <b>qualité</b> du produit et sa <b>similarité</b> avec le produit de référence
<b>Préclinique</b>	<p><b>Pharmacodynamie (PD)</b> Test <i>in vitro</i> &amp; <i>in vivo</i></p> <p><b>Toxicologie</b> Plusieurs études, dont des études de dose répétée et de tolérance locale</p>	<p><b>Pharmacodynamie (PD)</b> Test <i>in vitro</i> &amp; <i>in vivo</i></p> <p><b>Toxicologie</b> Etudes de dose répétée et étude de tolérance locale</p>
<b>Clinique</b>	<p>Etudes de <b>pharmacocinétique</b> et de <b>pharmacodynamie</b></p> <p><b>Phase II dose-réponse</b></p> <p><b>Etude de phase III</b> dans chaque indication</p> <p><b>Innocuité d'au moins 12 mois</b> (immunogénicité)</p>	<p>Equivalence <b>pharmacocinétique</b> et <b>pharmacodynamique</b> face au produit de référence</p> <p>Pas de dose-réponse</p> <p><b>Etude d'efficacité phase III</b> comparative dans une indication (<i>si même mode d'action pour les autres indications</i>)</p> <p><b>Innocuité d'au moins 12 mois</b> (immunogénicité)</p>

Tableau 4 : Biosimilaires - Exigences de développement

	<b>Phase 1</b>	<b>Phase 2</b>	<b>Phase 3</b>	<b>Phase 4</b>
<b>Population</b>	Volontaires sains	Population homogène de patients	Population de patients retenue, moins homogène que pour les phases I ou II et conditions proches des conditions normales d'utilisation	Population de l'AMM
<b>Echantillon</b>	12 à 50 volontaires	15 à 100 patients	Plusieurs centaines à des milliers de patients	Plusieurs milliers de patients
<b>Durée</b>	6 à 18 mois	12 à 30 mois	Plusieurs années (dépend de la molécule)	Suffisamment long pour obtenir des données de tolérance à long terme
<b>Critère principal d'évaluation</b>	Evaluation de la tolérance en fonction de la dose, de l'absence d'effets secondaires et réalisation des premières études de pharmacocinétique	Détermination de la dose optimale chez l'homme et contrôle des effets secondaires	Evaluation de l'efficacité	Essais réalisés après AMM pour suivi à long terme du traitement et des effets secondaires rares ou des complications tardives

Tableau 5 : Essais cliniques, rappel de l'objectif des quatre phases successives

### c. Procédure d'enregistrement

Comme tous les biomédicaments, l'évaluation des biosimilaires par l'EMA est réalisée selon la procédure centralisée. Cette procédure centralisée consiste en la soumission d'une seule demande pour une évaluation coordonnée, permettant ainsi l'accès direct à l'ensemble du marché communautaire européen.

Par ailleurs, l'article L. 5121-10-2 du Code de la Santé Publique précise que<sup>51</sup> : « Pour un médicament biologique similaire, l'autorisation de mise sur le marché peut être délivrée avant l'expiration des droits de propriété intellectuelle qui s'attachent au médicament

<sup>51</sup> <http://www.assemblee-nationale.fr/12/ta/ta0649.asp>

biologique de référence. Le demandeur de l'autorisation informe le titulaire de ces droits concomitamment au dépôt de sa demande. ». Ces dispositions s'appliquent sans préjudice de l'article L. 611-2 du Code de la Propriété intellectuelle.

En revanche, « la commercialisation du médicament biologique similaire ne peut intervenir qu'après l'expiration des droits de propriété intellectuelle du médicament biologique de référence, sauf accord du titulaire de ces droits. » La commercialisation n'interviendra qu'à l'issue d'une période de dix ans de mise sur le marché de la spécialité de référence.

Cette période peut être portée à onze ans, si pendant les huit premières années suivant l'autorisation du médicament biologique de référence le titulaire de celle-ci obtient une autorisation pour une ou plusieurs indications thérapeutiques nouvelles considérant comme apportant un avantage clinique important par rapport aux thérapies existantes (Article L 5121-10-1 du Code de la Santé Publique).

## E. Rationnel des biosimilaires

En Europe, les derniers brevets à avoir expiré sont ceux de l'érythropoïétine  $\alpha$  en 2004, de l'érythropoïétine  $\beta$  et du G-CSF en 2006 et de l'interféron  $\alpha$  en 2007<sup>52</sup>. Tous ces biomédicaments ont donc été développés une vingtaine d'années auparavant, c'est-à-dire à la fin des années 70 ou au début des années 80. Depuis cette période, les technologies de production, d'analyse et de contrôle ont évolué.

La production d'un biomédicament est caractérisée par son profil de pureté et, surtout, d'impuretés, le procédé de purification devant éliminer ces dernières. Il y a, comme décrit précédemment, deux types d'impuretés : les impuretés liées au produit lui-même (variants post-traductionnels, les variants de la chaîne peptidique, les variants de structure tridimensionnelle et les produits de dégradation de la protéine d'intérêt) et les impuretés liées au procédé lui-même.

Au cours des 25 dernières années, la spécificité et la volumétrie de la production des lignées cellulaires recombinantes ont augmenté d'environ vingt fois ; c'est le résultat de l'amélioration des milieux de culture et de l'ensemble des procédés<sup>53</sup>. Cela permet donc une augmentation du rapport entre la quantité du produit désiré et les impuretés, et facilite le procédé de purification de la protéine thérapeutique.

Par voie de conséquence, la protéine thérapeutique d'un biosimilaire peut être optimisée en termes de pureté par rapport au produit original, comme c'est le cas, reconnu par l'EMA, pour l'érythropoïétine  $\alpha$  que Sandoz a mise sur le marché sous le nom de Binocrit® ; dans le RCP de Binocrit®, l'EMA a inséré la mention suivante : « Ce médicament dispose du degré de

---

<sup>52</sup> Horikawa H, Tsubouchi M, Kawakami K. Industry views of biosimilar development in Japan. Health Policy 2009;91:189-94.

<sup>53</sup> Hacker DL, De Jesus M, Wurm FM. 25 years of recombinant proteins from reactor-grown cells - Where do we go from here? Biotechnol Adv 2009;27:1023-7.

pureté le plus élevé actuellement possible. En particulier, aucun résidu de la lignée cellulaire utilisée dans sa production n'est détectable aux concentrations actives chez l'être humain »<sup>54</sup>. Il n'y a pour autant pas de conséquence clinique démontrée de ces différences entre le produit original et le biosimilaire.

Parallèlement à cette importante amélioration des procédés de production des protéines recombinantes, les capacités analytiques ont également fortement évolué au cours des deux dernières décennies et la méthodologie permettant la caractérisation physicochimique des protéines recombinantes est devenue extrêmement sensible. Elle inclut des techniques comme l'électrophorèse capillaire avec détection par fluorescence induite par laser<sup>55</sup>, les techniques de spectrométrie de masse<sup>56</sup> et la résonance magnétique nucléaire<sup>57</sup>. De plus, des méthodes telles que le dichroïsme circulaire dans l'UV proche et lointain permettent de comparer les structures secondaires et la structure même des protéines<sup>58</sup>.

La combinaison de ces techniques représente le meilleur de l'état de l'art (state of the art) et permet la comparaison de structures aussi complexes que les anticorps monoclonaux<sup>59</sup>. Ainsi, les capacités de caractérisation et de comparaison des molécules biologiques dépendent principalement des méthodes utilisées<sup>60</sup> ; c'est pourquoi l'EMA recommande pour les biosimilaires l'utilisation de méthodes analytiques de pointe, au meilleur de « l'état de l'art ».

Tous les biosimilaires ont cependant une Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR) de niveau V (absence d'amélioration) puisqu'ils n'apportent pas d'amélioration par rapport au biomédicament de référence.

---

<sup>54</sup> European Medicines Agency. Assessment Report for Binocrit (2009).

<http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/binocrit/H-725-AR.pdf>

<sup>55</sup> Hu S, Dovichi NJ. Capillary electrophoresis for the analysis of biopolymers. *Anal Chem* 2002;74:2833-50.

<sup>56</sup> Harvey DJ. Analysis of carbohydrates and glycoconjugates by matrix-assisted laser desorption/ionization mass spectrometry: an update covering the period 2001-2002. *Mass Spectrom Rev* 2008;27:125-201.

<sup>57</sup> López Garcia F, Zahn R, Riek R, Wöthrich K. NMR structure of the bovine prion protein. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97:8334-9.

<sup>58</sup> Kelly SM, Price NC. The use of circular dichroism in the investigation of protein structure and function. *Curr Protein Pept Sci* 2000;1:349-84.

<sup>59</sup> Beck A, Bussat MC, Zorn N et al. Characterization by liquid chromatography combined with mass spectrometry of monoclonal anti-IGF-1 receptor antibodies produced in CHO and NS0 cells. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2005;819:203-18.

<sup>60</sup> Chirino AJ, Mire-Sluis A. Characterizing biological products and assessing comparability following manufacturing changes. *Nat Biotechnol* 2004;22:1383-91

## F. Interchangeabilité et substitution des biosimilaires

### a. Médicament biosimilaire et interchangeabilité

L'interchangeabilité se définit comme l'aptitude d'une entité à être utilisée sans modification à la place d'une autre pour satisfaire aux mêmes exigences. Cette notion n'est utilisée que pour le biomédicament et le biosimilaire. Selon la réglementation en vigueur, un biosimilaire suit les mêmes conditions de prescription et de délivrance que son référent (princeps). La prescription de ces médicaments biologiques (biomédicaments ou biosimilaires) ne peut se faire en dénomination commune internationale (DCI), et s'effectue sous leur nom commercial.

L'interchangeabilité d'un médicament biologique princeps par un biosimilaire, et réciproquement, est possible et reste sous la seule responsabilité du médecin prescripteur<sup>61</sup>, en regard de la liberté de prescription attachée à sa fonction.

D'après Benoît Polack, « Rien n'interdit l'interchangeabilité d'un médicament biologique princeps par un biosimilaire dans le respect des indications de l'AMM mais cet échange relève d'un acte médical. C'est ce qu'on bien comprit les médecins allemands, qui utilisent très largement les biosimilaires ».

Jean-Louis Prugnaud<sup>62</sup>, précise quant à lui que « l'interchangeabilité des biomédicaments est à traiter au cas par cas. Elle doit s'accompagner d'un suivi rigoureux des patients et d'une traçabilité des traitements ».

L'ANSM adopte, en revanche, un positionnement plus strict et préconise « pour assurer le suivi de pharmacovigilance et la sécurité des patients, de traiter dans la mesure du possible un même patient avec un seul produit sans procéder à des changements à l'intérieur d'une famille de biosimilaires et d'assurer la traçabilité et la surveillance adaptée du patient si un changement de traitement a été décidé par le médecin traitant ». Cette recommandation est issue du rapport d'expertise « Des médicaments issus des biotechnologies aux médicaments biosimilaires : Etat des lieux, juillet 2011 ».

Elle corrobore avec les déclarations émanant de la commission d'AMM de l'ANSM. Cette dernière s'est réunie le 12 mai 2011. Au cours de cette séance, l'ANSM a décidé de sensibiliser les membres de la commission d'AMM à l'arrivée prochaine de nouvelles

---

<sup>61</sup> Mellstedt H, Niederwieser D, Ludwig H. The challenge of biosimilars. *Annals of Oncology* 2008;19:411–9.

<sup>62</sup> Jean-Louis Prugnaud. Comment sécuriser les traitements par les biomédicaments ? *Bull. Acad. Natle Méd.*, 2011, 195, no 3, 679-698, séance du 22 mars 2011

générations de médicaments biosimilaires et de discuter des conditions de mise sur le marché de ces médicaments.

a. Médicament biosimilaire et droit de substitution

La substitution d'un médicament princeps par un médicament générique est réalisable dans le cadre du répertoire des génériques établi par l'ANSM. Celui-ci mentionne pour un produit de référence l'ensemble des génériques constituant le groupe dans lequel la substitution peut être réalisée, sauf bien sûr si le prescripteur ou le patient s'y oppose. Les biosimilaires n'étant pas assimilés à des génériques, ils ne sont pas inscrits au répertoire des génériques et ne peuvent donc pas être substitués par un pharmacien.

Pour des raisons de traçabilité et de pharmacovigilance, la France s'est ainsi positionnée contre la substitution des biosimilaires, et se montre donc plus stricte que le cadre législatif européen. Le pharmacien n'ayant pas le droit de substituer, c'est au médecin d'agir sur la prescription en y indiquant, ou non, le biosimilaire. Le taux de pénétration du marché est donc entièrement déterminé par les prescripteurs, et en particulier les médecins hospitaliers. Cette approche est française et du domaine de la réglementation nationale. En Europe, où chaque pays est libre d'accorder le droit de substitution, aucune substituabilité n'existe non plus. En revanche, le système allemand a mis en place une politique de quotas de biosimilaires au niveau régional. Le quota minimal est fixé aux prescripteurs ; il est par exemple de 20 % à 40 % pour les EPO.

Cette décision de non-substitution est prise par mesure de prévention des risques pour :

- Eviter des changements de médicament non signalés. En effet, pour des raisons de contrôle de la sécurité, il est essentiel que les cliniciens connaissent le produit biopharmaceutique exact administré à leurs patients,
- Faciliter la traçabilité,
- Veiller à l'efficacité et la sécurité de chaque biosimilaires.

Après l'obtention de l'AMM, une période de non-substitution de 2 à 3 ans d'un biosimilaire est actuellement débattue en Europe et aux Etats-Unis. Suite à cette période d'observation, sous réserve que les données de pharmacovigilance soient suffisantes, comme les génériques, il pourrait être créé un « répertoire des biosimilaires » et permettrait ainsi la substitution par le pharmacien<sup>63</sup>.

---

<sup>63</sup> Bouchet JL, Brunet P. Recommandations d'utilisation des biosimilaires de l'épo. Propositions de la société de néphrologie, de la société francophone de dialyse et de la société de néphrologie pédiatrique. Néphrologie et thérapeutique. 2009;5:61-6.

## G. Fixation des prix des biosimilaires

Le comité Economique des Produits de Santé (CEPS), organisme interministériel placé sous l'autorité conjointe des ministres chargés de la santé, de la sécurité sociale et de l'économie, est principalement chargé par la loi de fixer les prix des médicaments pris en charge par l'assurance maladie obligatoire.

Ainsi, le prix des biosimilaires, remboursés par l'assurance maladie, est fixé par le CEPS.

L'investissement nécessaire pour développer un biosimilaire est important et conséquent au dossier clinique exigé par les autorités de santé en vue de l'obtention de l'AMM. Une réduction de 5 à 20 % est généralement envisagée par rapport au coût du médicament de référence, en opposition aux génériques qui offrent des prix 60% moins onéreux que leur référence.

Cette différence s'explique par la durée de développement d'un biosimilaire, qui est de 6 à 9 ans, contre 2 à 5 ans pour un générique. Le montant nécessaire au développement d'un biosimilaire s'élève entre 50 et 100 millions d'euros, contre 1 à 15 millions pour un générique. La commercialisation d'un biosimilaire nécessite un investissement conséquent en raison des coûts de recherche et de la complexité du processus de fabrication.

Les biomédicaments sont des médicaments onéreux. Une réduction de 5 à 20% du prix des biosimilaires par rapport au référent a, par conséquent, un impact important sur le montant d'économie engendré.

## H. Biosimilaires en France et en Europe

### a. En France

Actuellement en France, trois classes de biomédicament possèdent des biosimilaires : l'hormone de croissance, les érythropoïétines (EPO), et les facteurs de croissance granulocytaire (G-CSF). On dénombre ainsi un biosimilaire de l'hormone de croissance (Omnitrope®), deux biosimilaires de l'EPO (Binocrit® et Retacrit®) et quatre biosimilaires des G-CSF (Nivestim®, Ratiograstim®, Tevagrastim® et Zarzio®).

b. En Europe

Quatorze médicaments biosimilaires sont autorisés aujourd'hui en Europe :

- Epoïétine : Abseamed<sup>®</sup>, Binocrit<sup>®</sup>, Epoetin alfa Hexal<sup>®</sup>, Retacrit<sup>®</sup>, Silapo<sup>®</sup>.

Le médicament de référence de ces biosimilaires est Eporex<sup>®</sup>/Erypo<sup>®</sup>.

- Filgrastim : Biograstim<sup>®</sup>, Filgrastim Hexal<sup>®</sup>, Filgrastim ratiopharm<sup>®</sup>, Nivestim<sup>®</sup>, Ratiograstim<sup>®</sup>, Tevagrastim<sup>®</sup>, Zarzio<sup>®</sup>.

Le médicament de référence de ces médicaments biosimilaires est Neupogen<sup>®</sup>.

- Somatropine : Omnitrope<sup>®</sup>, Valtropin<sup>®</sup>.

Le médicament de référence de ces médicaments biosimilaires est Genotropin<sup>®</sup>.

Au 27 Septembre 2012, l'EMA a reçu sept demandes d'études pour des biosimilaires : une pour le filgrastim (lipegfilgrastim de Teva), une pour la follitropin alpha, deux pour l'infliximab et trois autres pour l'insuline humaine.

---

# - PARTIE II -

## EPO EN ONCOLOGIE

---

### I. Rappels sur l'érythropoïèse

#### A. Focus sur l'érythropoïétine

L'érythropoïétine est une glycoprotéine de structure globulaire. Le gène de l'EPO, localisé sur le chromosome 7 en région 7q11-22, code pour une glycoprotéine de 30 400 daltons comportant 193 acides aminés, qui par clivage du peptide signal de 27 acides aminés, conduit à la formation d'une protéine de 166 acides aminés<sup>64</sup>. Cette protéine comporte 3 sites de N-glycosylation sur les asparagines 24, 38 et 83, et un site d'O-glycosylation sur la sérine 126. Il existe par ailleurs 2 ponts disulfures dont l'intégrité est essentielle à l'activité. Sa demi-vie est de 4 à 7 heures et sa concentration plasmatique de 10 à 20 mU/ml.

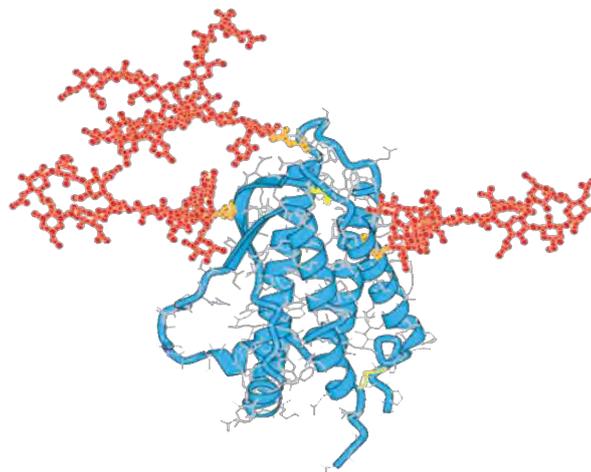


Figure 10 : Molécule d'EPO. Structure complexe tridimensionnelle glycosylée comprenant des acides sialiques et des ponts disulfures

---

<sup>64</sup> Fisher J.W. (2003) Erythropoietin : physiology and pharmacology update. Exp. Biol. Med., 228, pp.1-14

L'érythropoïétine participe de façon essentielle et spécifique à la différenciation de la lignée érythrocytaire. Comme les autres protéines de régulation, elle n'est présente dans l'organisme qu'en très faible quantité et ne peut être aisément obtenue par extraction. L'EPO humaine recombinante (rHu-EPO) constitue depuis plus de vingt ans un atout thérapeutique, avant tout pour les nombreux patients présentant une anémie symptomatique.

## B. Une longue histoire

C'est en 1863 qu'un médecin français, Denis Jourdanet (1815 – 1892), décrit au Mexique l'anémie des altitudes<sup>65</sup>. Il établit alors un lien de causalité entre les symptômes d'essoufflement et les palpitations cardiaques décrits par les voyageurs en montagne (mais aussi par les patients souffrant d'anémie liée à des pertes sanguines) et une défaillance dans l'oxygénation tissulaire, fondant la théorie dite de l'« hypoxie d'altitude ». En 1906, deux autres médecins français, Paul Carnot et Clotilde-Camille Deflandre suggèrent l'existence d'une substance circulante capable de stimuler la production de globules rouges<sup>66</sup>. Toutefois ce ne fut que dans les années 1950 que le cardiologue américain Kurt R. Reissman parvient à confirmer la stimulation de l'érythropoïèse par une substance qu'il dénomma « érythropoïétine » (EPO)<sup>67</sup>. Enfin en 1957, le physiologiste américain Leon Orris Jacobson (1911-1992) localisa la production de l'EPO au niveau du rein. Cette EPO, à laquelle la médecine clinique s'intéressa très tôt, fut purifiée en 1977, à la suite de travaux, en association, de l'américain Eugen Goldwasser et du japonais Takaji Miyake qui parvinrent à en isoler quelques milligrammes à partir de plus de 1 500 litres d'urine humaine<sup>68</sup>.

Le séquençage de la protéine, puis le clonage de son gène en 1985 rendirent alors possible la production de l'hormone à l'échelle industrielle grâce aux biotechnologies. La première EPO humaine destinée au traitement de l'anémie a obtenu son AMM en 1988.

La production de l'EPO physiologique est induite par des stimuli hypoxiques provoquant l'expression du facteur HIF-1 alfa. Le mécanisme par lequel l'organisme détecte l'existence d'une hypoxie et stimule la production de l'EPO n'est pas complètement élucidé. Il pourrait s'agir d'une protéine dont la confrontation changerait selon la pression partielle en oxygène dans le sang et qui stimulerait la transcription de l'ARNm de l'EPO, ou d'une sensibilité à des métabolites intermédiaires de l'oxygène (peroxyde d'oxygène, radicaux libres...)<sup>69</sup>.

Au total, plusieurs facteurs tels une baisse de la pression partielle en oxygène (séjour en altitude), la diminution du nombre de globules rouges à la suite d'une hémorragie ou d'une destruction excessive, une augmentation des besoins tissulaires en oxygène, sont donc

---

<sup>65</sup> Jourdanet D. (1906). De l'anémie des altitudes et de l'anémie en général dans ses rapports avec la pression de l'atmosphère. Ballière, Paris

<sup>66</sup> Carnot P., Deflandre C. (1906). Sur l'activité hématopoïétique du sérum au cours de la régénération du sang. Comptes rendus de l'Académie des Sciences, 143, pp. 384-386

<sup>67</sup> Reissman (1950). Studies on the mechanism of erythropoietin stimulation in parabiotic rats during hypoxia. Blood, 5, pp.347-380.

<sup>68</sup> Miyake T (1977). Purification of human erythropoietin. J. Biol. Chem., 252, pp.5558-5564

<sup>69</sup> Fisher J.W. (2003) Erythropoietin : physiology and pharmacology update. Exp. Biol. Med., 228, pp.1-14

connus pour accroître la sécrétion d'érythropoïétine. Inversement, un excès en oxygène dans les tissus diminue cette sécrétion. L'EPO est sécrétée à 90% par les cellules péri-tubulaires (interstitielles et/ou endothéliales) des reins et, de façon très minoritaire, par le foie (surtout chez le fœtus)<sup>70</sup>.

## C. Le rôle de l'EPO dans l'érythropoïèse

L'érythropoïèse est un processus physiologique complexe qui maintient l'homéostasie de l'oxygène dans l'organisme. Elle est régulée par l'érythropoïétine<sup>71</sup>. L'EPO agit directement sur les cellules sanguines progénitrices situées dans la moelle osseuse.

En présence d'EPO, les précurseurs érythroïdes se multiplient et se différencient en globules rouges. Les cellules souches myéloïdes se différencient tout d'abord en BFU-E (Burst Forming Unit Erythroid cell) puis en CFU-E (Colony Forming Unit Erythroid cell), qui expriment des récepteurs à l'EPO et dépendent d'elle pour survivre. Une stimulation prolongée par EPO entraîne la différenciation en érythroblastes en passant par différentes étapes de la maturation : proérythroblastes, érythroblastes basophiles, polychromatophiles puis orthochromatiques<sup>72</sup>. Enfin, ces cellules expulsent leur noyau et leurs organelles pour former des réticulocytes. Ceux-ci perdent leur réticuline après quelques jours pour donner des globules rouges. Leur durée de vie chez l'homme est de 100 à 120 jours. La sensibilité à l'EPO est perdue au cours de ces 2 derniers stades.

L'EPO stimule la prolifération et la différenciation des érythroblastes. En se fixant sur son récepteur, l'EPO active le transducteur de signal et activateur de transcription, JAK, ainsi que les voies PI3 kinase (phosphatidylinositol 3) et MAP kinase (mitogen activated protein). Cette activation entraîne une prolifération et une différenciation terminale des précurseurs érythroïdes et confère à ces cellules une protection contre l'apoptose.

Le système Fas / FasL joue également un rôle important dans la régulation de l'érythropoïèse. Il induit en effet l'apoptose des formes immatures. Fas est un peptide transmembranaire qui appartient à la famille des récepteurs au TNF et est impliqué dans la mort cellulaire<sup>73</sup>. Il est présent au stade immature de différenciation (proérythroblastes et érythroblastes basophiles). A l'inverse, FasL est fonctionnel chez les érythroblastes matures (polychromatophiles et orthochromatiques)<sup>74</sup>.

---

<sup>70</sup> Fisher J.W. (2003) Erythropoietin : physiology and pharmacology update. *Exp. Biol. Med.*, 228, pp.1-14

<sup>71</sup> Elliott S, Pham E, Macdougall IC. Erythropoietins: a common mechanism of action. *Exp Hematol* 2008;36;1573-84

<sup>72</sup> Testa U. Apoptotic mechanisms in the control of erythropoiesis. *Leukemia* 2004; 18:1176-99

<sup>73</sup> Itoh N et al. The polypeptide encoded by the cDNA for human cell surface antigen FAS can mediate apoptosis. *Cell* 1991,66:233-43

<sup>74</sup> De Maria R et al. Apoptotic role of Fas/Fas Ligand system in the regulation of erythropoiesis. *Blood*. 1999;93:796-803

La concentration d'EPO régule l'homéostasie des globules rouges :

- A des concentrations physiologiques d'EPO, les érythroblastes porteurs de FasL provoquent l'apoptose des formes immatures de manière Fas-dépendante suggérant l'existence d'un rétrocontrôle négatif des érythroblastes matures sur les formes immatures.
- A des concentrations plus élevées, l'EPO inhibe l'expression de Fas à la surface des érythroblastes immatures et favorise leur expansion en les protégeant de l'apoptose<sup>75</sup>.

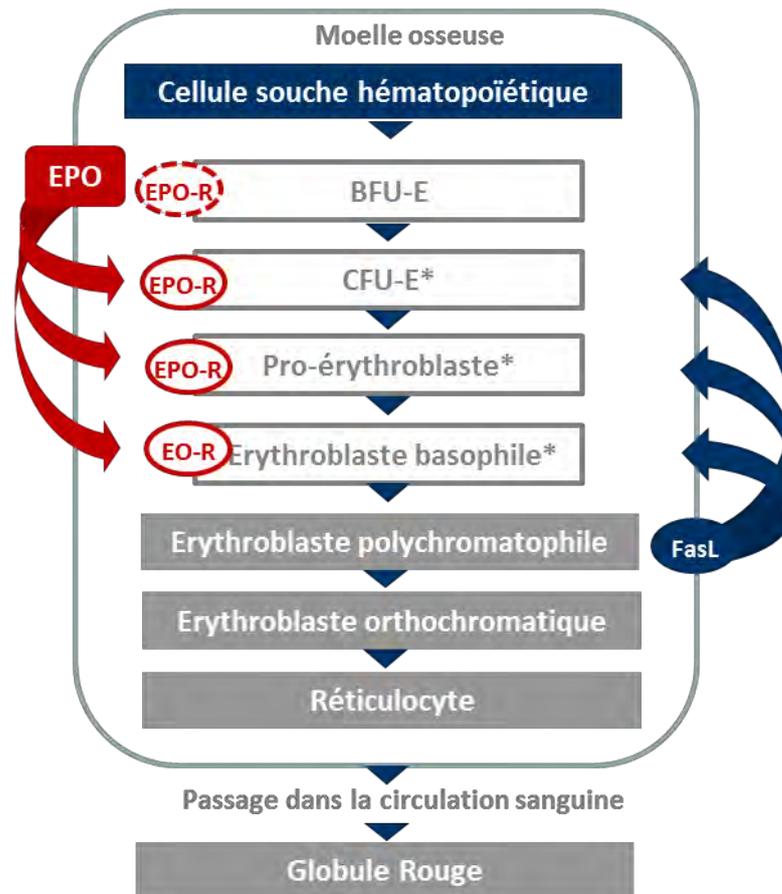


Figure 11 : Etapes de la différenciation érythroïde<sup>76 77</sup>

\* Cellules EPO-dépendantes

BFU-E : Burst Forming Unit Erythroid

CFU-E : Colony Forming Unit Erythroid

<sup>75</sup> Liu Y et al. Suppression of Fas / Fas ligand coexpression by erythropoietin mediates erythroblast expansion during the erythropoietic stress response in vivo. Blood 2006; 108:123-33

<sup>76</sup> Testa U. Apoptotic mechanisms in the control of erythropoiesis. Leukemia 2004; 18:1176-99

<sup>77</sup> Elliott S, Pham E, Macdougall IC. Erythropoietins: a common mechanism of action. Exp Hematol 2008;36;1573-84.

## II. Anémie en oncologie

L'anémie est un symptôme biologique. Elle est fréquemment observée chez les patients atteints de cancer, et si elle peut être liée à la maladie cancéreuse elle-même, elle est le plus souvent la conséquence du traitement spécifique du cancer, notamment des chimiothérapies, surtout lorsque celles-ci sont utilisées dans le traitement des formes métastatiques.

Jusqu'au début des années 90, les transfusions de globules rouges étaient le seul traitement des Anémies Chimio-Induites (ACI) et étaient réservées à la correction des anémies sévères. Le clonage du gène de l'érythropoïétine (EPO) et la production de formes recombinantes de l'EPO humaine ont permis l'utilisation de ce facteur de croissance pour une meilleure gestion des ACI. Toutefois, le recours au traitement par EPO doit obéir à des règles strictes et a fait l'objet, depuis 2007, de recommandations de plus en plus précises par les principales sociétés savantes et les agences réglementaires.

### A. Généralités

#### a. Définition de l'anémie et classification en fonction de son intensité

L'anémie se définit par une diminution de la quantité d'hémoglobine (Hb) fonctionnelle circulante totale.

Les valeurs normales de l'Hb circulante sont définies en fonction de l'âge et du sexe<sup>78</sup> : entre 12 et 16 g/dL chez la femme, et entre 14 et 18 g/dL chez l'homme.

En fonction du taux d'Hb circulante, l'OMS classe les anémies en<sup>79</sup> :

- Légère (grade 1) : Taux d'Hb compris entre 10,9 et 9,5 g/dL ;
- Modérée (grade 2) : Taux d'Hb compris entre 9,4 et 8,0 g/dL ;
- Sérieuse/sévère (grade 3) : Taux d'Hb compris entre 7,9 et 6,5 g/dL ;
- Et potentiellement fatale (grade 4) : Taux d'Hb inférieur à 6,5 g/dL.

D'un point de vue mécanistique, l'anémie est la conséquence d'une rupture de l'équilibre physiologique entre la production et la destruction des globules rouges (dont la durée de vie normale est de 120 jours).

---

<sup>78</sup> WHO/UNICEF/UNU. Iron deficiency anaemia: assessment, prevention, and control. Geneva, World Health Organization, 2001 (WHO/NHD/01.3).

<sup>79</sup> Groopman JE, Itri LM. Chemotherapy-induced anemia in adults - incidence and treatment, J Natl Cancer Inst 1999; 91(19):1616-34

Les différents mécanismes qui expliquent l'anémie sont notamment <sup>80</sup> :

- Une augmentation de la destruction des globules rouges ou érythrocytes, et l'on parle alors d'hyperhémolyse ;
- Des pertes sanguines qui peuvent elles-mêmes être liées à :
  - Des saignements au niveau de lésions digestives (ulcères, polypes, cancer, ...);
  - Des menstruations trop abondantes et/ou prolongées, et/ou trop fréquentes
  - Des lésions gynécologiques, fibrome par exemple
  - Un acte chirurgical
- Un défaut de production des globules rouges ou de l'Hb, tel qu'une carence en Fer, une carence en vitamine B9 ou folates, une carence en vitamine B12, une insuffisance rénale chronique ;
- Une anomalie de l'Hb, thalassémie ou drépanocytose par exemple.

#### b. Données épidémiologiques

Les données épidémiologiques concernant l'anémie au cours des cancers sont peu nombreuses dans la littérature. Néanmoins, deux études publiées nous renseignent sur l'épidémiologie de l'anémie dans les différents types de cancer. Il s'agit de :

- L'étude ECAS (European Cancer Anemia Survey ou Association Européenne Anémie et Cancer) publiée en 2004<sup>81 82</sup>
- L'étude F-ACT (French-Anemia Cancer Treatment) publiée en 2007 <sup>83</sup>

##### i. *Etude ECAS (European Cancer Anaemia Survey)*

L'étude ECAS est une étude observationnelle prospective, réalisée dans des centres anticancéreux de 24 pays européens entre Janvier 2001 et Février 2002<sup>84</sup>. Les malades (n= 14 912 ; âge > 18 ans) ont été inclus entre Janvier et Juillet 2001 et suivi sur une période de 6 mois. La prévalence de l'anémie, définie par un taux d'Hb <12 g/dL, a été observée chez 39,3% des malades lors de l'inclusion et chez 67% d'entre eux au cours des 6 mois de suivi (notifiée par au moins une valeur de l'Hb < 12 g/dL). L'incidence de l'anémie, quant à elle, était de 53,7% (apparition d'une anémie sous traitement pendant la période de suivi chez 2 732 malades non-anémiques à l'inclusion et traités par chimiothérapie et/ou radiothérapie).

---

<sup>80</sup> Pujade-Lauraine E., Gascon P. The burden of anaemia in patients with cancer. *Oncology* 2004; 67(Suppl 1): 1-4.

<sup>81</sup> Ludwig H., Van Belle S, Barrett-Lee P et al. The European Cancer Anaemia Survey (ECAS): a large, multinational, prospective survey defining the prevalence incidence, and treatment of anaemia in cancer patients. *Eur J Cancer* 2004; 40(15): 2293–306.

<sup>82</sup> Schneider M., Frequency of anaemia in French cancer patients with solid tumours or haematological diseases. Results from the European Cancer Anemia Survey (ECAS). *Oncologie* 2005; 7(5):397-402.

<sup>83</sup> Guardiola E. et al., Management of anaemia in patient with cancer: results of the F-ACT study (French Anaemia Cancer Treatment). *Bull Cancer*. 2007 Oct 1; 94(10):907-14.

<sup>84</sup> Ludwig H., Van Belle S, Barrett-Lee P et al. The European Cancer Anaemia Survey (ECAS): a large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancer patients. *Eur J Cancer* 2004; 40(15): 2293–306.

Une analyse complémentaire portant sur les 1 335 malades inclus en France a également fait l'objet, en 2005, d'une publication<sup>85</sup>. Lors de l'enregistrement, 49,4% des malades étaient anémiques et pendant les 6 mois de la période de suivi, 75% des malades ont présenté au moins un épisode d'anémie. Chez les malades non anémiques lors de l'entrée dans l'étude et qui ont reçu une chimiothérapie, l'incidence de l'anémie a atteint 58%.

Les résultats de cette sous population (n = 1 203) sont donc concordants avec ceux de la population générale étudiée (n = 14 912).

Il faut noter, par ailleurs, que 60% des malades anémiques n'ont pas reçu de traitement spécifique de l'anémie pendant la période de l'étude.

ii. Etude F-ACT (French Anemia Cancer Treatment study)<sup>86</sup>

L'étude F-ACT est une étude observationnelle rétrospective sur 12 mois (mi-2005 à mi-2006), menée en France auprès de 178 praticiens dans 112 centres traitant des tumeurs solides et des hémopathies malignes. Elle a concerné 2 782 patients (tumeurs solides 68%, hémopathies malignes 27%, données manquantes 5%).

Le taux d'Hb médian à l'inclusion était égal à 11,6 g/dL et 44% des malades avaient un taux d'Hb  $\leq 11$  g/dL, taux retenu par les auteurs pour définir l'existence d'une anémie. Le pourcentage de patients présentant un taux d'Hb  $\leq 11$  g/dL, à la date d'inclusion était de 42% en cas de tumeur solide et de 47% en cas d'hémopathie maligne. Par ailleurs, 74% des malades avaient présenté une anémie au cours des 12 derniers mois (tumeurs solides 72%, hémopathies malignes 79%).

	Toutes tumeurs	Tumeurs solides	Hémopathies malignes
<b>Taux d'hémoglobine :</b>			
- Médiane	11,6 g/dL	11,7 g/dL	11,4 g/dL
- Extrêmes	5,2 – 18,5 g/dL	5,2 – 18,5 g/dL	5,3 – 16,7 g/dL
<b>Patients anémiés (Hb <math>\leq 11</math> g/dL) à l'inclusion (%)</b>	44	42	47
<b>Patients anémiés (Hb <math>\leq 11</math> g/dL) au cours des 12 derniers mois (%)</b>	74	72	79

Tableau 6 : Prévalence de l'anémie

D'autre part, cette étude analysait la prévalence de l'anémie en fonction de la localisation cancéreuse. Comme le montre le tableau 7, celle-ci est particulièrement élevée au cours des hémopathies malignes et particulièrement des syndromes myélodysplasiques, du myélome multiple et des leucémies et, parmi les tumeurs solides, au cours des cancers d'origine gynécologique. Elle est moins élevée dans les cancers des voies aéro-digestives supérieures (VADS), les cancers urogénitaux et les cancers du sein.

<sup>85</sup> Schneider M., Frequency of anaemia in French cancer patients with solid tumours or haematological diseases. Results from the European Cancer Anemia Survey (ECAS). *Oncologie* 2005; 7(5):397-402.

<sup>86</sup> Guardiola E. et al., Management of anaemia in patient with cancer: results of the F-ACT study (French Anaemia Cancer Treatment). *Bull Cancer*. 2007 Oct 1; 94(10):907-14.

Localisation	Patients anémiés à la date du relevé (%)	Patients anémiés au cours des 12 mois précédents (%)	Patients jamais anémiés
Sein	30	62	38
Colorectal	38	69	31
Poumon	51	78	22
Prostate	51	69	31
Ovaire	52	90	10
VADS	35	69	31
Estomac	55	82	18
Lymphome	35	74	26
Myélome	64	85	15
Leucémie	60	76	24
Myélodysplasie	97	98	2

Tableau 7 : Prévalence de l'anémie chez les patients en fonction de la localisation cancéreuse

Enfin, l'étude a analysé la prévalence de l'anémie en fonction du statut thérapeutique. Lors de l'inclusion, le pourcentage de patients atteints d'une tumeur solide, et présentant une anémie (Hb < 11 g/dL), était respectivement de :

- 49% pour les patients traités par chimiothérapie,
- 36% pour les patients traités par radiothérapie,
- 42% pour les patients traités par radio-chimiothérapie,
- et de 19% pour les patients ne recevant aucun traitement spécifique.

Chez les patients atteints d'hémopathie maligne, ces pourcentages étaient respectivement de 51%, 50%, 100%, et 41%.

Patient anémié à la date du relevé (%)	Chimiothérapie	Radiothérapie	Radio-chimiothérapie	Pas de traitement*
Toutes tumeurs	49	38	43	28
Tumeurs solides	49	36	42	19
Hémopathies malignes	51	50	100	41

Tableau 8 : Prévalence de l'anémie en fonction du statut thérapeutique.

\*Patient ne recevant aucun traitement spécifique lors de l'enregistrement.

Bien que la méthodologie utilisée (étude prospective avec suivi versus étude rétrospective) et la définition de l'anémie (Hb < 12 g/dL versus Hb ≤ 11 g/dL) ne soient pas les mêmes, la sous-population de malades enregistrés en France dans l'étude ECAS et la population de l'étude F-ACT ont été comparées par les auteurs de cette dernière.

Le tableau 9, avec les réserves évoquées et l'ajustement en fonction de la définition de l'anémie pour pouvoir comparer les données, montre qu'entre 2001 et 2005-2006 :

- la prévalence de l'anémie dans les tumeurs solides a augmenté de 8% (54 versus 46%),
- alors qu'elle a au contraire diminué de 9% (57 versus 66%) dans les hémopathies malignes.

Cette augmentation de la prévalence de l'anémie dans les tumeurs solides pourrait être due à une intensification des traitements et au vieillissement de la population.

Au contraire, la diminution notée dans les hémopathies malignes pourrait être la conséquence d'un diagnostic plus précoce à des stades où l'on n'observe pas d'anémie.

Etudes	% de patients anémié Tumeurs solides	% de patients anémié Hémopathies malignes
ECAS (Hb < 12 g/dL)	46%	66%
F-ACT selon norme EORTC (Hb ≤ 11 g/dL)	42%	47%
F-ACT selon norme ECAS 2007 (Hb < 12 g/dL)	54% (+8%) <sup>a</sup>	57% (-9%) <sup>a</sup>

Tableau 9 : Comparaison de la prévalence de l'anémie entre l'étude F-ACT et l'étude ECAS.

<sup>a</sup> : Différence par rapport au pourcentage de patients anémiés dans l'étude ECAS (population enregistrée par les centres français).

### c. Etiologies des anémies chez les patients atteints de cancer

Chez les patients atteints de cancer, l'anémie peut être liée à la maladie cancéreuse en dehors de tout traitement spécifique de celle-ci ou être la conséquence du traitement, chimiothérapie essentiellement, et l'on parle alors d'Anémie Chimio-Induite.

Les étiologies de cette anémie liée au cancer sont multifactorielles<sup>87</sup>.

Dans la majorité des cas, lorsqu'elle n'est pas la conséquence du traitement, l'anémie est la résultante d'un syndrome inflammatoire chronique. L'activation des cytokines inflammatoires s'accompagne en effet d'une production inadéquate d'érythropoïétine, d'un défaut d'utilisation du Fer et d'une inhibition de la prolifération des érythroblastes<sup>88</sup>.

Mais il peut également exister, au cours de la maladie cancéreuse, une carence martiale, et plus rarement une carence en folates (vitamine B9) ou en vitamine B12.

Enfin, plus rarement, l'anémie peut être la conséquence d'un envahissement tumoral de la moelle osseuse ou la conséquence d'une hyper-hémolyse.

<sup>87</sup> Bokemeyer C, Aapro MS, Courdi A et al., EORTC guidelines for the use of erythropoietic proteins in anaemic patients with cancer. Eur J Can 2004; 40: 2201–16

<sup>88</sup> Bokemeyer C, Aapro MS, Courdi A et al., EORTC guidelines for the use of erythropoietic proteins in anaemic patients with cancer. Eur J Can 2004; 40: 2201–16.

#### d. Symptômes de l'anémie

Les symptômes de l'anémie<sup>89</sup> sont dominés par la fatigue, qui peut s'accompagner de céphalées, d'étourdissements, de palpitations, traduisant l'existence d'une tachycardie, ou encore d'une dyspnée d'effort ou permanente (fonction du degré de sévérité de l'anémie).

Ces symptômes peuvent avoir un impact sur la vie professionnelle et la vie sociale. A titre d'exemple, il est à noter l'apparition d'une diminution de la tolérance au travail, un isolement social, et une réduction de l'activité sexuelle.

L'anémie peut également avoir un retentissement sur la santé mentale du patient, et se traduire par une sensation de peur, des difficultés accrues pour se concentrer, un état dépressif, ou une léthargie.

Cependant, l'anémie peut également être totalement asymptomatique, notamment lorsqu'elle est d'installation très progressive.

#### e. Facteurs de risque associés à l'anémie

Chez les patients atteints de cancer, les principaux facteurs impliqués dans la pathogénèse de l'anémie sont<sup>90</sup> :

- La maladie elle-même, et notamment le type de tumeur,
- L'atteinte de la moelle osseuse hématopoïétique, fréquente dans les hémopathies malignes, beaucoup plus rare dans les tumeurs solides,
- Le traitement spécifique de la maladie, par chimiothérapie surtout mais aussi à un moindre degré par radiothérapie,
- Un saignement lié au cancer ou à la chirurgie,
- Une hémodilution, une hémophagocytose, une hyper-hémolyse,
- Un hypersplénisme,
- Une insuffisance rénale,
- Une carence nutritionnelle.

Il existe par ailleurs des facteurs de risque associés au patient lui-même, tel que l'âge, le sexe, mais aussi la présence de comorbidités pouvant elles-mêmes entraîner une anémie.

Le tableau 10, réalisé à partir de l'analyse de 2 070 patients, indique les principaux facteurs de risque et l'importance de leur impact sur la survenue d'une anémie<sup>91</sup>. Cette étude montre que le taux d'Hb initial est le facteur dont l'impact est le plus important, et lorsqu'il est inférieur ou égal à 13,4 g/dL chez l'homme et 12,9 g/dL chez la femme, le risque d'anémie est multiplié par 3,8.

---

<sup>89</sup> National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Cancer-related fatigue. Clinical Practice Guidelines in Oncology (v.1.2006) .Available at: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/PDF/fatigue.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/fatigue.pdf)

<sup>90</sup> Birgegard G, Aapro MS, Bokemeyer C et al. Cancer-related anaemia: pathogenesis, prevalence and treatment. *Oncology* 2005; 68 (Suppl 1): 3–11.

<sup>91</sup> Barrett-Lee PJ, et al. Independent risk factors for anemia in cancer patients receiving chemotherapy : results from the European Cancer Anaemia Survey, *Oncology* 2006;70(1):34-48. Epub 2006 Feb 21

Il faut également souligner l'importance du type de cancer : le risque de survenue d'une anémie est en effet plus élevé en cas de cancer du poumon ou de cancer gynécologique (x 3.3) comparé aux cancers digestifs et notamment colorectaux. Dans une moindre mesure cette augmentation du risque est retrouvée quel que soit le type de cancer par rapport aux cancers digestifs (x 2.3).

<b>Variable prédictive statistiquement significative</b>	<b>Odds ratio ajustés</b>
<b>Taux d'Hb initial : ≤12,9 (Femme) et ≤ 13,4 g/dL (Homme)</b>	3,8
<b>Poumon / Gynécologique vs. GI-colorectal</b>	3,3
<b>Tout autre site vs. GI-colorectal</b>	2,3
<b>WHO PS 2 / 3 / 4 vs. 0 / 1</b>	2,2
<b>Platine vs. Pas de platine</b>	2,1
<b>Sexe féminin vs. Masculin</b>	1,5
<b>Maladie persistante/récurrente vs. Non</b>	1,5
<b>Age : ≥ 70 ans vs. &lt; 70 ans</b>	1,5
<b>IMC élevé vs. IMC bas</b>	0,6

Tableau 10 : Facteur de risque d'anémie (2 070 patients)

WHO PS = Indice d'état général de l'OMS. IMC = Indice de Masse Corporelle.

Enfin, l'âge et le sexe jouent également un rôle, avec une augmentation du risque de survenue de 1,5 chez les patients de plus de 70 ans d'une part, et chez les femmes d'autres part.

Concernant l'impact du traitement, les associations à base de sels de platine sont connues pour augmenter le risque d'anémie : cette augmentation était de 2,1 par rapport à celles qui n'en comportent pas.

Par ailleurs, Darut-Jouve et al.<sup>92</sup>, ainsi que Venturini et al.<sup>93</sup>, ont montré dans leurs études que le risque de survenue d'une anémie est également lié aux doses de cytotoxiques administrées.

Ainsi, en cas de chimiothérapie néo-adjuvante par FEC-HD (5-Fluorouracile, Epirubicine, Cyclophosphamide – à fortes doses), dans le cancer du sein localement avancé, une anémie de grades 1 ou 2 est observée au cours de 48% des cycles et de grade 3 ou 4 au cours de 6,3% des cycles.

De même, en traitement adjuvant (avec intensification de dose) du cancer du sein à un stade précoce, le FEC 14, par rapport au classique FEC 21, s'accompagne d'une augmentation de l'anémie de 19% (38% versus 19%).

<sup>92</sup> Darut-Jouve et al., Chimiothérapie néoadjuvante FEC-HD dans le cancer du sein localement évolué, Bulletin du Cancer 1999 ; 86(2) :189-194.

<sup>93</sup> Venturini M. et al., Dose-dense adjuvant chemotherapy in early breast cancer patients: results from a randomized trial. J Natl Cancer Inst. 2005 Dec 7; 97(23):1724-33

f. Impact de l'anémie sur la qualité de vie

i. *Corrélation entre taux d'Hb et Qualité de vie*

Il a été montré par Crawford et al.<sup>94</sup>, qu'il existe une corrélation significative entre l'augmentation du taux d'Hb et l'amélioration du score de global de QoL. Ce dernier est mesuré à l'aide d'une échelle analogue linéaire (LASA = Linear Analogue Scale Assessment<sup>95</sup>). Il est demandé aux patients de placer une marque verticale sur une l'échelle visuelle, graduée de 0 à 100 mm, en réponse à 3 questions:

- Comment évaluez-vous votre niveau d'énergie ? (0 = le plus bas possible, 100 = le plus élevé possible)
- Comment évaluez-vous votre capacité à effectuer vos activités quotidiennes ? (0 = la plus mauvaise possible ; 100 = la meilleure possible)
- Comment évaluez-vous votre qualité de vie générale ? (0 = la pire possible ; 100 = la meilleure possible)

Un score LASA élevé représente une meilleure qualité de vie, et respectivement, un faible score, une qualité de vie jugée mauvaise par le patient.

Dans les trois études que les auteurs ont analysé<sup>96 97 98</sup>, le taux d'Hb moyen lors de l'enregistrement des malades était compris entre 9,3 g/dL (Glaspy et al., Demetri et al.) et 9,5 g/dL (Gabilove et al.) et le score global de QoL était inférieur à 50 mm (échelle de 0 à 100 mm) ce qui traduisait une altération du statut fonctionnel des sujets.

A l'issue du traitement mis en place pour corriger l'anémie, le taux moyen d'Hb dans ces trois études a augmenté respectivement de 1,9 g/dL, 2,0 g/dL et 1,7 g/dL, soit, pour l'ensemble des malades (n = 1 748, respectivement 441, 543 et 764), un taux moyen d'Hb de 1,9 g/dL, avec une différence statistiquement significative ( $p \leq 0,0001$ ).

Dans le même temps, le score global de QoL a augmenté respectivement de 10,8, 8,1 et 8,7 mm, ces différences étant toutes statistiquement significatives ( $p < 0,0001$  ajusté pour des comparaisons multiples).

---

<sup>94</sup> Crawford J. et al., Clinical benefits of epoetin alfa therapy in patients with lung cancer. Clin Lung Cancer. 2002 Feb; 3(3):180-90.

<sup>95</sup> Dona EC et al., Validation of Single-Item Linear Analog Scale Assessment of Quality of Life in Neuro-Oncology Patients. NIH Public Access. J Pain Symptom Manage 2007; 34(6): 628-638.

<sup>96</sup> Glaspy J, Bukowski R, Steinberg D, et al, Impact of therapy with epoetin alfa on clinical outcomes in patients with nonmyeloid malignancies during cancer chemotherapy in community oncology practice. Procrit Study Group. J Clin Oncol 1997; 15:1218- 1234.

<sup>97</sup> Demetri GD, Kris M, Wade J, et al, Quality-of-life benefit in chemotherapy patients treated with epoetin alfa is independent of disease response or tumor type: results from a prospective community oncology study. Procrit Study Group. J Clin Oncol 1998; 16: 3412-3425.

<sup>98</sup> Gabilove JL, Cleeland CS, Livingston RB, et al., Clinical evaluation of once-weekly dosing of epoetin alfa in chemotherapy patients: improvements in hemoglobin and quality of life are similar to three-times-weekly dosing. J Clin Oncol 2001; 19:2875- 2882.

De plus, l'étude a montré une amélioration significativement supérieure de la qualité de vie, dans la quasi-totalité des cas, chez les patients dont le gain d'hémoglobine était supérieur à 2 g/dL.

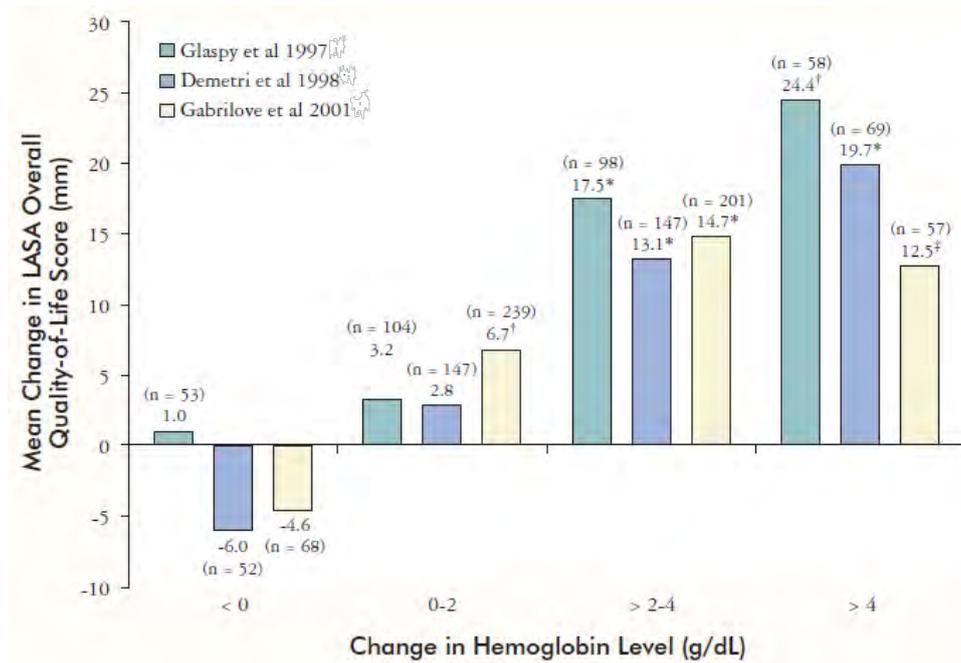


Figure 12 : Corrélation entre l'augmentation du taux d'Hb et l'amélioration du score de Qualité de Vie (QoL)

## ii. Impact de l'anémie sur la Qualité de Vie <sup>99</sup>

La Qualité de Vie des patients dépend aussi de la perception qu'ils ont des symptômes liés à l'anémie.

L'enquête « Regards croisés » menée par Chouaïd et al. en 2009 auprès de 300 patients atteints de cancer (cancers du sein, du poumon et colorectal ou hémopathie maligne non myéloïde) et de 359 professionnels de santé (250 médecins et 109 infirmières) a évalué et comparé leur perception de la prise en charge de la fatigue et de l'Anémie Chimio-Induite.

La fatigue a été l'effet indésirable de la chimiothérapie le plus souvent cité par les patients (77%) et elle arrive largement devant les nausées-vomissements et l'alopécie. Elle est décrite par les patients comme le symptôme qui affecte le plus leur vie quotidienne (67%) voire comme leur problème majeur (37%). Toutefois, elle était considérée par 75% des patients comme une conséquence inévitable de la chimiothérapie, ce qui probablement s'explique par le fait que 87% d'entre eux reconnaissaient avoir été informés par leur médecin que la chimiothérapie pouvait entraîner une fatigue.

Enfin, 64% des patients déclaraient être prêts à suivre un traitement supplémentaire pour traiter la fatigue.

<sup>99</sup> Chouaïd C. et al., "Regards croisés 2009": survey about perception and management of fatigue and chemotherapy-induced anemia conducted among cancer patients and health professionals, *Oncologie* 2010; 12(3): 239-244.

Effets indésirables (EI) (%) #	EI abordés par le médecin*	EI dont souffrent (ou ont souffert) les patients*	EI qui affectent le plus la vie quotidienne*	EI majeur (qui affecte le plus la vie quotidienne)**
Fatigue	87	77	67	37
Nausées	83	57	31	6
Perte de cheveux, poils (alopécie)	71	56	35	16
Vomissements	75	40	20	2
Anémie	59	35	18	2
Anxiété (liée aux séances de chimiothérapie)	27	24	11	3
Diarrhées	40	23	14	3
Dépression	25	20	12	4
Douleur	27	20	12	5
Fièvre	56	18	6	1
Lésions dans la bouche ou mucites	36	18	7	1
Perte des ongles / ongles abîmés	31	15	3	1

\* : Total supérieur à 100 % (plusieurs réponses possibles)

\*\* : Une seule réponse possible

# : Parmi les 30 propositions, 18 effets indésirables ne sont pas présentés dans le tableau, car ils étaient cités par une minorité de patients

Tableau 11 : Effets indésirables (EI) de la chimiothérapie cités par les patients (n = 300) : évoqués par le médecin lors de la mise en place de la chimiothérapie, ceux dont souffrent effectivement les patients, ceux qui affectent le plus leur vie quotidienne et l'effet indésirable majeur.

#### g. Impact de l'anémie sur le pronostic vital<sup>100</sup>

Au-delà de son impact sur la qualité de vie, l'anémie peut également avoir un impact sur la survie. Plusieurs études, dans des types de tumeurs différents, ont montré que les patients anémiques avaient une survie plus courte que les patients non anémiques.

Caro et al. à partir d'une analyse exhaustive de la littérature utilisant Medline (200 articles identifiés parmi lesquels 60 comportant des données de survie en fonction de l'existence d'une anémie et du taux d'Hb), ont mis en évidence une augmentation globale du risque relatif de décès de 65% chez les patients cancéreux anémiques. Toutefois, il est important de souligner que cette augmentation est très variable en fonction du type de tumeur, comme le montre le tableau 12, allant de 19% dans les cancers du poumon à 75% dans les cancers des voies aéro-digestives supérieures (VADS).

<sup>100</sup> Caro JJ et al., Anemia as an independent prognostic factor for survival in patients with cancer: a systemic, quantitative review. Cancer 2001 Jun 15; 91(12):2214-21.

Type de tumeur	Augmentation du Risque Relatif de décès chez les patients anémiques (%) IC 95%
Carcinome pulmonaire	19 (10-29)
Carcinomes VADS	75 (37-123)
Cancer de la prostate	47 (21-78)
Lymphome	67 (30-113)
Augmentation du RR global de décès	65 (54-77)

Tableau 12 : Conséquences sur la survie. IC, intervalle de confiance

Dans cette compilation de 60 publications, la majorité des patients recevaient une chimiothérapie ou une radiothérapie au moment de la détermination du taux d'Hb. Il n'est pas précisé si les patients avaient reçu une transfusion.

## B. Prise en charge de l'anémie chez les patients atteints de cancer

### a. Historique

Jusqu'au début des années 80, les transfusions de globules rouges étaient le seul traitement disponible de l'Anémie Chimio-Induite chez les patients atteints de cancer. En règle générale, elles étaient réservées aux anémies sévères, c'est-à-dire lorsque le taux d'Hb était à inférieure à 10 g/dL.

Le clonage du gène de l'érythropoïétine (EPO) au début des années 80, et la production d'EPO recombinante, ont permis l'évaluation de celle-ci, dans un premier temps dans l'anémie de l'insuffisance rénale (1986), puis dans l'anémie liée au cancer (1990)<sup>101</sup>.

Le premier enregistrement en Europe de l'EPO pour le traitement des anémies liées au cancer concernait les anémies liées à l'utilisation du cisplatine seul ou en association (1993)<sup>102</sup>.

A partir de 1998, il a été envisagé d'utiliser l'EPO pour améliorer la Qualité de Vie chez les patients atteints de cancer.

Au début des années 2000, l'EPO a été préconisée pour le traitement des ACI<sup>103</sup>.

<sup>101</sup> . Bokemeyer C, Aapro MS, Courdi A et al., EORTC guidelines for the use of erythropoietic proteins in anaemic patients with cancer. Eur J Can 2004; 40: 2201–16

<sup>102</sup> <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/08/briefing/2008-4345b2-03-FDA-Appendix2.pdf>

<sup>103</sup> Rizzo J.D. et al, ASCO/ASH clinical practice guideline update on the use of Epoetin and Darbepoetin in adult patients with cancer, J Clin Oncol. 2010 Nov 20; 28(33):4996-5010. Epub 2010 Oct 25

## b. Transfusion sanguine

Avant l'introduction des EPO, les transfusions allogéniques de globules rouges représentaient l'unique moyen de corriger les anémies liées au cancer, et notamment les Anémies Chimio-Induites. Les praticiens y recourent encore dans les cas graves<sup>104</sup>, anémies aiguës et sévères (Hb inférieure à 8 g/dL), car elles permettent une réponse immédiate.

Mais cette réponse n'est pas durable, contraignant à des répétitions fréquentes. Les globules rouges transfusés sont souvent fonctionnellement défectueux (durée de vie diminuée), et environ 20% des transfusions engendrent des effets indésirables, parfois sévères et qui peuvent même engager le pronostic vital.

Les principaux effets indésirables liés aux transfusions, outre le risque d'incompatibilité accidentelle, sont<sup>105</sup> :

- L'hypervolémie,
- La surcharge en Fer,
- L'hyperhémolyse,
- L'immunosuppression, l'allo-immunisation, les réactions allergiques,
- Les infections graves, et notamment virales (Hépatite C, VIH), malgré les précautions prises par les biologistes : recherche de CMV, groupage HLA, typage antigénique....).

## c. L'érythropoïétine (EPO)

L'érythropoïétine (EPO) est une hormone produite par les reins dont le rôle est de contrôler la production des globules rouges ou érythrocytes (érythropoïèse).

Les formes recombinantes humaines de l'EPO (rHuEPO) permettent une correction plus durable de l'anémie que les transfusions, et ceci avec un meilleur rapport bénéfices / risques<sup>106</sup>.

L'évaluation de l'EPO a démontré son efficacité dans les ACI, à la fois en terme :

- D'augmentation du taux d'Hb,
- De diminution des besoins transfusionnels,
- D'amélioration de la Qualité de Vie.

D'autre part, il est intéressant de noter que Littlewood et al.<sup>107</sup>, ont montré une augmentation du taux d'Hb sous EPO versus placebo, et sa corrélation en fonction de la

---

<sup>104</sup> National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Cancer- and Chemotherapy-induced Anaemia. Clinical Practice Guidelines in Oncology (v.2.2011). Available at: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/PDF/anemia.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/anemia.pdf)

<sup>105</sup> Expert Working Group. Guidelines for red blood cell and plasma transfusion for adults and children. CMAJ 1997; 156(11 Suppl): S1-24.

<sup>106</sup> Bokemeyer C, Aapro MS, Courdi A et al., EORTC guidelines for the use of erythropoietic proteins in anaemic patients with cancer: 2006 update. Eur J Can 2007; 43: 258-70.

<sup>107</sup> Littlewood TJ, et al. Effects of epoetin alpha on hematologic parameters and quality of life in cancer patients receiving non-platinum chemotherapy: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Clin Oncol. 2001 Jun 1; 19(11):2865-74

durée de traitement. Dans cette étude, l'augmentation du taux d'Hb était visible à partir de la 2<sup>ème</sup> semaine de traitement et atteignait un plateau entre la 20<sup>ème</sup> et la 24<sup>ème</sup> semaine.

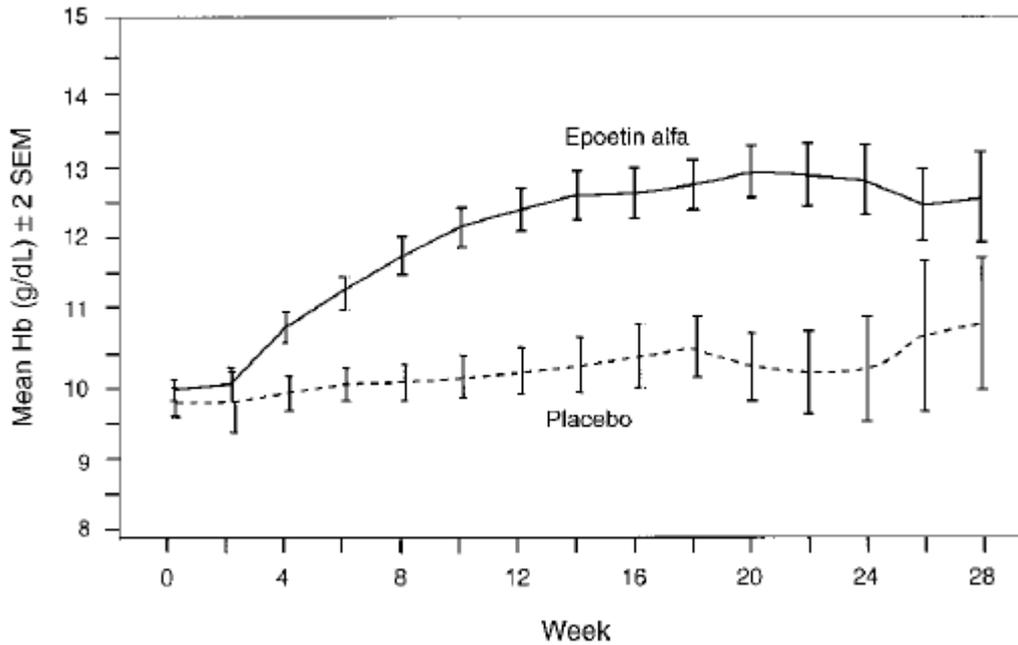


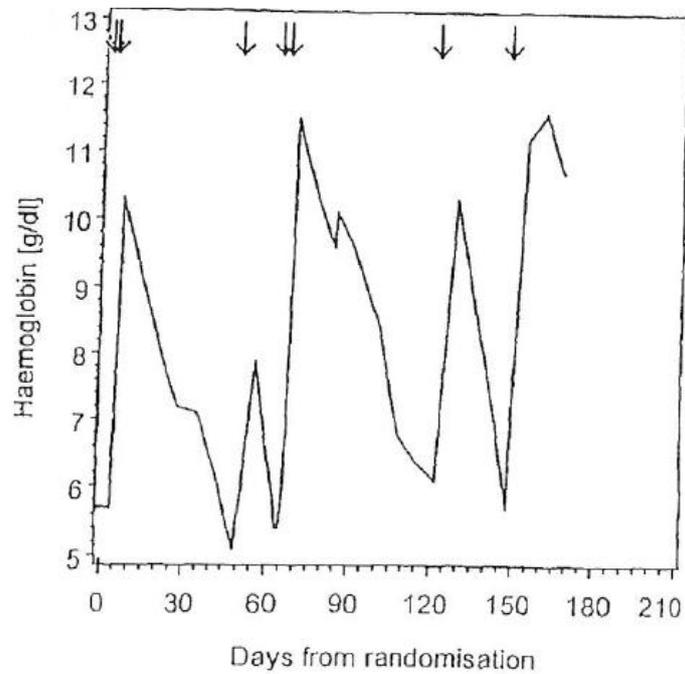
Figure 13 : Augmentation du taux d'Hb sous EPO versus placebo, en fonction de la durée du traitement

Deux autres études (Österborg et al., Ludwig et al.) ont souligné l'intérêt de l'utilisation en continue d'EPO qui permet le développement d'une stratégie d' « amélioration – maintenance », alors que les transfusions itératives ne permettent qu'une stratégie de « rattrapage » comme le montre la figure 4<sup>108 109</sup>.

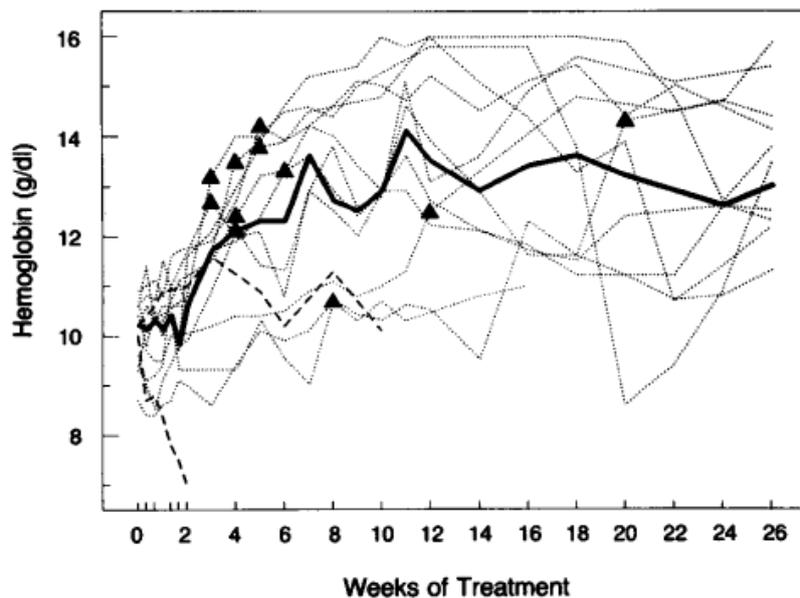
De plus, les transfusions sanguines répétées peuvent inhiber la production endogène d'érythropoïétine, et donc entraîner une diminution de l'érythropoïèse, ce qui peut avoir pour conséquence une plus grande dépendance aux transfusions.

<sup>108</sup> Österborg A. Recombinant human erythropoietin (rHuEPO) therapy in patients with cancer-related anaemia: what have we learned? *Med Oncol* 1998; 15 (Suppl 1): S47–S49.

<sup>109</sup> Ludwig H, Fritz E, Kotzmann H, Hocker P, Gisslinger H, Barnas U. Erythropoietin treatment of anemia associated with multiple myeloma. *N Engl J Med* 1990; 322(24): 1693–9



A : Evolution de la concentration d'hémoglobine chez un patient atteint d'un myélome multiple régulièrement transfusé



B : Evolution de la concentration d'hémoglobine durant 6 mois de traitement par EPO (n=13)

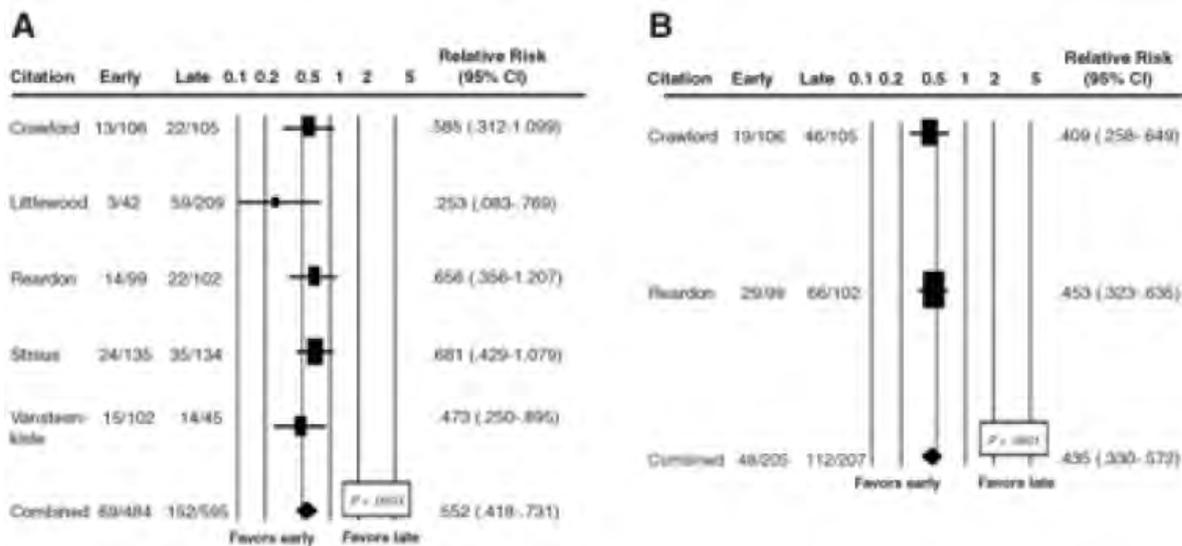
Figures 14 A et B : « Stratégie de rattrapage par transfusion vs. Stratégie d'amélioration-maintenance par EPO : un modèle conceptuel »

Dans une autre publication, Lyman<sup>110</sup> a démontré, à partir d'une analyse systématique de données issues d'études randomisées contrôlées, l'intérêt d'une utilisation précoce des EPO.

<sup>110</sup> Lyman GH, Benefits of early intervention with erythropoiesis-stimulating proteins in chemotherapy-induced anemia. *Oncology* 2006 Jul; 20(8 Suppl 6):16-20.

Comme cela apparaît sur la figure A, le risque relatif de devoir recourir aux transfusions est diminué de façon significative lors de l'utilisation précoce des EPO (HR = 0,55 ; IC 95% = 0,42-0,73 ; p < 0,0001).

Par ailleurs (B), le risque relatif de chute du taux d'Hb au-dessous de 10 g/dL est également significativement réduit dans ces mêmes conditions (HR = 0,44 ; IC 95% = 0,33-0,57 ; p < 0,0001).



Figures 15 A et B : Intérêt d'une utilisation précoce des EPO

Suite à une mise en garde de l'EMA, l'utilisation des érythropoïétines chez certains patients cancéreux ayant une anémie induite par la chimiothérapie et dont l'espérance de vie est « raisonnablement longue » n'est plus indiquée. L'anémie de ces patients devrait être corrigée par des transfusions sanguines.

#### d. Supplémentation en Fer

Devant la découverte d'une anémie chez un patient atteint de cancer, la recherche et la correction d'une carence en Fer doivent être effectuées avant d'instituer un traitement par EPO. En effet, si l'organisme ne dispose pas de stocks de Fer suffisants, la stimulation de l'érythropoïèse par les EPO risque d'être inefficace.

Deux types de carences martiales peuvent être observés chez les malades atteints de cancer :

- La carence martiale absolue, qui se définit par un niveau de stock en Fer insuffisant, une ferritinémie < 30 ng/ml et un coefficient de saturation de la transferrine <15% ;
- La carence martiale fonctionnelle, qui se définit par une mauvaise utilisation du fer, une ferritinémie ≤ 800 ng/ml et un coefficient de saturation de la transferrine <20%.

En cas de carence martiale absolue, une supplémentation en Fer par voie orale pourra être proposée.

Cependant, dans la majorité des cas, il s'agit d'une carence fonctionnelle liée à l'existence d'un syndrome inflammatoire chronique concomitant. La seule façon alors d'apporter des quantités de Fer suffisantes et directement utilisables pour l'érythropoïèse est donc de recourir à l'administration de Fer par voie intraveineuse (IV).

Plusieurs études ont ainsi démontré l'intérêt d'une supplémentation en Fer par voie intraveineuse (IV) lors des traitements par EPO, intérêt qui se traduit par une augmentation du taux de réponse de 50-70% jusqu'à 90%, comme le montre le tableau 13 :

Traitement	Avantages
<b>Transfusions</b>	- Correction immédiate de l'anémie <sup>111</sup> , niveau de risque débattu
<b>Fer oral</b>	- Fer IV supérieur au fer oral
<b>EPO sans Fer</b>	- Réduction des besoins transfusionnels <sup>112</sup> - Amélioration de la QoL <sup>113</sup> - 50-70% de taux de réponse <sup>114</sup>
<b>EPO avec Fer oral</b>	- Pas d'avantages <sup>115</sup>
<b>EPO avec Fer IV</b>	- Augmentation des taux de réponse jusqu'à 90% <sup>116</sup> - Correction des carences martiales <sup>117</sup> - Réductions des besoins transfusionnels - Amélioration de QoL <sup>118</sup>

Tableau 13 : Intérêt d'une supplémentation en Fer par voie intraveineuse (IV)

D'autre part, il est intéressant de noter que dans l'étude F-ACT, si 66% des patients anémiques avaient reçu un traitement par EPO, celui-ci était associé à une supplémentation en Fer dans seulement 25% des cas.

D'autre part, 5% des patients recevaient un traitement martial seul et 17% aucun traitement spécifique de leur anémie.

<sup>111</sup> National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Cancer- and Chemotherapy-induced Anaemia. Clinical Practice Guidelines in Oncology (v.2.2011). Available at: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/PDF/anemia.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/anemia.pdf).

<sup>112</sup> Littlewood TJ, et al. Effects of epoetin alpha on hematologic parameters and quality of life in cancer patients receiving non-platinum chemotherapy: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol*. 2001 Jun 1; 19(11):2865-74.

<sup>113</sup> Vansteenkiste et al., Double-blind, Placebo-controlled, randomized Phase III trial of Darboepoetin Alfa in Lung Cancer Patients receiving Chemotherapy. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94(16): 1211-1220.

<sup>114</sup> Glaspy J, Bukowski R, Steinberg D, et al, Impact of therapy with epoetin alfa on clinical outcomes in patients with non myeloid malignancies during cancer chemotherapy in community oncology practice. Procrit Study Group. *J Clin Oncol* 1997; 15:1218- 1234.

<sup>115</sup> Aapro MS, Link H., September 2007 update on EORTC guidelines and anemia management with erythropoiesis-stimulating agents. *Oncologist*. 2008; 13(Suppl 3):33-6.

<sup>116</sup> Bastit L et al., Randomized, multicenter, controlled trial comparing the efficacy and safety of Darboepoetin alfa administered every 3 weeks with or without intravenous iron in patients with chemotherapy-induced anemia. *J Clin Oncol* 2008; 26(10): 1616-1618.

<sup>117</sup> Hedenus M et al., Addition of intravenous iron to epoetin beta increases hemoglobin response and decreases epoetin dose requirement in anemic patients with lymphoproliferative malignancies: a randomized multicenter study. *Leukemia* 2007; 21: 627-632.

<sup>118</sup> Auerbach M, Ballard H, Trout JR et al. Intravenous iron optimizes the response to recombinant human erythropoietin in cancer patients with chemotherapy-related anemia: a multicenter, open-label, randomized trial. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1301-7.

La supplémentation en Fer par voie IV a donc fait la preuve de son efficacité en association avec les EPO ; ce n'est pas le cas de la voie orale qui n'est donc pas recommandée ici.

Il faut enfin souligner que le schéma d'administration et les doses à utiliser pour cette supplémentation ne sont pas encore parfaitement définis.

#### e. Synthèse

Une bonne gestion de l'anémie fait donc aujourd'hui partie intégrante de la qualité du traitement des patients atteints de cancer :

- Les EPO sont aujourd'hui le traitement de l'anémie liée au cancer de loin le plus utilisé (66% des cas toute tumeur confondue, en France en 2007).
- Le recours aux transfusions est encore nécessaire chez 23% des patients atteints de cancer et présentant une anémie. Il est à noter que la transfusion sanguine doit être le traitement privilégié pour les patients présentant une espérance de vie «raisonnablement longue».
- Et une supplémentation en vitamine B12 ou en folates peut être indiquée dans 2 à 4% des cas, respectivement.

## C. Recommandations pour l'utilisation des EPO

#### a. Recommandations 2007 : EORTC

Depuis 2007, les principales sociétés savantes aux Etats-Unis (ASCO-ASH / NCCN) et en Europe (EORTC, ESMO, SOR), ainsi que la FDA, ont publié des recommandations pour préciser les conditions de l'utilisation des EPO.

Les recommandations de l'EORTC publiées en 2007<sup>119</sup> ne commentaient pas l'efficacité relative des différentes EPO entre elles, dû à un manque de données suffisamment robustes dans les études comparatives ; elles précisaient la nécessité de corriger, avant traitement par EPO, les autres causes annexes d'anémie lorsqu'elles existaient : carence en Fer, carences nutritionnelles (vitamine B12, vitamine B9 ou acide folique), saignements, hyperhémolyse, anomalies rénales. De plus, elles insistaient sur les éventuels effets secondaires liés au traitement par les EPO, notamment :

- L'augmentation de 1,5 fois du risque d'hypertension artérielle<sup>120</sup>
- L'augmentation de 1,6 fois du risque d'évènement thromboembolique<sup>121</sup>

---

<sup>119</sup> Bokemeyer C, Aapro MS, Courdi A et al., EORTC guidelines for the use of erythropoietic proteins in anaemic patients with cancer: 2006 update. Eur J Can 2007; 43: 258–70.

<sup>120</sup> Bokemeyer C, Aapro MS, Courdi A et al., EORTC guidelines for the use of erythropoietic proteins in anaemic patients with cancer. Eur J Can 2004; 40: 2201–16.

Les recommandations de l'EORTC préconisaient donc un taux d'Hb cible  $\leq 12$  g/dL pour diminuer ces risques.

Par ailleurs, ces recommandations soulignaient la nécessité de prendre en compte le rapport coût/efficacité, tout en apportant un bénéfice optimum aux patients.

Pour atteindre cet objectif, deux paramètres pouvaient essentiellement être pris en compte : le taux sérique d'EPO et la modification du taux d'Hb après 4 semaines de traitement.

Le tableau 14 résume ces recommandations. Après avoir corrigé les causes d'anémie autres que celles liées au cancer, quatre cas peuvent se présenter :

- Un taux d'Hb normalisé et donc aucun traitement prophylactique n'est recommandé ;
- Un taux d'Hb compris entre 9 et 11 g/dL chez un patient symptomatique, il faut alors débiter le traitement par EPO avec le même d'objectif de rétablissement d'un taux d'Hb à 12 g/dL ;
- Un taux d'Hb inférieur ou égal à 11,9 g/dL chez un patient asymptomatique, on peut dans ce cas envisager un traitement par EPO, en fonction des facteurs de risque individuels, avec pour objectif de retrouver un taux d'Hb de 12 g/dL ;
- Un taux d'Hb inférieur à 9 g/dL, il faut alors évaluer le besoin transfusionnel et envisager un traitement par EPO en fonction des facteurs de risque individuels.

Dans tous les cas, le traitement devra être individualisé pour maintenir le taux d'Hb fixé comme objectif avec la dose d'EPO la plus faible possible.

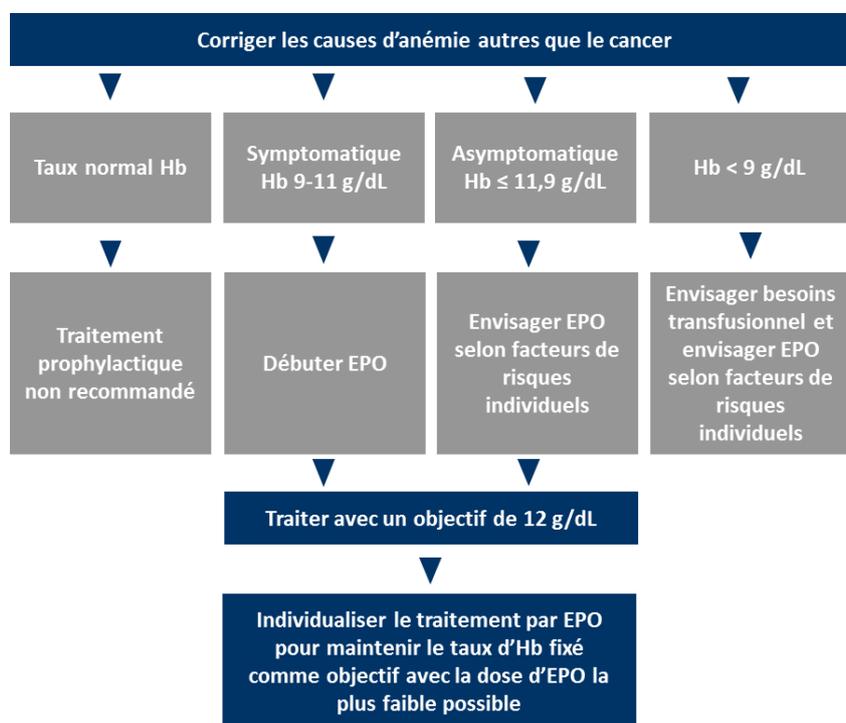


Figure 16 : Recommandations EORTC pour l'utilisation des EPO (actualisation mai 2008).

<sup>121</sup> Littlewood TJ, Zagari M, Pallister C, Perkins A. Baseline and early treatment factors are not clinically useful for predicting individual response to erythropoietin in anemic cancer patients. *Oncologist* 2003; 8: 99–107.

## b. Recommandations 2010 : ASCO-ASH

A ce jour, les dernières recommandations sont celles publiées en 2010<sup>122</sup>. Ne sont éligibles à un traitement par EPO, que les patients sous chimiothérapie dont le taux d'Hb est inférieur à 10 g/dL, à la différence des recommandations de l'EORTC qui préconisent leur utilisation dès que le taux d'Hb est inférieur à 11 g/dL.

Il est également recommandé d'évaluer, avant la prescription, la balance bénéfiques/risques des EPO (réduction du nombre de transfusions, amélioration de la Qualité de Vie versus la survenue de risques thromboemboliques notamment) avec la balance bénéfiques/risques de la transfusion de globules rouges (amélioration rapide du taux d'Hb versus infections graves ou réactions immunitaires).

Lorsque les risques encourus ont été précisés et compris, les préférences individuelles peuvent intervenir dans le cadre d'une décision partagée entre le médecin et son patient concernant la gestion de l'Anémie Chimio-Induite.

Les EPO doivent être administrées à la plus faible dose efficace permettant une augmentation de l'Hb qui évite le recours aux transfusions.

La dose initiale et les modifications de doses en fonction de la réponse doivent se conformer au libellé d'enregistrement du produit utilisé. Dans tous les cas, le traitement doit être arrêté après 6 à 8 semaines chez les patients non répondeurs.

Par ailleurs, l'utilisation des EPO doit être évitée chez les patients atteints de cancer ne recevant pas de chimiothérapie sauf en cas de syndrome myélodysplasique de faible risque.

## c. Synthèse

Le tableau ci-dessous résume de façon synthétique les recommandations publiées depuis 2007 :

	EORTC	ASCO/ASH 2008	SOR	ESMO	FDA	NCNN	ASCO/ASH 2010
<b>Indication</b>	Anémie symptomatique sous chimiothérapie						
<b>Initiation</b>	≤ 11 g/dL	≤ 10 g/dL	< 10 g/dL	≤ 10 g/dL	< 10 g/dL	≤ 11 g/dL	< 10 g/dL
<b>Taux Hb cible</b>	12 g/dL	12 g/dL	12 g/dL	ND	Taux permettant d'éviter les transfusions	12 g/dL	Taux permettant d'éviter les transfusions
<b>Limite supérieure</b>	12 g/dL	12 g/dL	12 g/dL	12 g/dL	12 g/dL	12 g/dL	<12 g/dL
<b>Prophylaxie</b>	Non recommandé			Non précisé	Non recommandé		Non précisé

Tableau 14 : Synthèse des recommandations publiées depuis 2007

<sup>122</sup> Rizzo J.D. et al, ASCO/ASH clinical practice guideline update on the use of Epoetin and Darbepoetin in adult patients with cancer, *J Clin Oncol*. 2010 Nov 20; 28(33):4996-5010. Epub 2010 Oct 25.

L'indication de l'utilisation des EPO, tout comme le taux d'Hb à ne pas dépasser, sont harmonisés quelques soient les recommandations. Il est à noter une hétérogénéité sur la valeur initiale d'instauration d'un traitement par EPO, qui varie entre 10 et 11 g/dL.

Le traitement prophylactique par EPO reste un débat puisque non recommandé par certaines recommandations comme l'EORTC, la FDA et le NCCN ou non précisé par l'ESMO ou l'ASCO/ASH.

## **D. Conclusion**

Si l'anémie reste fréquente chez les patients atteints de cancer, sa prise en charge s'est considérablement modifiée au cours de la dernière décennie.

Alors que 60,5% des patients anémiques ne recevaient aucun traitement spécifique en 2001, ils n'étaient plus que 17% cinq ans plus tard. Cette gestion de l'anémie est aujourd'hui un critère de qualité du traitement des patients cancéreux et un critère d'autant plus important que la fatigue est ressentie par la très grande majorité des malades comme le symptôme ayant le plus d'impact sur leur qualité de vie au quotidien. Si certains aspects du traitement, et notamment les modalités précises de la supplémentation en Fer, les conditions du recours aux transfusions, restent l'objet de discussions, il est clair que les progrès de ces dernières années ont été permis, ou tout au moins très largement favorisés, par l'introduction des EPO. Leur utilisation, conformément aux recommandations publiées depuis 2007, permet non seulement, en rétablissant un taux d'hémoglobine optimal autour de 12 g/dL, de supprimer ou tout au moins de réduire le recours aux transfusions, mais aussi d'améliorer la Qualité de Vie des malades tout en limitant au maximum les risques inhérents à toute intervention thérapeutique.

### III. Marché des EPO en oncologie

Aujourd’hui en France, cinq molécules possèdent une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) en oncologie : l’époétine alpha, l’époétine bêta, l’époétine thêta, l’époétine zêta et la darbépoétine alpha.

Date d’obtention de l’AMM en oncologie	Médicament	Laboratoire	Substance active	½ vie	Statut
1993	Eprex®	Janssen	Époétine alpha	Coutre	Princeps
1997	NeoRecormon®	Roche	Époétine bêta	Coutre	Princeps
2001	Aranesp®	Amgen	Darbépoétine alpha	Longue	Princeps
Octobre 2009	Binocrit®	Sandoz	Époétine alpha	Coutre	Biosimilaire
Décembre 2007	Retacrit®	Hospira	Époétine zéta	Coutre	Biosimilaire
2010	Eporatio®	Teva	Époétine thêta	Coutre	Princeps

Tableau 15 : Molécules d’EPO ayant une AMM en France en oncologie

On distingue parmi ces molécules les EPO « princeps » et les EPO « biosimilaires ». Ces molécules se différencient également par leur demi-vie : demi-vie longue et demi-vie courte.

#### A. EPO « princeps » demi-vies courtes

##### a. Époétine alpha (Eprex®)<sup>123</sup>

En 1988, l’époétine alpha (Eprex®) est la première EPO approuvée dans le traitement de l’insuffisance rénale chronique. Il faut attendre 1993 pour l’approbation dans le traitement de l’anémie chimio-induite en Europe.

Eprex® est indiqué dans le « traitement de l’anémie et réduction des besoins transfusionnels chez les patients adultes traités par chimiothérapie pour des tumeurs solides, des lymphomes malins ou des myélomes multiples et à risque de transfusion en raison de leur

<sup>123</sup> RCP Eprex®

état général (par exemple, état cardiovasculaire, anémie préexistante au début de la chimiothérapie) ».

La dose initiale recommandée est de 450 UI/kg une fois par semaine ou 150 UI/kg administrée par voie sous-cutanée trois fois par semaine.

Eprex® est disponible aux dosages 20 000 UI, 30 000 UI et 40 000 UI en oncologie.

L'époétine alfa Eprex® est la seule spécialité « médicament de référence » de biosimilaires stimulant l'érythropoïèse. Eprex® est commercialisé par le laboratoire Janssen.

#### b. Epoétine bêta (NeoRecormon®)<sup>124</sup>

En 1997, l'époétine bêta (NeoRecormon®) est approuvé dans les mêmes indications que l'époétine alpha. NeoRecormon® est indiqué dans le « traitement de l'anémie symptomatique des patients adultes atteints de tumeurs malignes non myéloïdes et traités par chimiothérapie ».

La dose initiale recommandée est de 30 000 UI par semaine (correspondant à environ 450 UI/kg et par semaine, calculée sur la base d'un poids corporel patient moyen). NeoRecormon® est disponible aux dosages 20 000 UI et 30 000 UI en oncologie. NeoRecormon® est commercialisé par le laboratoire Roche.

Ces deux EPO (Eprex® et NeoRecormon®) sont des glycoprotéines obtenues par la technologie de l'ADN recombinant (rhEPO [recombinant human erythropoietin]). Elles ont une séquence primaire similaire en acides aminés à celle de l'hEPO [human erythropoietin]. Elles diffèrent par le nombre d'isoformes représentatives de leur profil de glycosylation.

## **B.EPO « princeps » demi-vie longue**

#### a. Darbépoétine alpha (Aranesp®)

En 2001 est approuvée une EPO analogue des rhEPO, mais à plus longue durée d'action, la darbépoétine alpha (Aranesp®). Aranesp® présente une structure moléculaire originale, différente de l'époétine alpha, issue d'une modification de la glycosylation. Elle comprend deux chaînes N-glycosylées supplémentaires qui augmentent la teneur en acide sialique, entraînant ainsi des propriétés pharmacocinétiques différentes. Son profil pharmacocinétique unique, avec une demi-vie de 74 heures, lui permet une administration hebdomadaire ou toutes les trois semaines.<sup>125</sup>

---

<sup>124</sup> RCP Neorecormon®

<sup>125</sup> Egrie JC, Browne JK (2001) Development and characterization of novel erythropoiesis stimulating protein (NESP). Br J Cancer 84(Suppl 1): 3-10

Aranesp® est indiqué dans le « traitement de l'anémie symptomatique chez des patients adultes atteints de pathologies malignes non myéloïdes et recevant une chimiothérapie ». La dose recommandée est de : 6,75 µg/kg de poids corporel administrée une fois toutes les trois semaines ou 2,25 µg/kg de poids corporel administrée une fois par semaine. Aranesp® est disponible aux dosages 150 µg, 300 µg et 500 µg en oncologie. Aranesp® est commercialisé par le laboratoire Amgen.

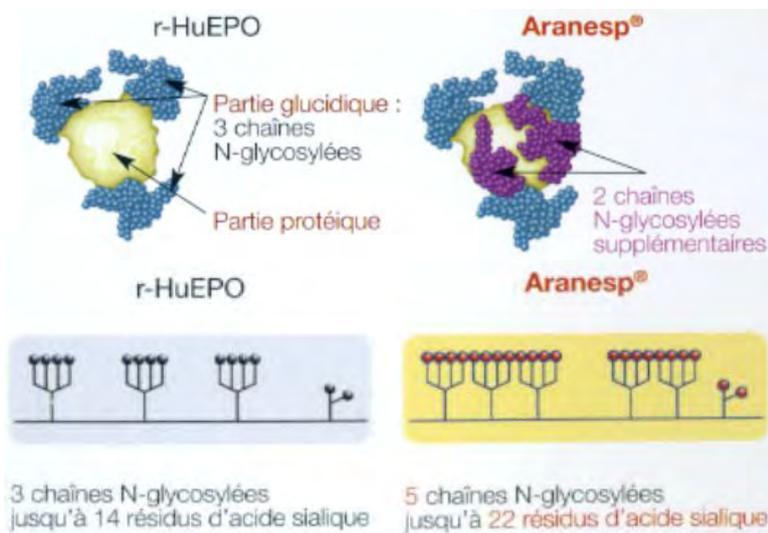


Figure 17 : Chaînes N-glycosylées de la r-HuEPO et de la darbépoétine

## C. EPO « biosimilaires » demi-vies courtes

Les deux biosimilaires du marché de l'EPO ont pour médicament de référence Eprex® (époétine alpha) :

### a. Époétine alpha (Binocrit®)<sup>126</sup>

Binocrit® est une érythropoïétine humaine recombinante approuvée par l'EMA comme 1<sup>er</sup> biosimilaire de l'EPO en août 2007<sup>127</sup> dans le traitement de l'insuffisance rénale. Binocrit® obtient l'indication en oncologie en octobre 2009.

Le développement de Binocrit® a été mené en conformité avec la directive de l'EMA sur les biosimilaires contenant de l'érythropoïétine humaine, en utilisant Eprex® comme comparateur. La substance active contenue dans les deux produits est une époétine de structure primaire identique à celle de l'érythropoïétine humaine endogène (même nombre d'acides aminés, mêmes structures primaires et tertiaires, mêmes nombres de N et O-

<sup>126</sup> RCP Binocrit®

<sup>127</sup> HAS. Avis de la Commission de la Transparence Binocrit. 20 février 2008

glycosylation), qui est produite sur des cellules d'ovaires de hamster chinois (CHO), capables de glycosyler la structure protéique.<sup>128</sup>

Binocrit® est indiqué dans le « traitement de l'anémie et réduction des besoins transfusionnels chez les patients adultes traités par chimiothérapie pour des tumeurs solides, des lymphomes malins ou des myélomes multiples et à risque de transfusion en raison de leur état général (par exemple état cardiovasculaire, anémie préexistante au début de la chimiothérapie) ».

La dose initiale recommandée est de 450 UI/kg une fois par semaine ou 150 UI/kg administrée par voie sous-cutanée trois fois par semaine.

Binocrit® est disponible en seringues pré-remplies munies d'un dispositif d'injection sécurisé de 20 000, 30 000 et 40 000 UI, en oncologie.

Il est stipulé dans le Résumé des Caractéristiques du Produit de Binocrit® qu'il « dispose du degré de pureté le plus élevé actuellement possible ». Il est également précisé qu'aucun résidu de la lignée cellulaire utilisée dans sa production n'est détectable aux concentrations actives chez l'être humain.

Binocrit® est commercialisé par le laboratoire Sandoz, groupe Novartis.

#### b. Epoétine zêta (Retacrit®)<sup>129</sup>

Cette substance active possède une dénomination commune internationale (DCI) différente de la substance de référence (époétine alpha). Les DCI des substances actives sont fixées par l'OMS et non par les autorités européennes. C'est à la demande du producteur que cette appellation (époétine zêta) a été retenue pour assurer une meilleure traçabilité du produit. Il existe cependant de légères différences dans les formes minoritaires des glycosylations de la chaîne protéique qui n'ont pas de conséquences sur la pharmacocinétique ni sur l'activité biologique du biosimilaire comparé au produit de référence.

Codée par le gène humain de l'EPO et produite dans des CHO-K1, l'époétine zêta a un poids moléculaire de 30 600 daltons et est équivalente à l'époétine alfa sur la séquence protéique (165 acides aminés). Elle est globalement comparable à l'époétine alfa sur les structures de glycosylation.

Retacrit® est indiqué dans le « traitement de l'anémie et réduction des besoins transfusionnels chez les patients adultes traités par chimiothérapie pour des tumeurs solides, des lymphomes malins ou des myélomes multiples et à risque de transfusion en raison de leur état général (par exemple état cardiovasculaire, anémie préexistante au début de la chimiothérapie) ».

La dose initiale recommandée est de 450 UI/kg une fois par semaine ou 150 UI/kg administrée par voie sous-cutanée trois fois par semaine. Retacrit® est disponible en seringues pré-remplies de 20 000, 30 000 et 40 000 UI, en oncologie.

Retacrit® est commercialisé par le laboratoire Hospira.

---

<sup>128</sup> [European Medicines Agency. Annex to guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non clinical and clinical issues guidance on similar medicinal products containing recombinant erythropoietins (2006)

<sup>129</sup> RCP Retacrit®

## D. Cas particulier de l'Epoétine thêta (Eporatio®)

En 2010 a été enregistrée la molécule d'époétine thêta (Eporatio®)<sup>130</sup>, dont la structure est apparentée aux époétines alpha et bêta mais qui présente des différences mineures en termes de glycosylation. Commercialisée par le laboratoire Teva (anciennement Ratiopharm), l'époétine thêta n'est pas un biosimilaire mais une EPO recombinante humaine produite dans des cellules d'ovaire de hamster chinois avec technologie de recombinaison de l'ADN. Elle a été étudiée par rapport à l'époétine bêta (NeoRecormon®) et non pas à l'époétine alpha (Eprex®) comme les deux biosimilaires. Eporatio®, a été enregistré auprès de l'EMA comme un princeps (avec étude de Phase II).

L'époétine thêta a une séquence d'acides aminés identique à celle de l'EPO humaine endogène et une composition en hydrates de carbone (glycosylation) similaire.

Son activité biologique de même que sa durée d'action sont similaires à l'époétine bêta, mais ce médicament n'a pas été enregistré sous le statut de biosimilaire en raison de différences liées à la glycosylation. L'époétine thêta est indiquée dans le « traitement de l'anémie symptomatique chez les patients adultes atteints de cancer (tumeurs malignes non myéloïdes) recevant une chimiothérapie ».

Eporatio® est disponible en seringues pré-remplies de 20 000 et 30 000 UI, en oncologie.

Le laboratoire générique Teva a cependant choisi de lancer son époétine thêta (Eporatio®) en adoptant une stratégie « biosimilaire », se comparant dans ses communications à l'époétine bêta. Par ailleurs, la part de marché d'Eporatio® est comparable à une part de marché des biosimilaires. Pour ces raisons, Eporatio® sera considéré dans ce travail comme un biosimilaire.

## E. Synthèse

Présentées avec des dossiers d'enregistrement de biosimilaires, les rhEPO (Binocrit® et Retacrit®) ont été considérées comme similaires en termes de qualité, efficacité et sécurité au produit de référence, Eprex®.

D'après les « recommandations pour l'utilisation de l'érythropoïétine (EPO) et du Fer dans l'anémie chimio-induite »<sup>131</sup>, il n'y a pas de différence d'efficacité entre les différentes EPO princeps et biosimilaires (preuve niveau A).

---

<sup>130</sup> RCP Eporatio®

<sup>131</sup> D. Kamioner. Recommandations pour l'utilisation de l'érythropoïétine (EPO) et du fer dans l'anémie chimio-induite. Oncologie (2011) 13:833–838 833 © Springer-Verlag France 2011 DOI 10.1007/s10269-011-2096-7

Ces molécules ont toutes pour objectifs de :

- Améliorer le taux d'hémoglobine ;
- Diminuer les besoins transfusionnels en culots érythrocytaires ;
- Améliorer la qualité de vie des patients.

## F. Spécificités des EPO

### a. Prescription initiale hospitalière

Toutes les EPO sont des médicaments à prescription initiale hospitalière (PIH). Les EPO peuvent faire l'objet d'une prescription en ville (par un médecin généraliste) uniquement en renouvellement d'une ordonnance hospitalière et après que le délai de validité de l'ordonnance initiale hospitalière ait été vérifié. La prescription de renouvellement établie en ville doit être identique à la prescription hospitalière. Toutefois, en cas de nécessité, la posologie ou la durée de traitement peuvent être modifiées (Art. R5121-87 à 89 du code de la Santé publique)<sup>132</sup>.

### b. Médicament d'exception

L'EPO est un médicament d'exception inscrit sur la liste I. Sa prescription doit se faire en conformité avec la Fiche d'Information Thérapeutique (FIT).

Les médicaments d'exception sont des spécialités pharmaceutiques particulièrement onéreuses et d'indications précises, dont le remboursement est limité à certaines indications. Pour chaque médicament d'exception, la commission de la transparence établit, après avis du haut comité médical de la sécurité sociale, une Fiche d'Information Thérapeutique décrivant les caractéristiques de la spécialité et les seules indications qui autorisent le remboursement.

### c. Prix des EPO

Les prix des médicaments pris en charge par l'assurance maladie obligatoire sont fixés par le Comité Economique des Produits de Santé (CEPS). Une parution au Journal Officiel de la République Française (JORF) officialise les prix.

---

<sup>132</sup> <http://www.ameli.fr/professionnels-de-sante/medecins/exercer-au-quotidien/prescriptions/medicaments/regles-particulières-de-prescription.php>

Journal Officiel de la république française du 01 juillet 2012 :

<b>Aranesp®</b>	<b>PFHT (€)</b>	<b>PPTTC (€)</b>
<b>150µg boîte de 1</b>	202.33	243.20
<b>300µg boîte de 1</b>	404.67	475.99
<b>500µg boîte de 1</b>	674.45	771.05

Date d'application : 01 janvier 2012 :

<b>Eprex®</b>	<b>PFHT (€)</b>	<b>PPTTC (€)</b>
<b>20 000 UI boîte de 1</b>	132.99	162.74
<b>30 000 UI boîte de 1</b>	199.49	239.94
<b>40 000 UI boîte de 1</b>	265.97	316.42

Journal Officiel de la république française du 18 novembre 2011 (boîtes de 4 et 6) et Journal Officiel de la république française du 18 juin 2010 (boîte de 1) :

<b>Neorecormon®</b>	<b>PFHT (€)</b>	<b>PPTTC (€)</b>
<b>20 000 UI boîte de 1</b>	147.42	179.83
<b>20 000 UI boîte de 6</b>	809.34	917.04
<b>30 000 UI boîte de 1</b>	221.13	261.32
<b>30 000 UI boîte de 4</b>	809.34	917.04

Date d'application : 01 janvier 2012 :

<b>Binocrit®</b>	<b>PFHT (€)</b>	<b>PPTTC (€)</b>
<b>20 000 UI boîte de 1</b>	114.40	140.59
<b>30 000 UI boîte de 1</b>	171.59	207.84
<b>40 000 UI boîte de 1</b>	228.79	273.65

Date d'application : 01 janvier 2012 :

<b>Retacrit®</b>	<b>PFHT (€)</b>	<b>PPTTC (€)</b>
<b>20 000 UI boîte de 1</b>	114.40	140.59
<b>30 000 UI boîte de 1</b>	171.59	207.84
<b>40 000 UI boîte de 1</b>	228.79	273.65

Date d'application : 01 janvier 2012 :

<b>Eporatio®</b>	<b>PFHT (€)</b>	<b>PPTTC (€)</b>
<b>20 000 UI boîte de 1</b>	114.40	140.59
<b>30 000 UI boîte de 1</b>	171.59	207.84
<b>20 000 UI boîte de 4</b>	457.60	536.36

Tableau 16 : Parutions au Journal Officiel du prix des EPO

PFHT : Prix Fabricant Hors Taxe ; PPTTC : Prix Public Toutes Taxes Comprises

#### d. Remboursement des EPO

Les EPO sont agréés aux collectivités. Elles sont prises en charge en sus de la T2A. Les EPO sont remboursées par la sécurité sociale à 65% après prescription sur une ordonnance de médicament d'exception, en conformité avec la Fiche d'Information Thérapeutique.

#### e. Circuit de distribution des EPO

Les EPO, de prescriptions initiales hospitalières, sont accessibles à l'hôpital mais également à l'officine (circuit dit « de ville »). Les EPO ne sont pas éligibles à la rétrocession.

##### *i. Hôpital*

Les patients hospitalisés reçoivent, lors de leur séjour à l'hôpital, les EPO dites « référencées ». Le référencement à l'hôpital est dépendant d'un système d'appel d'offre. Les médicaments vendus aux hôpitaux sont soumis à une réglementation prévue par le Code de la Santé Publique (agrément aux collectivités). Depuis 1987, leurs prix sont libres et les achats par les établissements publics de santé sont régis par le Code des Marchés Publics.

La mise en œuvre de la tarification à l'activité (T2A) dans les établissements de soins remet en cause la liberté de prix pour les produits innovants et coûteux non pris en charge par la T2A. Les modalités de déclaration de prix de cette catégorie de médicament ont été définies dans un accord-cadre hôpital signé entre l'État et les entreprises du médicament le 30 mars 2004. Les pharmaciens hospitaliers, responsables de la gestion et de l'approvisionnement choisissent les médicaments selon des critères scientifiques et économiques en collaboration avec les médecins et les gestionnaires dans le cadre de comités de médicaments. Afin de pouvoir référencer les produits innovants très coûteux, le pharmacien hospitalier essaie d'obtenir des prix pour les médicaments courants, l'enveloppe globale n'étant pas extensible, il doit concilier les exigences de santé publique et les contraintes économiques.

##### *ii. Ville*

La délivrance des EPO des patients en ambulatoire a lieu à l'officine. Les prix des médicaments pris en charge par l'assurance maladie obligatoire sont fixés par le CEPS. Les EPO sont vendues dans les officines aux prix publiés au Journal Officiel. Elles sont prises en charge par l'assurance maladie à 65%. Cependant, dans le cadre d'un traitement de l'anémie chimio-induite, la prescription entre dans le champ d'une Affection Longue Durée (ALD) et est, en conséquent, prise en charge à 100% par l'assurance maladie.

## G. Caractéristiques du marché des EPO en oncologie

### a. Marché des EPO en unités

Le GERS est un groupement d'intérêt économique (GIE), créé par les entreprises de l'industrie pharmaceutique, qui ont décidé de mettre en commun leurs données de ventes Ville et Hôpital, utiles pour la compréhension et le suivi de leurs marchés. D'après son site internet, le GERS recueille ses données auprès :

- « Des grossistes répartiteurs qui transmettent la totalité de leurs ventes, réalisées aux pharmacies d'officine et établissements de soins,
- Des adhérents eux-mêmes ou leurs dépositaires pour les ventes qu'ils réalisent en direct aux officines et aux hôpitaux,
- D'un panel de plus de 5 000 pharmacies qui vient en complément des deux autres sources de données. Cette source permet de proposer entre autres des données sur les ventes aux consommateurs et les stocks en officine.

Le GERS ne retient dans la facturation que les volumes, qui sont traduits en chiffre d'affaire en les multipliant par le prix catalogue déclaré par le laboratoire. Les données GERS ne reflète pas le chiffre d'affaire réel, puisque les ventes hospitalières sont régies par les systèmes d'appel d'offre et par conséquent, de prix négociés ».

Ainsi, les données en volume (unités) seront issues du GERS.

### i. *Marché total*

Voir l'**ANNEXE 1 (confidentielle)** pour la Figure 18 : Part de marché des EPO en volume (UCD) à Novembre 2012 – Marché total (Ville + Hôpital) <sup>133</sup>

Le marché des EPO en unités se décompose en deux parties : les EPO princeps, comprenant Aranesp<sup>®</sup>, Néorecormon<sup>®</sup> et Eprex<sup>®</sup>, suivie des biosimilaires (Retacrit<sup>®</sup>, Binocrit<sup>®</sup> puis Eporatio<sup>®</sup>).

Aaranesp<sup>®</sup>, en unités, est leader du marché, avec 32% de part de marché.

---

<sup>133</sup> Source : GERS (Part de marché à novembre 2012). Données UCD ville + Hôpital

Les EPO princeps représentent 87,3% du marché des EPO, en volume. Les biosimilaires, menés par Retacrit® en Novembre 2012, malgré une domination de Binocrit® durant les 13 derniers mois, ont pénétré le marché à hauteur de 12,7%.

#### *ii. Marché ville*

Voir l'**ANNEXE 2 (confidentielle)** pour la Figure 19 : Part de marché des EPO en volume (UCD) à Novembre 2012 – Marché Ville<sup>134</sup>

En ville, Néorecormon® domine le marché en unités, avec 32,1% de part de marché. Il est suivi d'Aranesp® (29,8%) puis d'Eporex® (24,8%). Les biosimilaires se partagent 13,4% de part de marché. Retacrit® est en tête, suivi de très près par Binocrit®.

#### *iii. Marché hôpital*

Voir l'**ANNEXE 3 (confidentielle)** pour la Figure 20 : Part de marché des EPO en volume (UCD) à Novembre 2012 – Marché Hôpital<sup>135</sup>

La moitié des ventes à l'hôpital en unités sont réalisées par la demi-vie longue Aranesp®. Eporex® arrive en seconde position avec 25,7% de part de marché, suivi de Néorecormon® (17,5%). Les biosimilaires ne représentent que 7% des ventes hospitalières. Binocrit® est bien représenté à l'hôpital, avec 4,1% de part de marché.

#### **b. Marché des EPO en chiffre d'affaire**

Les données en chiffre d'affaire proviennent d'IMS (Intercontinental Marketing Services). L'outil d'IMS, dénommé XPONENT® permet de connaître avec précision les ventes sur prescription, réalisées en officine, pour des produits avec AMM qu'ils soient remboursés ou non. Il s'agit de la consommation réelle ambulatoire des médicaments prescrits. XPONENT® est un panel mesurant le « sell out » et renseignant sur l'origine de la prescription. IMS possède un panel d'environ 75% des 22 800 pharmacies françaises. Les données issues d'IMS sont des données extrapolées et concernent uniquement les ventes en officine. Les ventes à l'hôpital ne sont pas représentées.

---

<sup>134</sup> Source : GERS (Part de marché à novembre 2012). Données UCD ville

<sup>135</sup> Source : GERS (Part de marché à novembre 2012). Données UCD Hôpital

Voir l'**ANNEXE 4 (confidentielle)** pour la Figure 21 : Part de marché des EPO en chiffre d'affaire – Marché ville<sup>136</sup>

Le marché des EPO en chiffre d'affaire se décompose selon les trois « classes » d'EPO :

- Le marché des EPO est mené par Aranesp® (43,9% de part de marché), unique représentants des demi-vies longues,
- Neorecormon® et Eprex®, princeps de demi-vies courtes, se partagent 47,7% du marché,
- Les biosimilaires, quant à eux, représentent moins de 10% du marché en part de marché du chiffre d'affaire.

---

<sup>136</sup> Source : IMS (Part de marché à novembre 2012)

---

- PARTIE III -

# RÉGULATION DES PRESCRIPTIONS HOSPITALIÈRES MÉDICAMENTEUSES EXÉCUTÉES EN VILLE (PHMEV)

---



# I. Projet de Loi de Financement de la Sécurité Sociale 2013

## A. Présentation générale

Le Projet de Loi de Financement de la Sécurité Sociale (PLFSS) pour 2013 a été présenté le 01<sup>er</sup> octobre 2012 par Marisol Touraine, Ministre des Affaires sociales et de la Santé depuis mai 2012.

Le PLFSS 2013 comporte quatre objectifs :

- Engager le redressement des comptes de la sécurité sociale ;
- Préserver l'avenir du système de santé français ;
- Consolider la protection sociale, en particulier les plus fragiles ;
- Rendre les prélèvements sociaux plus justes.

Le déficit du régime général a atteint un niveau de 17,4 milliards d'euros en 2011, contre 23,9 milliards d'euros en 2010. Celui de l'ensemble des régimes obligatoires de base a atteint 19,1 milliards d'euros, contre 25,5 milliards d'euros en 2010. Le déficit du fonds de solidarité vieillesse (FSV) s'est élevé à 3,4 milliards d'euros, contre 4,1 milliards d'euros en 2010.

	<b>Recettes</b> <b>(Milliards d'euros)</b>	<b>Dépenses</b> <b>(Milliards d'euros)</b>	<b>Solde</b> <b>(Milliards d'euros)</b>
<b>Maladie</b>	148.0	156.6	-8.6
<b>Vieillesse</b>	100.5	106.5	-6.0
<b>Famille</b>	52.2	54.8	-2.6
<b>Accidents du travail et maladie professionnelles</b>	11.3	11.6	-0.2
<b>Toutes branches</b>	302.8	320.3	-17.4

Tableau 17 : Tableau d'équilibre, par branche, du régime général de sécurité sociale (solde 2012)

Le PLFSS 2013 constitue une étape supplémentaire au redressement des comptes sociaux. Il a pour objectif de ramener le déficit du régime général et du fonds de solidarité vieillesse (FSV) à 13,9 milliards d'euros en 2013 : soit une réduction du déficit de 3,5 milliards d'euros par rapport au solde 2012 et une réduction de 7 milliards d'euros par rapport à 2011.

	<b>Solde 2012</b>	<b>Solde 2013</b>
<b>Maladie</b>	-5.5	-5.2
<b>AT/MP</b>	-0.1	+0.3
<b>Vieillesse</b>	-5.2	-4
<b>Famille</b>	-2.5	-2.6
<b>Total Régime général</b>	<b>-13.3</b>	<b>-11.5</b>
<b>FSV</b>	-4.1	-2.6
<b>Total RG + FSV</b>	<b>-17.4</b>	<b>-13.9</b>

Tableau 18 : Tableau d'équilibre, par branche, du régime général de sécurité sociale : solde 2012 et prévision du solde 2013

La loi de finances rectificative (LFR) mise en place en août 2012 a permis d'amorcer le redressement des comptes publics et a apporté 1,5 milliards d'euros de ressources nouvelles à la sécurité sociale en 2013.

Les économies de dépense seront de 2,1 milliards d'euros pour le régime général (2,4 milliards d'euros pour tous les régimes de sécurité sociale). Le niveau de remboursement des dépenses de santé sera préservé.

Le PLFSS fait appel à la solidarité entre générations dans la perspective de la réforme de la dépendance. Il comporte des mesures fiscales venant à l'appui de la stratégie de santé publique du gouvernement en matière de lutte contre la consommation d'alcool et le tabagisme.

Le PLFSS 2013 s'est fixé pour objectif d'investir pour l'avenir du système de santé français :

- « Développement de soins ambulatoires de proximité dans les zones fragiles ;
- Réhabilitation de l'hôpital public dans ses missions de service public, augmentation des moyens consacrés à l'investissement hospitalier ;
- Progression de 4% des moyens dédiés à la prise en charge des personnes âgées et handicapées ;
- Expérimentation d'un parcours de soins décloisonné pour les personnes âgées ;
- Evolution du système de protection sociale en France :
  - Création d'indemnités journalières pour les exploitants agricoles en cas de maladie ou d'accident de la vie privée ;
  - Amélioration de l'accès à l'IVG (prise en charge à 100%) ;
  - Prestations d'aide des victimes d'accident du travail ou de maladies professionnelles calculées selon leurs besoins réels. »

## B. Objectif National de Dépense de l'Assurance Maladie (ONDAM)

En 2013, le taux de croissance de l'Objectif National de Dépense de l'Assurance Maladie (ONDAM) est porté de 2,5% à 2,7%, permettant ainsi de dégager 4,6 milliards d'euros supplémentaires consacrés à la santé par rapport à 2012. L'ONDAM 2013 est fixé à 175,4 milliards d'euros (versus 170,8 milliards d'euros en 2011).

Synthèse 2013	Prévision d'exécution pour 2012 (périmètre de 2013)	Sous-objectifs 2013	Taux d'évolution
<b>ONDAM Soins de ville</b>	78.5	80.5	2.6%
<b>ONDAM hospitalier</b>	74.6	76.5	2.6%
<i>Dont établissement de santé tarifés à l'activité</i>	55.4	56.7	2.4%
<i>Autres dépenses relatives aux établissements de santé</i>	19.2	19.8	3.1%
<b>ONDAM médico-social</b>	16.5	17.7	4.0%
<i>Contribution de l'assurance maladie aux dépenses en établissements et services pour personnes âgées</i>	8.0	8.4	4.6%
<i>Contribution de l'assurance maladie aux dépenses en établissements et services pour personnes handicapées</i>	8.4	8.7	3.3%
<b>Autres prises en charge</b>	1.2	1.3	5.9%
<b>ONDAM total</b>	<b>170.8</b>	<b>175.4</b>	<b>2.7%</b>

Tableau 19 : Objectif et taux d'évolution de l'ONDAM 2013 (milliards d'euros)

Le respect d'un objectif de dépenses en hausse de 2,7% nécessite un effort d'économie par rapport à une croissance spontanée de 2,4 milliards d'euros en 2013. Cette progression des besoins de soins résulte notamment d'un meilleur accès des patients à l'innovation mais également d'un nombre en constante augmentation de patients soignés pour des pathologies lourdes ou chroniques.

Une plus grande efficacité du système de soins permettra d'atteindre ces économies. Le secteur du médicament, qui représente 15% des dépenses de l'assurance maladie, supporte à lui seul environ 50 % des économies à hauteur d'environ 1,2 milliard d'euros.

## C. Mesures d'économie 2013 sur les soins hospitaliers

Pour les **soins hospitaliers**, est prévue une économie de 657 millions d'euros, avec notamment :

- « Renforcement de l'efficacité interne des établissements de santé : l'amélioration de la politique des achats et l'évolution de l'organisation des pharmacies à usage intérieur permettront d'économiser 314 millions d'euros.

- Des actions de gestion du risque seront mises en place, pour améliorer la pertinence des actes et du recours à l'hospitalisation. L'objectif est également de développer des techniques plus efficaces (comme par exemple développer la chirurgie ambulatoire, améliorer les modalités de prise en charge de l'insuffisance rénale chronique par dialyse péritonéale et développer les greffes). Il en est attendu une prise en charge plus appropriée des patients et moins coûteuse (193 millions d'euros d'économie).

- Pour finir, un renforcement de l'efficacité des produits de santé à l'hôpital est prévu, avec notamment une baisse des prix sur les produits facturés à l'assurance maladie en sus de la T2A (150 millions d'économie). »

Mesures d'économie	Economies 2013 (Millions d'euros)
<b><u>Renforcement de l'efficacité interne des établissements de santé</u></b>	<b>314</b>
- Rationalisation des achats hospitaliers	250
- Amélioration de l'organisation des pharmacies à usage intérieur	64
<b><u>Actions de gestion du risque et qualité des prises en charge</u></b>	<b>193</b>
- Amélioration de l'efficacité des prises en charge (chirurgie ambulatoire, adéquation des DMS...)	123
- Renforcement de la pertinence des actes et prises en charge (pertinence des actes, mises sous accord préalable, prise en charge en HAD, soins de suite et de réadaptation)	60
- Amélioration de la prise en charge de l'insuffisance rénale chronique	10
<b><u>Efficacité des produits de santé à l'hôpital</u></b>	<b>150</b>
- Baisse de prix sur les médicaments de la liste en sus	50
- Baisse de prix des dispositifs médicaux de la liste en sus	40
- Adaptation des indications de la liste en sus	60
<b>Total</b>	<b>657</b>

Tableau 20 : Mesures d'économies 2013 sur le secteur hospitalier (en millions d'euros)

## D. Mesures d'économie 2013 sur les soins de ville

Concernant les **soins de ville**, les mesures d'économie prévoient un montant de 1,76 milliards d'euros économisés et consisteront-en :

- « des mesures d'efficience relatives aux professionnels de santé de l'offre de soins ambulatoire.

Ces mesures comportent des baisses tarifaires concernant certaines spécialités médicales et la biologie. Des plateformes d'organisation du transport des patients seront créées pour limiter les dépenses sur ce poste et améliorer leur efficience. Un total de 225 millions d'euros d'économie sont ainsi attendus.

- des mesures d'économie sur les produits de santé, pour un montant de 876 millions d'euros. Des baisses tarifaires des princeps et génériques seront effectuées et une harmonisation des prix effectuées lors des pertes de brevet d'un médicament non générique. Les prix des médicaments seront également harmonisés au sein d'une même classe thérapeutique.

- la lutte contre les fraudes permettra de d'économiser 50 millions d'euros supplémentaires

- des mesures d'efficience des prescriptions et d'amélioration des pratiques, à hauteur de 605 millions d'euros. Ces directives visent à augmenter les prescriptions de génériques et à mieux encadrer la prescription des arrêts de travail avec la diffusion de référentiels. La lutte contre la iatrogénie des médicaments permettra de réduire les effets indésirables des médicaments chez les patients âgés. Le contrôle des prescriptions de médicaments d'exception sera renforcé pour augmenter leur efficience. Pour finir, les actions de gestion des risques des ARS continueront, avec un suivi des prescriptions hospitalières exécutées en ville ».

C'est précisément sur ce dernier point « Suivi des prescriptions hospitalières exécutées en ville » que nous focaliserons notre attention dans la suite de ce travail.

<b>Mesures d'économie</b>	<b>Economies 2013 (Millions d'euros)</b>
<b><u>Mesures d'efficience relatives aux professionnels de l'offre de soins ambulatoires</u></b>	<b>225</b>
- Dont baisses tarifaires médecins et biologistes	155
- Dont amélioration de l'efficience des prescriptions de transports et harmonisation des remises	70
<b><u>Mesures d'économies sur les produits de santé</u></b>	<b>876</b>
- Dont baisses de prix des médicaments princeps, baisses de prix des génériques	530
- Dont baisses de prix des dispositifs médicaux	75
- Dont mise en cohérence des prix des médicaments perdant leur brevet mais non substituables	50
- Dont évaluation du service médical rendu de certaines spécialités	26
- Dont optimisation de la tarification des génériques	100
- Dont mesures de convergence de prix par classe thérapeutique	95
<b><u>Mesures d'efficience des prescriptions</u></b>	<b>605</b>
Dont maîtrise médicalisée des médicaments, dispositifs médicaux et autres prescriptions	550
Dont efficience de la prescription des médicaments d'exception	15
Dont lutte contre la iatrogénie médicamenteuse des personnes âgées	15
Dont actions de gestion du risque des ARS (prescriptions hospitalières exécutées en ville, imagerie)	25
<b><u>Lutte contre les fraudes</u></b>	<b>50</b>
<b>Total</b>	<b>1 756</b>

Tableau 21 : Mesures d'économie 2013 sur les soins de ville

Le rétro-planning des différentes étapes menant de la présentation du PLFSS à la publication au Journal Officiel de la LFSS se sont échelonnées comme suit :

- 1er octobre 2012 : Commission des comptes de la sécurité sociale: Présentation des grandes orientations du Projet de loi de financement de la Sécurité sociale pour 2013 (presse). Transmission officielle du PLFSS au Conseil d'Etat, saisine des caisses de sécurité sociale pour avis
- 4 octobre 2012 : Examen par le Conseil d'Etat
- 10 octobre 2012 : Examen en Conseil des Ministres
- 15 octobre 2012 : Date limite de transmission du PLFSS à l'Assemblée nationale
- 16 octobre 2012 : Audition de Marisol Touraine par le Sénat
- 22-26 octobre 2012 : Examen Assemblée Nationale
- 6-9 novembre 2012 : Examen Sénat (le 7/11 : commission affaires sociales)
- Mi-novembre 2012 : Commission mixte paritaire
- Fin novembre 2012 : Examen définitif du PLFSS à l'Assemblée nationale
- Mi-décembre 2012 : Décision du conseil constitutionnel
- 18 décembre 2012 : Publication au Journal Officiel

Le Parlement a définitivement adopté lundi 3 décembre 2012, par un dernier vote de l'Assemblée Nationale, le projet de loi de financement de la Sécurité sociale pour 2013.

Le 13 décembre 2012, le Conseil constitutionnel a déclaré conforme à la Constitution l'essentiel des dispositions du Projet de Loi de Financement de la Sécurité sociale (PLFSS) pour 2013. La Loi n° 2012-1404 du 17 décembre 2012 de financement de la sécurité sociale pour 2013 a été publiée au Journal Officiel le 18 décembre 2012.

## **II. Régulation des prescriptions hospitalières médicamenteuses exécutées en ville (PHMEV)**

### **A. Contexte**

Les dépenses de santé représentent un enjeu financier majeur. Depuis 2006, des initiatives ont été lancées à l'hôpital (Accords-cadres de 2006 à 2009, T2A instaurée en 2007) et en ville (Contrats incitatifs à l'amélioration des pratiques (CAPI instaurés en 2009)) pour diminuer les dépenses de soins de l'Assurance Maladie.

#### **a. Contractualisation avec les établissements (Accords-Cadres) en 2006**

En 2006, l'Assurance Maladie se préoccupe des dépenses de soins et met en place un système d'accompagnement des établissements de santé. Ce système, en application des dispositions du Code de la Santé Publique, et plus particulièrement au regard des dispositions du décret n° 2006-1332 du 2 novembre 2006, prévoit qu'un Contrat Pluriannuel d'Objectifs et de Moyens (CPOM) soit conclu avec chaque structure titulaire d'une autorisation d'exercer une activité de soins ou d'exploiter un équipement matériel lourd. Les CPOM sont établis pour une durée maximale de cinq ans.

Cette démarche de contractualisation permet :

- « de déterminer les orientations stratégiques des établissements,
- de décliner leurs modalités de fonctionnement,

- de formaliser certains engagements précis et mesurables visant à améliorer le service rendu au patient.

Elle vise également à décliner et à suivre l'activité des établissements, et fixe des objectifs quantifiés relatifs aux activités de soins et aux équipements matériels lourds autorisés ainsi que leurs conditions de mise en œuvre.»

#### b. La Tarification à l'activité (T2A) en 2007

La Tarification à l'activité (T2A) est un mode de financement des établissements de santé français issu de la réforme hospitalière du plan Hôpital 2007<sup>137</sup>, qui vise à médicaliser le financement tout en équilibrant l'allocation des ressources financières et en responsabilisant les acteurs de santé.

Avant la réforme, le mode de financement de l'hôpital était assuré par une dotation globale forfaitaire versée à chaque établissement.

Les modalités de financement des hôpitaux pour les activités de médecine, chirurgie et obstétrique (MCO) ont été profondément modifiées.

Dorénavant une majeure partie des ressources hospitalières dépend du nombre et de la nature des actes médicaux et également des séjours réalisés à l'hôpital. Certaines d'entre elles - comme les missions d'intérêt général, les activités d'urgence ou les prélèvements d'organes - continuent cependant de bénéficier d'un financement forfaitaire. Les coûts sont détaillés, afin d'identifier les différentes activités de l'hôpital. Ce mode de financement des hôpitaux s'appelle la « tarification à l'activité », car il s'appuie sur l'activité réalisée.

L'état prévisionnel des recettes et des dépenses vient remplacer la notion de budget : ce sont les produits de l'activité qui déterminent les ressources de l'hôpital. Les établissements (hôpital ou maison de retraite) sont autonomes dans leur gestion, mais soumis aux contrôles exercés par les pouvoirs publics (Agence Régionale de Santé, chambre régionale des comptes...).

Si le système T2A présente des avantages, certains points problématiques sont identifiés par le ministère de la Santé et des Agences Régionales de Santé. Ainsi, la réduction des durées de séjour et le développement des prises en charge ambulatoires ainsi que de l'Hospitalisation à domicile (pour des patients « non rentables ») sont à prévoir. De même, la segmentation des séjours, la sélection des patients, l'inadaptation des soins en fonction de la gravité des besoins et la transformation de certains actes externes en hospitalisation sont annoncés comme des effets pervers potentiels.

---

<sup>137</sup> Historique du projet de Loi HPST. Le site santé du Ministère des Affaires Sociales et de la Santé.  
<http://www.sante.gouv.fr/l-historique-du-projet-de-loi.html>

### c. Les Contrat d'Amélioration des Pratiques Individuelles (CAPI) en 2009

Lancé en mars 2009, le CAPI est un Contrat d'Amélioration des Pratiques Individuelles<sup>138</sup>. Il lie de manière contractuelle le médecin généraliste libéral au directeur de la caisse d'assurance maladie. Il est souscrit individuellement. Le contrat est signé pour une durée de trois ans. Il a été créé à l'initiative de la caisse nationale de l'assurance maladie (CNAM) avec deux objectifs principaux : l'amélioration de la qualité des soins et de la santé publique ; les économies de santé avec la maîtrise des dépenses de santé.

Le médecin généraliste s'engage à atteindre certains objectifs (génériques, dépistage, ..) et reçoit une rémunération en contrepartie de la part de l'Assurance Maladie.

En y souscrivant, le médecin généraliste bénéficie de services pratiques pour l'accompagner dans cette dynamique de progrès, de repères individuels clairs concernant sa pratique, fondés sur des indicateurs de prévention et de suivi des pathologies chroniques, ainsi que sur des indicateurs d'optimisation de ses prescriptions, d'un mode de rémunération pour soutenir ses efforts au service de ses patients, prenant en compte les progrès qu'il aura réalisés sur l'ensemble des thèmes.

D'après l'article L162-12-21 du code de la Sécurité Sociale<sup>139</sup>, « ce contrat comporte des engagements individualisés qui peuvent porter sur la prescription, la participation à des actions de dépistage et de prévention, des actions destinées à favoriser la continuité et la coordination des soins, la participation à la permanence de soins, le contrôle médical, ainsi que toute action d'amélioration des pratiques, de la formation et de l'information des professionnels. Le contrat peut faire l'objet d'avenants destinés à y intégrer les objectifs fixés chaque année en matière de maîtrise médicalisée des dépenses d'assurance maladie. Ce contrat détermine les contreparties financières, qui sont liées à l'atteinte des objectifs par le professionnel ou le centre de santé. »

Il n'est actuellement plus possible d'adhérer au CAPI dans la mesure où, désormais, l'engagement des médecins généralistes et spécialistes dans l'amélioration des pratiques médicales est intégré à la nouvelle convention médicale, dont l'entrée en application date de la publication au Journal officiel le 25 septembre 2011<sup>140</sup>.

La nouvelle convention médicale s'attache à moderniser l'activité libérale, conforter la qualité des pratiques et valoriser l'activité du médecin dans la prise en charge globale du patient, de la patientèle et plus généralement au profit de la santé publique.

---

<sup>138</sup> Qu'est-ce que le CAPI ? Site de l'Assurance Maladie.

<http://www.ameli.fr/professionnels-de-sante/medecins/votre-convention/nouvelle-convention-medicale-questions-reponses/capi.php>

<sup>139</sup> Article L162-12-21 du code de la Sécurité Sociale.

<http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006073189&idArticle=LEGIARTI000017746080&dateTexte=&categorieLien=cid>

<sup>140</sup> Arrêté du 22 septembre 2011 portant approbation de la convention nationale des médecins généralistes et spécialistes. JO du 25 septembre 2012

Le paiement à l'acte reste le socle de la rémunération de la médecine libérale. De nouveaux modes de rémunération complémentaires valorisant l'engagement des médecins sur des objectifs de santé publique relatifs à la prévention, au suivi des patients chroniques, à l'efficacité et à l'organisation du cabinet pour répondre aux besoins de santé de l'ensemble des assurés sociaux seront établis. Cette réforme apporte une reconnaissance nouvelle de l'implication des médecins libéraux dans l'amélioration de la qualité des soins.

## B. Dépenses de santé liées aux médicaments remboursés en ville

	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
Dépenses de médicaments remboursés en ville (en M€)	15 153	15 648	15 970	16 725	17 171	17 500	17 858	17 864
Croissance (%)		3,27	2,06	4,73	2,67	1,92	2,05	0,03

Tableau 22 : Dépenses de médicaments remboursés en ville (en M€) depuis 2004

Avec près de 18 milliards d'euros en 2011, les remboursements de médicaments représentent le premier poste de dépense des soins de ville. Sa croissance s'est nettement infléchie au cours des dernières années, atteignant un taux de croissance historiquement faible de 0,03 % en 2011.<sup>141</sup>

Les politiques menées depuis plusieurs années en matière de baisses de prix, de déremboursements, de développement des génériques ainsi que la maîtrise médicalisée en ville ont conduit à un très net ralentissement de la croissance des dépenses de médicaments remboursés en ville.

Ce taux d'évolution de + 0,03 % représente une dépense supplémentaire de 6 millions d'euros par rapport à 2010 (364 millions par rapport à 2009) ; le médicament reste donc un facteur de croissance des dépenses de l'Assurance maladie malgré l'importance des politiques de régulation.

<sup>141</sup> PLFSS 2013 Annexe 1

[http://www.securite-sociale.fr/IMG/pdf/plfss\\_2013\\_annexe1\\_1\\_maladie.pdf](http://www.securite-sociale.fr/IMG/pdf/plfss_2013_annexe1_1_maladie.pdf)

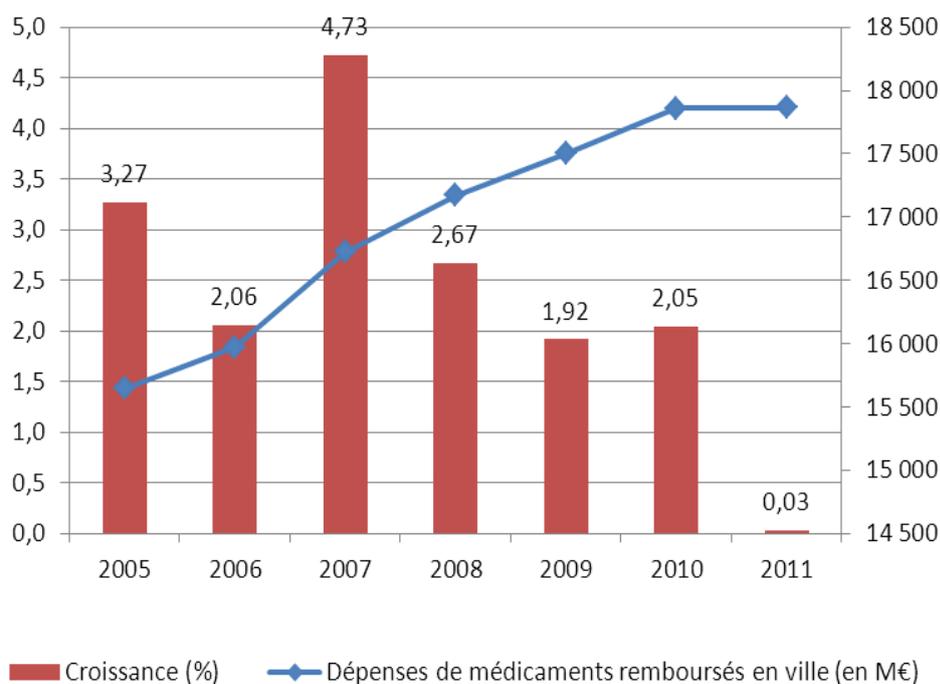


Figure 22 : Evolution des dépenses de médicaments remboursés en ville (en M€) depuis 2004

## C. Les prescriptions hospitalières médicamenteuses exécutées en ville (PHMEV)

### a. Définition des PHMEV

Les prescriptions hospitalières médicamenteuses exécutées en ville (PHMEV) sont les prescriptions de médicaments initiées par des médecins hospitaliers pour les malades non hospitalisés (prescriptions de sortie d'hôpital, de consultations externes et des services d'urgence) et délivrées :

- soit par les pharmacies d'officine,
- soit par les pharmacies à usage intérieur (PUI) des établissements de santé dans le cadre de la rétrocession.

Ces médicaments, à destination des patients de plus en plus souvent traités en ambulatoire, sont disponibles en officine de ville dès lors que le mode d'administration (notamment per os, sous-cutanée, ...) le permet. Les médicaments prescrits à l'hôpital et délivrés en ville impactent directement le budget de soins de ville de l'assurance maladie alors que leur fait générateur dépend des établissements de santé.

Il est à noter que près de 60% des PHMEV concernent des médicaments de spécialités : traitement des cancers, du VIH et des hépatites, de la polyarthrite rhumatoïde, immunosuppresseurs et érythropoïétines (EPO) <sup>142</sup>.

b. Evolution des dépenses liées aux PHMEV

	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
<b>Dépenses de médicaments remboursés en ville</b>								
<b>prescrits par des établissements publics et PSPH (en M€)</b>	2 136	2 450	2 829	3 197	3 391	3 612	3 964	4 185
<b>Croissance (%)</b>		14,70	15,47	13,01	6,07	6,52	9,75	5,58

Tableau 23 : Dépenses de médicaments remboursés en ville prescrits par des établissements publics et privés participant au service public hospitalier (PSPH) (en M€)

Les PHMEV accusent des croissances plus dynamiques que celles des prescriptions de ville, car les classes de médicaments qui les constituent sont associées à des pathologies lourdes (VIH, cancer, hépatite, polyarthrite rhumatoïde, sclérose en plaques, etc...). Ces traitements sont le fruit d'innovations thérapeutiques fréquentes et importantes et sont, par conséquent, plus onéreux.

Dans ces domaines thérapeutiques, le développement des génériques pour les produits chimiques et des biosimilaires pour les produits biologiques est encore très modéré et les baisses de prix ne s'appliquent pas aux produits les plus récents, moteurs de la croissance.

Par ailleurs, est observée une baisse de la durée des séjours à l'hôpital, induisant une augmentation des traitements de sortie, délivrés en ville. De plus, l'incitation à la substitution par les génériques et les successives vagues de baisse de prix appliquées ces dernières années pour les médicaments remboursés en ville entraînent, mécaniquement, une augmentation de la part des PHMEV dans le montant total des médicaments remboursés en ville.

<sup>142</sup> Programme Pluriannuel de Gestion du Risque de Picardie, 2010-2013

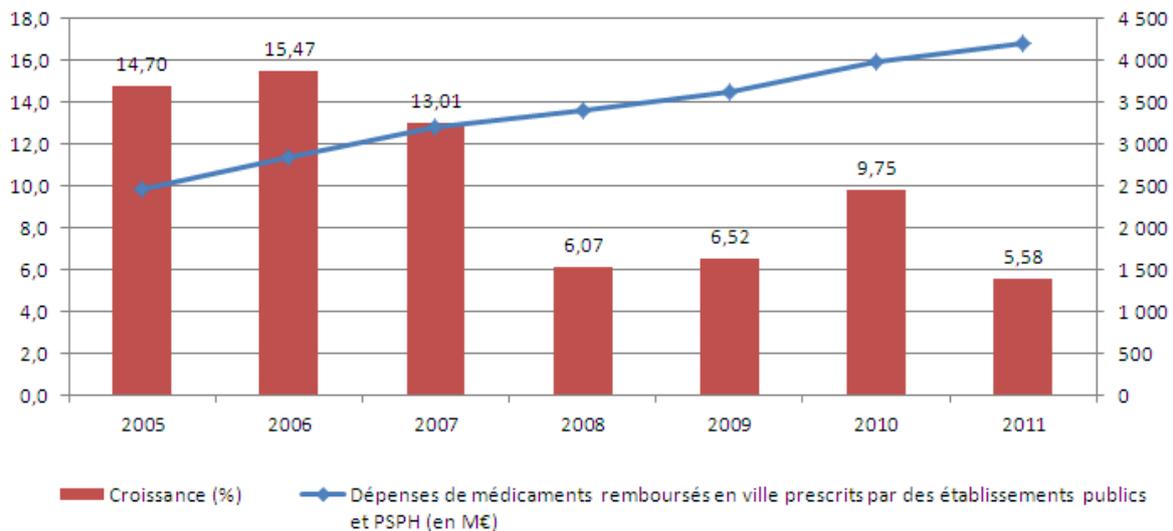


Figure 23 : Evolution des dépenses de médicaments remboursés en ville prescrits par des établissements publics et privés participant au service public hospitalier (PSPH)

c. Part des PHMEV dans les dépenses de médicament de ville

	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
<b>Dépenses de médicaments remboursés en ville (en M€)</b>	15 153	15 648	15 970	16 725	17 171	17 500	17 858	17 864
<b>Dépenses de médicaments remboursés en ville prescrits par des établissements publics et PSPH (en M€)</b>	2 136	2 450	2 829	3 197	3 391	3 612	3 964	4 185
<b>Part des prescriptions hospitalières dans dépenses de médicaments remboursées en ville (%)</b>	14,1	15,7	17,7	19,1	19,8	20,6	22,2	23,4

Tableau 24 : Part des prescriptions hospitalières dans dépenses de médicaments remboursées en ville (%). PSPH : Privés participant au service public hospitalier

La part des prescriptions hospitalières dans les dépenses de médicaments remboursées en ville augmente progressivement entre 2004 et 2011 avec un ralentissement depuis 2007 suivi d'une reprise en 2010.

Le montant des dépenses liées aux PHMEV a doublé depuis 2004. En 2011, sur les 17 864 milliards d'euros de dépenses de médicaments délivrés en officine, 4 185 milliards d'euros sont liés aux prescriptions hospitalières. Ces dernières représentent donc près d'un quart des dépenses de médicaments délivrés en officine, mais en représentent la majeure partie de la croissance (221 millions d'euros).

Il est à noter que si cette enveloppe (4 milliards d'euros) était réattribuée à l'ONDAM hospitalier, ce dernier serait supérieur à l'ONDAM ville.

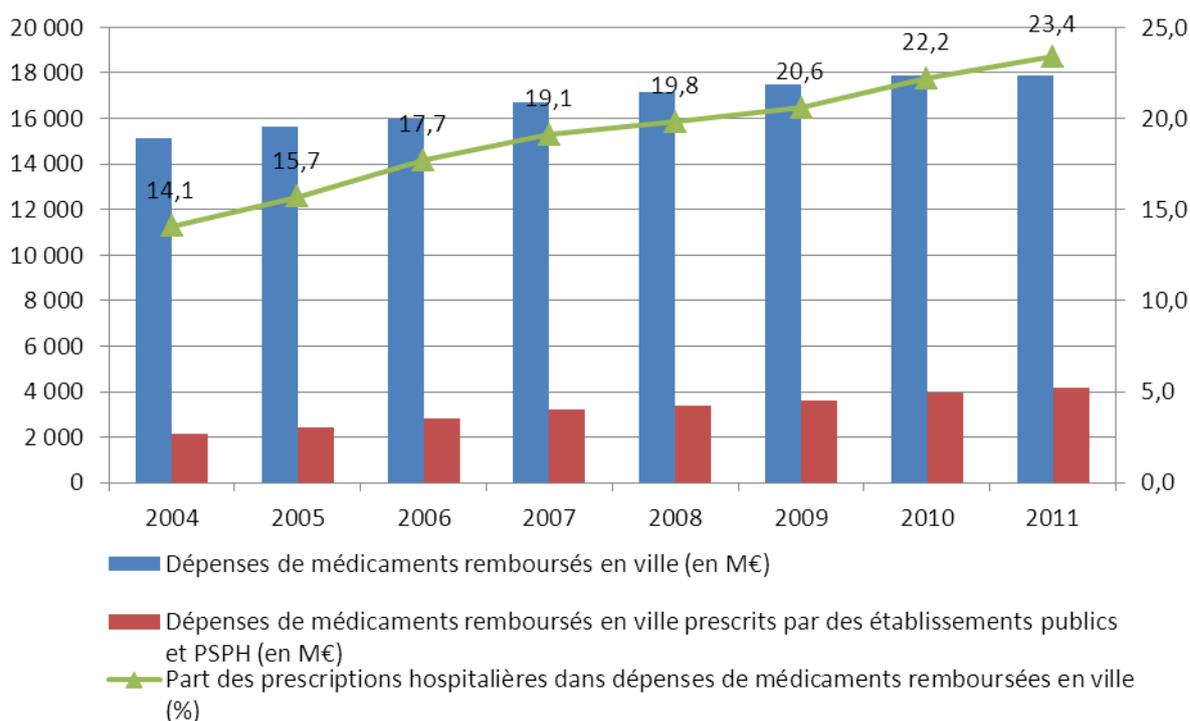


Figure 24 : Evolution de la part des prescriptions hospitalières dans dépenses de médicaments remboursées en ville (%)

Ainsi, la croissance des dépenses des soins de ville est aujourd'hui étroitement liée aux prescriptions hospitalières et aux produits soumis à prescription initiale hospitalière. C'est pourquoi un système de régulation de ces prescriptions hospitalières médicamenteuses exécutées en ville a été mis en place dès 2010, dans le cadre de la Loi de Financement de la Sécurité Sociale, et retranscrit dans le Code de la Sécurité Sociale.

## D. Mise en place d'un système de régulation des PHMEV : Article L 162-30-2 du Code de la Sécurité Sociale

L'Article L 162-30-2 du Code de la Sécurité Sociale<sup>143</sup>, en vigueur depuis le 22 décembre 2010, a été créé par la Loi n°2009-1646 du 24 décembre 2009 - article 47 et par la Loi n°2010-1594 du 20 décembre 2010 - article 72.

### a. Article 47 de la LFSS 2010<sup>144</sup>

La loi n° 2009-1646 du 24 décembre 2009 de financement de la sécurité sociale pour 2010 (LFSS) a instauré le principe d'une régulation des dépenses liées aux prescriptions hospitalières médicamenteuses exécutées en ville.

L'article 47 de la loi de financement de la sécurité sociale de 2010 vise à réguler l'évolution des dépenses de médicaments prescrits à l'hôpital et remboursés sur l'enveloppe des soins de ville, en fixant annuellement un taux d'évolution national prévisionnel du coût des prescriptions hospitalières exécutées en ville.

D'après la Loi n° 2009-1646 du 24 décembre 2009 de financement de la sécurité sociale pour 2010 <sup>145</sup> : « Sur la base de l'analyse nationale de l'évolution des dépenses de médicaments et sur recommandation du conseil de l'hospitalisation, l'Etat arrête, chaque année, **un taux prévisionnel d'évolution des dépenses de médicaments remboursées sur l'enveloppe de soins de ville, prescrits par les professionnels de santé exerçant au sein des établissements publics de santé** ».

Pour l'application de l'article 47 de la loi n° 2009-1646 du 24 décembre 2009 de financement de la sécurité sociale pour 2010, l'arrêté du 12 octobre 2010<sup>146</sup> fixe le taux prévisionnel d'évolution pour l'année 2010 des dépenses de médicaments remboursées sur l'enveloppe soins de ville et prescrits par des professionnels de santé exerçant au sein des établissements publics de santé à 6 % (versus croissance nationale de 7,8%). Cette régulation des PHMEV est pilotée par l'Assurance Maladie au niveau national, et décliné par les ARS en région.

---

<sup>143</sup> Article L162-30-2 du Code de la Sécurité Sociale.

<http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006073189&idArticle=LEGIARTI000023265707&dateTexte=&categorieLien=cid>

<sup>145</sup> Loi n° 2009-1646 du 24 décembre 2009 de financement de la sécurité sociale 2010. Publié au Journal Officiel du 27 décembre 2009

[http://www.legifrance.gouv.fr/jopdf/common/jo\\_pdf.jsp?numJO=0&dateJO=20091227&numTexte=1&pageDebut=22392&pageFin=22419](http://www.legifrance.gouv.fr/jopdf/common/jo_pdf.jsp?numJO=0&dateJO=20091227&numTexte=1&pageDebut=22392&pageFin=22419)

<sup>146</sup> Arrêté du 12 octobre 2010. Publié au Journal Officiel du 29 octobre 2010.

<http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000022969748>

## b. Mise en place par les ARS

### i. *Loi HPST : Création des ARS*

Prévues par la loi Hôpital, Patients, Santé et Territoires (HPST) du 21 juillet 2009<sup>147</sup>, les Agences Régionales de Santé (ARS) ont été créées le 1<sup>er</sup> avril 2010.

Etablissements publics, les ARS regroupent, au niveau régional, plusieurs organismes chargés des politiques de santé, qu'ils soient dépendants de l'Etat ou de l'assurance maladie. Elles sont chargées de piloter la politique de santé publique (prévention, veille et sécurité sanitaires) en région et de réguler l'offre de soins tant dans le domaine hospitalier que dans celui de la médecine de ville.

### ii. *Rôle des ARS dans la régulation des PHMEV*

La loi HPST prévoit, sous l'égide des ARS un programme régional pluriannuel de gestion des risques (PRGDR).

Le rapport de l'IGAS (Inspection Générale des Affaires Sociales) RM2010-163P définit la « gestion du risque comme un concept dérivé de l'assurance. Appliqué au monde de la santé et à l'Assurance Maladie obligatoire, le « risque » correspond aux dépenses remboursées par l'assureur public et sa « gestion » désigne les actions mises en œuvre. Cette notion peut être définie comme « l'ensemble des actions mises en œuvre pour améliorer l'efficacité du système de santé, c'est-à-dire le rapport entre sa qualité et son coût ».

En 1999, la circulaire inter-régimes n° 5 / 99 du 24 / 04 sur la coordination de la gestion du risque par les Unions Régionales de Caisses d'Assurance Maladie (URCAM) définissait les trois dimensions de la gestion du risque :

- Optimiser la réponse du système de soins aux besoins de santé ;
- Inciter la population à recourir de manière pertinente à la prévention et aux soins;
- Amener les professionnels à respecter les critères d'utilité et de qualité des soins ainsi que de modérations des coûts dans le cadre financier voté par le Parlement ».

L'article L. 1434-14 du Code de la Santé Publique, issu de la loi HPST, dispose que :

- « Le programme pluriannuel régional de gestion du risque comprend, outre les actions nationales définies par le contrat prévu à l'article L. 182-2-1-1 du code de la

---

<sup>147</sup> Loi n° 2009-879 du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires

<http://www.sante.gouv.fr/la-loi-hopital-patients-sante-et-territoires.html>

sécurité sociale (contrat Etat-UNCAM), des actions complémentaires tenant compte des spécificités régionales.

- Ces actions régionales complémentaires spécifiques sont élaborées et arrêtées par le directeur général de l'Agence Régionale de Santé, après concertation avec le représentant, au niveau régional, de chaque régime d'Assurance Maladie dont la caisse nationale est membre de l'Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie (UNCAM) et avec les organismes complémentaires.

- Le programme pluriannuel régional de gestion du risque (PPR GDR) est révisé chaque année.

- Ce programme est intégré au projet régional de santé. »

La régulation des PHMEV figure parmi les 10 priorités fixées aux ARS en 2010/2011.

En effet, le conseil national de pilotage (CNP) des ARS a arrêté lors sa séance du 9 juillet 2010 les 10 priorités de gestion du risque des ARS :

1. « Les transports sanitaires prescrits à l'hôpital
2. La prise en charge de l'insuffisance rénale chronique (IRC)
3. Prescription des médicaments et des dispositifs médicaux de la liste en sus
4. Les prescriptions hospitalières médicamenteuses exécutées en ville (PHMEV)
5. L'imagerie médicale
6. La chirurgie ambulatoire
7. L'efficacité des EHPAD (Etablissement d'Hébergement pour Personnes Agées Dépendantes)
8. Les prescriptions dans les EHPAD
9. La permanence des soins ambulatoires et les urgences hospitalières
10. Les soins de suite et de réadaptation »

Par ailleurs, la directive adressée aux agences régionales de santé et relative aux priorités sur la gestion des risques en 2012 du 13 janvier 2012 stipule que les priorités de 2010 restent inchangées pour 2012.

La régulation des prescriptions hospitalières médicamenteuses exécutées en ville (PHMEV) se concrétise par l'identification des prescripteurs hospitaliers et la maîtrise des volumes au travers d'une contractualisation avec les établissements de santé ciblés. Les prescripteurs hospitaliers sont identifiés grâce au développement d'outils d'identification des prescripteurs (N° RPPS [Répertoire Partagé des Professionnels de Santé] sur l'ordonnance). L'établissement est également identifié avec le numéro FINESS (Fichier National des Établissements Sanitaires et Sociaux), identifiant de la structure d'activité sur l'ordonnance.

Les agences régionales de santé sont donc chargées de suivre, pour chaque établissement de santé, l'évolution des dépenses des prescriptions hospitalières exécutées en ville. Après un bilan annuel et en cas de non-respect du taux fixé, l'ARS pourra proposer à l'établissement de conclure, pour une durée de trois ans, un contrat d'amélioration de la qualité et de l'organisation des soins comportant un objectif de convergence de l'évolution des dépenses vers le taux national ainsi qu'un objectif d'amélioration des pratiques hospitalières.

c. Contrat d'Amélioration de la Qualité et de l'Organisation des Soins  
(CAQOS)

D'après la Loi n° 2009-1646 du 24 décembre 2009 de financement de la sécurité sociale pour 2010 : « Lorsque l'agence régionale de santé, conjointement avec l'organisme local d'assurance maladie, constate que les dépenses de médicaments occasionnées par les prescriptions des médecins exerçant leur activité au sein d'un établissement de santé ont connu une progression supérieure au taux [prévisionnel fixé], elle peut proposer de conclure avec l'établissement de santé et l'organisme local d'assurance maladie **un contrat d'amélioration de la qualité et de l'organisation des soins portant sur les médicaments**, d'une durée de trois ans ».

Ce contrat a été défini par l'article L 1435-4 du Code de la Santé Publique. L'objectif de ce contrat est double :

1. Réduction du taux d'évolution des dépenses ;
2. Amélioration des pratiques hospitalières en termes de prescription de médicaments.

Les modalités de contractualisation sont les suivantes : dans un premier temps, le taux prévisionnel national d'évolution des dépenses est fixé par arrêté et permet la présélection des établissements.

Ensuite, les établissements en situation de dépassement sont ciblés conjointement par l'ARS et l'Assurance Maladie. Il est ensuite proposé par l'ARS aux établissements ciblés de conclure conjointement avec la CPAM un CAQOS pour une durée de 3 ans. Chaque établissement se voit fixer dans le contrat un taux individualisé se rapprochant progressivement du taux national.

Plusieurs situations sont envisageables :

- L'établissement refuse de développer une contractualisation avec l'Assurance maladie et l'ARS. Dans ce cas, il sera exigé de l'établissement de santé de verser à l'assurance maladie une part ne pouvant excéder 10% du montant des dépenses de médicaments qui lui sont imputables.
- A la fin de chacune des trois années de durée du contrat, il est constaté que l'établissement de santé n'a pas respecté l'objectif de réduction du taux d'évolution des dépenses de médicaments. Dans cette situation, l'agence régionale de santé est en mesure d'exiger que l'établissement de santé verse à l'assurance maladie une part du montant des dépenses de médicaments qui lui sont imputables. Cette part ne peut excéder le montant du dépassement de l'objectif.

- A la fin de chacune des trois années de durée du contrat, il est constaté que des économies ont été réalisées par rapport à l'objectif. L'agence régionale de santé demandera à l'assurance maladie de verser à l'établissement de santé une part des économies réalisées.

d. Article 72 de la LFSS 2011<sup>148</sup>

La loi de financement de la sécurité sociale de 2011 a maintenu ce système de régulation des PHMEV. L'article 72 de la LFSS 2011 reprend les modalités d'application de l'article 47 de la LFSS 2010.

Cependant, la LFSS pour 2010 ne s'attachait qu'à la régulation des dépenses de médicaments remboursées sur l'enveloppe soins de ville et prescrits par des professionnels de santé exerçant au sein des établissements publics uniquement. La LFSS pour 2011 a élargi le champ en introduisant la Liste de Produits et Prestations (LPP) et l'ensemble des établissements, y compris les établissements privés (PSPH : privés participants au service public hospitalier).

L'ajout de la LPP implique l'intégration des dispositifs médicaux (DM) dans le champ de régulation des PHMEV.

Par ailleurs, l'arrêté du 22 avril 2011<sup>149</sup> a réévalué et maintenu le taux prévisionnel d'évolution des dépenses de médicaments résultant de prescriptions médicales effectuées dans les établissements de santé et remboursées sur l'enveloppe soins de ville le taux prévisionnel d'évolution des dépenses de médicaments remboursés sur les soins de ville à 6%.

e. LFSS 2012<sup>150</sup>

La loi de financement de la Sécurité Sociale pour 2012 n'aborde pas la question de la régulation des PHMEV. L'arrêté du 12 décembre 2011<sup>151</sup> a néanmoins fixé pour 2012 le taux prévisionnel d'évolution des dépenses de médicaments résultant de prescriptions médicales effectuées dans les établissements de santé et remboursées sur l'enveloppe soins de ville. Ce

---

<sup>148</sup> LOI n° 2011-1906 du 21 décembre 2011 de financement de la sécurité sociale pour 2012. Publié au Journal Officiel du 22 décembre 2011

<sup>149</sup> Décret no 2011-453 du 22 avril 2011 relatif à la régulation des dépenses de médicaments et de la liste des produits et prestations résultant de prescriptions médicales effectuées dans les établissements de santé et remboursées sur l'enveloppe des soins de ville. Publié au Journal Officiel du 24 avril 2011.

<sup>150</sup> LOI no 2011-1906 du 21 décembre 2011 de financement de la sécurité sociale pour 2012. Publié au Journal Officiel du 22 décembre 2011

<sup>151</sup> Arrêté du 12 décembre 2011 fixant pour 2012 le taux prévisionnel d'évolution des dépenses de médicaments et de la liste des produits et prestations résultant de prescriptions médicales effectuées dans les établissements de santé et remboursées sur l'enveloppe des soins de ville. Publié au Journal Officiel du 20 décembre 2011.

taux a été fixé à 5%, soit une réduction supplémentaire du taux d'évolution de 1% par rapport à 2011.

f. Article 46 du Projet de LFSS (PLFSS) 2013

Le cadre de la régulation des PHMEV dans l'article 46 du projet de loi de financement de la sécurité sociale pour 2013 (PLFSS)<sup>152</sup> s'inscrivait dans « une ambition plus large d'un meilleur encadrement de la visite médicale à l'hôpital ». La visite médicale hospitalière a fait l'objet, dans le cadre de la loi Bertrand du 29 décembre 2011 (dite Loi Médicament), d'une expérimentation de visite collective pour les produits hors réserve hospitalière :

« La visite médicale en milieu hospitalier avait fait l'objet d'un encadrement sous forme d'une expérimentation, pour une durée limitée (ne pouvant excéder deux ans), qui imposait la pratique de la visite médicale sous forme collective, c'est-à-dire devant plusieurs professionnels de santé ; cette mesure concernait un nombre très limité de produits de santé, et devait être appliquée dans des conditions définies par une convention conclue entre chaque établissement de santé et chaque laboratoire exploitant de produit promu, convention dont les modalités étaient définies par un arrêté.

La Haute Autorité de santé (HAS), qui avait en charge l'évaluation du dispositif, avait engagé des travaux en organisant des premières réunions. Il s'avère que le dispositif et son évaluation souffraient de nombreuses critiques formulées par les principaux intéressés (hospitaliers et industriels) qui dénonçaient sa lourdeur. Par ailleurs, pour les hospitaliers, le champ des produits concernés apparaissait trop restreint.

Il convient de faire évoluer le dispositif afin de sécuriser l'encadrement de la visite médicale collective au sein des établissements de santé, **mais aussi afin de l'utiliser comme un levier pour améliorer la qualité des soins et réduire l'impact financier des prescriptions hospitalières exécutées en ville, au travers de l'amélioration de l'information des professionnels de santé.**

Ainsi, l'évaluation par la HAS des mesures prises par les différents établissements devra permettre d'évaluer l'impact du dispositif sur les volumes et la pertinence des prescriptions hospitalières, et d'étudier l'élargissement de cette mesure ainsi que de certaines des initiatives qu'auront pris les établissements de santé dans leurs règlements intérieurs à la médecine de ville et, le cas échéant à l'ensemble des produits de santé (y compris les dispositifs médicaux)».

Cette mesure présente un impact financier, en particulier sur le programme de gestion du risque sur les prescriptions hospitalières exécutées en ville et contribue à l'amélioration continue de la qualité des soins, par la qualité de l'information organisée à l'intention des professionnels de santé.

---

<sup>152</sup> Projet de loi de financement de la Sécurité sociale – PLFSS 2013 - ANNEXE 10 - Fiches d'évaluation préalable des articles du projet de loi

La part des prescriptions hospitalières dans les dépenses de médicaments remboursées en ville est un indicateur de suivi du 4<sup>ème</sup> objectif du PLFSS 2013 : « Renforcer l'efficacité du système de soins et développer la maîtrise médicalisée des dépenses ». Cet objectif est défini dans l'annexe 1 du Programme de qualité et d'efficacité « maladie » du PLFSS 2013.

g. Article 58 de la LFSS 2013<sup>153</sup>

Comme vu précédemment, il avait été évoqué dans le PLFSS 2013 que les mesures d'économie sur les produits de santé soient soutenues par « un encadrement législatif renforcé », consistant en un meilleur encadrement de la visite médicale à l'hôpital. En effet, les prescriptions médicales hospitalières ont été identifiées comme étant le moteur de la croissance des prescriptions de médicament.

Cependant, l'article 46 du PLFSS 2013 devenu, dans le texte définitif, l'article 58 de la Loi de Financement de la Sécurité Sociale (LFSS) pour 2013, a été jugé contraire à la Constitution : « Dispositions déclarées non conformes à la Constitution par la décision du Conseil constitutionnel no 2012-659 DC du 13 décembre 2012 ». L'article de la Loi de Financement de la Sécurité Sociale pour 2013 qui devait réformer la Visite Médicale, a été, de ce fait, annulé par le Conseil Constitutionnel.

Par conséquent, l'article 30 de la « loi Bertrand » portant sur l'expérimentation de la visite collective pour certains produits de santé demeure mais son entrée en vigueur est toujours subordonnée à la publication d'un arrêté.

h. Synthèse

i. *Objectifs d'évolution du taux de PHMVE depuis 2010*

Le taux prévisionnel d'évolution mentionné à l'article R. 162-43 du Code de la Sécurité Sociale est fixé chaque année pour l'année en cours, après publication au Journal Officiel des Lois de Financement de la Sécurité Sociale.

Durant deux années consécutives, en 2010 et 2011, le taux d'évolution des PHMVE a été fixé, par arrêté, à 6%. En 2012 le taux prévisionnel d'évolution a été baissé à 5%. L'arrêté du 14

---

<sup>153</sup> LOI n° 2012-1404 du 17 décembre 2012 de financement de la sécurité sociale pour 2013. Publié au Journal Officiel du 18 décembre 2012.

décembre 2012<sup>154</sup> prévoit pour 2013, un taux prévisionnel d'évolution par rapport à 2012 de 5% à nouveau.

Il était stipulé dans le PLFSS 2013 qu'une économie de 25 millions d'euros serait réalisée grâce aux actions de gestion du risque des ARS (avec spécifiquement la régulation des prescriptions hospitalières exécutées en ville). Ces actions sont incluses dans les mesures d'efficacité des prescriptions, en vue d'économies sur les soins de ville.

	2010	2011	2012	2013
	Taux fixé à 6% <sup>155</sup> versus croissance nationale de 7,8%	Taux fixé à 6% <sup>156</sup>	Taux fixé à 5% <sup>157</sup>	Taux fixé à 5% <sup>158</sup>
<b>Economies attendues</b>	<b>20 M€</b> au niveau national	<b>60 M€</b> au niveau national	Non précisé	<b>25 M€</b> au niveau national

Tableau 25 : Objectifs d'évolution du taux de PHMEV depuis 2010 et économies attendues

<sup>154</sup> Arrêté du 14 décembre 2012 fixant pour l'année 2013 le taux prévisionnel d'évolution des dépenses de médicaments et de la liste des produits et prestations résultant de prescriptions médicales effectuées dans les établissements de santé et remboursées sur l'enveloppe des soins de ville. . Publié au Journal Officiel du 21 décembre 2012.

<sup>155</sup> <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000022969748>

<sup>156</sup> <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000023909832>

<sup>157</sup>

[http://www.legifrance.gouv.fr/jopdf/common/jo\\_pdf.jsp?numJO=0&dateJO=20111220&numTexte=23&pageDebut=21480&pageFin=21480](http://www.legifrance.gouv.fr/jopdf/common/jo_pdf.jsp?numJO=0&dateJO=20111220&numTexte=23&pageDebut=21480&pageFin=21480)

<sup>158</sup>

[http://www.legifrance.gouv.fr/jopdf/common/jo\\_pdf.jsp?numJO=0&dateJO=20121221&numTexte=18&pageDebut=20188&pageFin=20188](http://www.legifrance.gouv.fr/jopdf/common/jo_pdf.jsp?numJO=0&dateJO=20121221&numTexte=18&pageDebut=20188&pageFin=20188)

ii. Mécanisme de la régulation des PHMEV

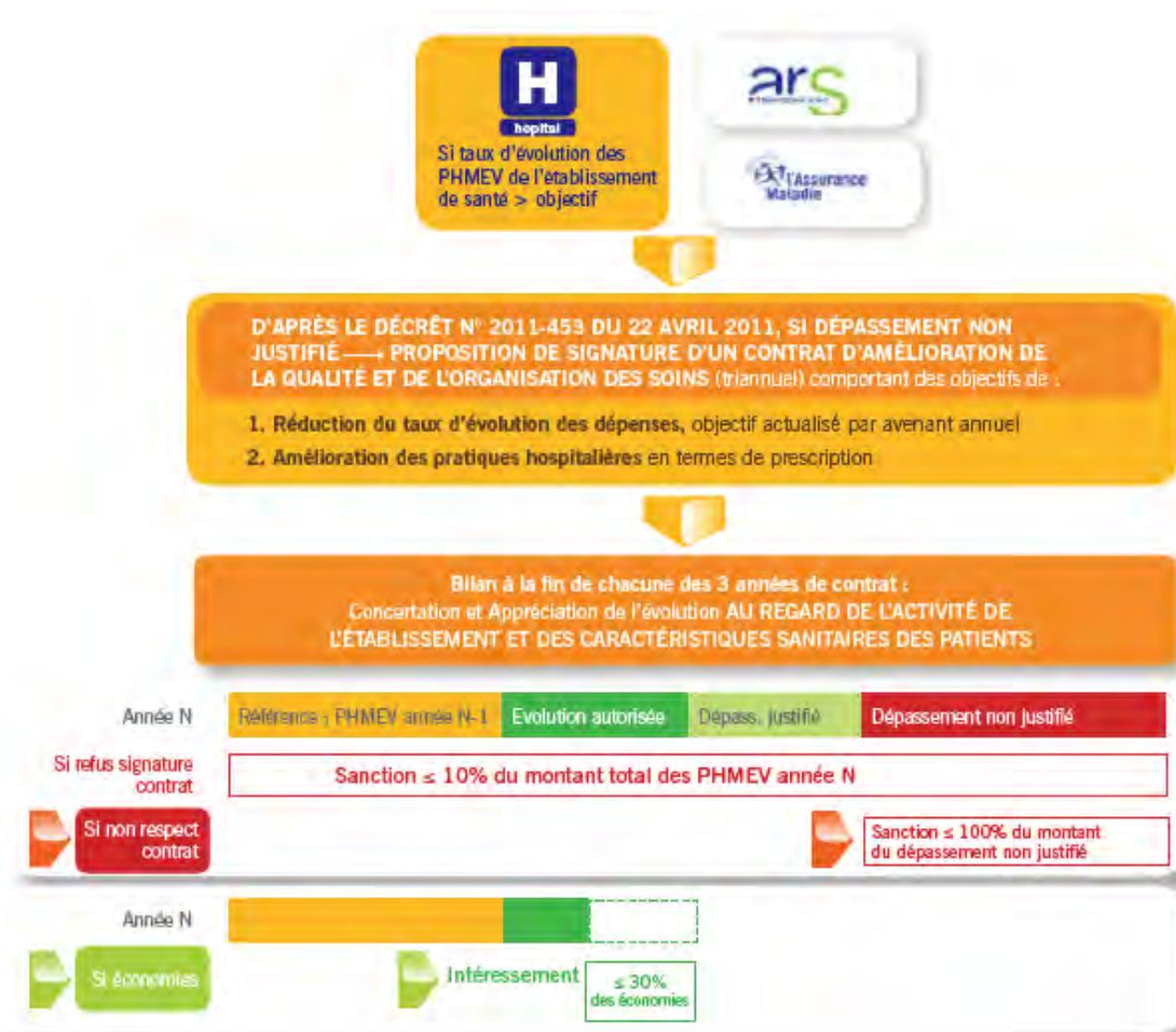


Figure 25 : Mécanisme de régulation des PHMEV

## E. Bilans

### a. Bilan 2010 versus 2009

En 2010, seuls les résultats de deux régions étaient en phase avec l'objectif de croissance fixé par l'Article 47 : la région Ile de France et la Corse, avec des taux d'évolution inférieurs à 6%. En 2010, l'évolution nationale des dépenses PHMEV (7,8%) est plus élevée que l'objectif fixé (6%). La plupart des régions, des ARS, sont en dépassement. Un effort significatif sera demandé en 2011 / 2012.



Figure 26 : Evolution régionale des dépenses PHMEV, hors rétrocession (PPTTC remboursé, 2010 vs. 2009)<sup>159</sup>

#### b. Bilan 2011 versus 2010

En 2011, au niveau national, la régulation des PHMEV est un succès : l'évolution nationale des dépenses PHMEV est de **5.0%**, l'objectif ayant été fixé à **6.0%**. Treize régions ont présenté des taux inférieurs au taux national fixé. En 2010, seules deux régions avaient atteint l'objectif national.

Cependant, il est à noter que **9 régions sur les 22 régions de la France métropolitaine** affichent une évolution du taux de PHMEV **supérieur à l'objectif** : l'Alsace, l'Aquitaine, l'Auvergne, la Basse-Normandie, la Champagne-Ardenne, le Languedoc-Roussillon, le Midi-Pyrénées, le Nord-Pas-de-Calais et Rhône-Alpes.

Les trois régions ayant les montants les plus élevés de dépenses liées aux PHEMV sont, par ordre décroissant : l'Île de France, Rhône-Alpes et Provence-Alpes-Côte d'Azur. Parmi ces trois régions, seule la région Rhône-Alpes possède un taux d'évolution supérieur au taux d'évolution national fixé.

Le taux d'évolution des dépenses liées aux PHMEV le plus élevé est atteint par la région Nord-Pas de Calais, avec 9.2%.

<sup>159</sup> Source : IMS Health 2011, ventes « code 0 » (prescriptions hospitalières délivrées en ville)

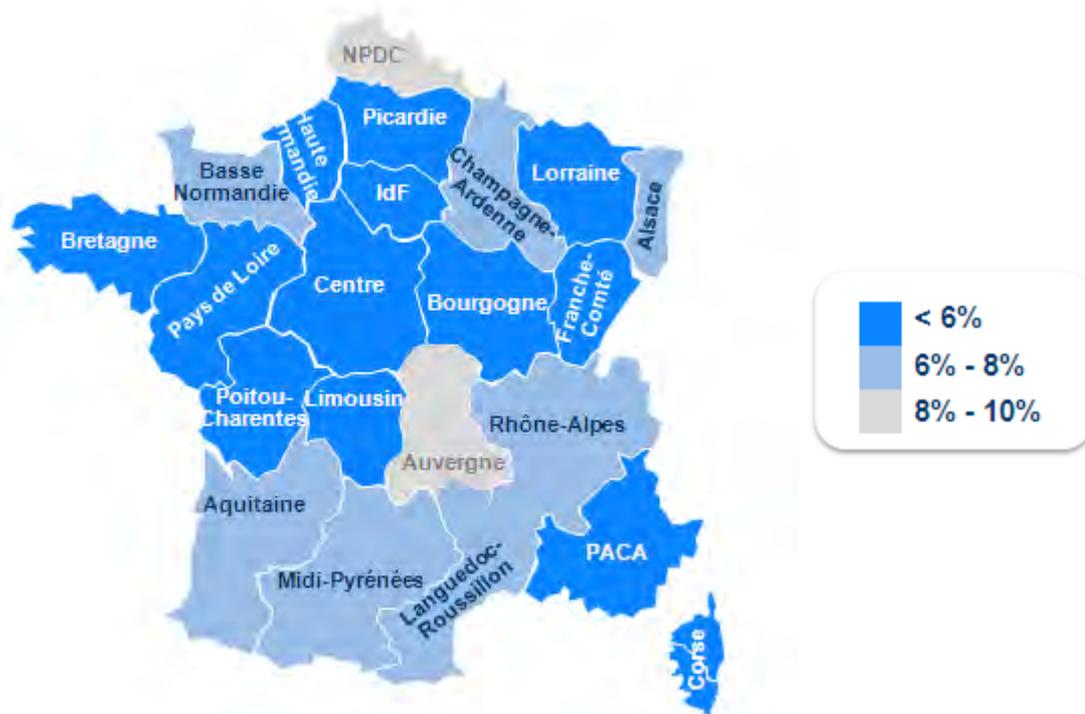


Figure 27 : Evolution régionale des dépenses PHMEV, hors rétrocession (PPTTC remboursé, 2011 vs. 2010)<sup>160</sup>

Voir l'**ANNEXE 5 (confidentielle)** pour le Tableau 26 : Evolution des PHMEV 2011 versus 2010<sup>161</sup>

D'après Michel Marty (Département de l'Hospitalisation, Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés, CNAMTS), le bilan de l'année 2011 est assez mitigé. Le nombre de Contrat d'Amélioration de la Qualité et de l'Organisation des Soins (CAQOS) signés a été faible : 20% des établissements publics. Les résultats économiques ont cependant été encourageants avec une baisse de la tendance à la hausse. L'accompagnement des établissements publics par l'Assurance Maladie a été réalisé avec efficacité.

Concernant les Contrats d'Amélioration de la Qualité et de l'Organisation des Soins (CAQOS), il a été décidé de ne pas prononcer de sanctions en 2011 mais l'intéressement était possible en se limitant aux médicaments et aux établissements publics, bien que le champ d'application ait été élargi pour 2011, à la LPP et aux établissements privés.

<sup>160</sup> Source : IMS Health 2011, ventes « code 0 »

<sup>161</sup> Données IMS, Total médicaments, Total marché

## F. ARS du Nord - Pas de Calais

La région Nord Pas de Calais comporte six agglomérations de 100 000 habitants à plus de 1 million d'habitants : les agglomérations de Lille, Béthune-Bruay, Calais, Douai-Lens, Dunkerque et Valenciennes.



Figure 28 : Carte du Nord-Pas de Calais

### a. Organisation de l'ARS Nord - Pas de Calais

Créée début avril 2010, l'Agence Régionale de Santé (ARS) Nord - Pas de Calais met en œuvre la politique régionale de santé, en coordination avec les partenaires et en tenant compte des spécificités de la région et de ses territoires. Ses actions visent à améliorer la santé de la population et à rendre le système de santé plus efficace.

Elle est la clef de voûte de la nouvelle organisation prévue par la Loi « HPST » du 21 juillet 2009. Elle est dirigée par Daniel Lenoir, nommé en Conseil des Ministres le 31 mars 2010.

L'organisation de l'ARS a tenu compte de la dimension territoriale. En raison de la présence de deux départements fortement peuplés mais de taille inégale, l'approche territoriale va au-delà du découpage départemental. Ainsi, quatre bassins sensiblement égaux en nombre d'habitants ont été retenus : métropole lilloise, Hainaut, Artois et Littoral.

## b. Démographie de la région Nord - Pas de Calais

D'après les données accessibles sur le site internet de l'ARS Nord-Pas de Calais, « la région se caractérise, d'un point de vue démographique, comme une région dense, jeune et urbanisée. S'étendant sur 12 414 km<sup>2</sup> (2,23 % du territoire national), le Nord - Pas de Calais est en 4<sup>ème</sup> position des régions françaises pour sa population, forte de plus de 4 millions d'habitants (6,6 % de la population française). Sa densité de 332 habitants / km<sup>2</sup> est le triple de la moyenne française et rapproche la région de ses voisines européennes. Cette population vit à 95 % dans des espaces à dominante urbaine, contre 82 % au niveau national. Une grande part est regroupée dans 12 agglomérations allant de 60 000 (Cambrai) à 1,2 millions d'habitants (Lille). Sa population est également jeune. La part des moins de 20 ans étant de 28 % (24,6 % au niveau national). Son taux de croissance est inférieur au taux de croissance national. Le déficit migratoire est important (16 000 personnes par an dans les années 90) avec des flux d'entrée et de sortie étonnamment faibles, faisant de cette population une des moins mobiles de France. La mobilité interne est également très faible car les populations sont fortement ancrées à leurs territoires d'origine.

La région Nord - Pas de Calais connaît de nombreuses situations d'insécurité économique et sociale. Une profonde et douloureuse mutation a amené dans les 50 dernières années la perte de 100 % des emplois miniers, de plus de 80 % des emplois dans le secteur textile - habillement, de 50 % des emplois dans la sidérurgie. Ils ont été remplacés par le tertiaire (+ 120 %) et par quelques branches industrielles telles que l'automobile (+ 22 000 emplois). Ainsi le profil économique régional se rapproche du standard national tout en restant marqué par l'industrie (21 % contre 18,2 %), la part des commerces et des services étant maintenant à un niveau presque équivalent (70,9 % pour 71,8 %).

Concernant la démographie des professions de santé, d'ici 2020, le nombre de médecins spécialistes devrait décroître fortement. Environ les deux tiers des spécialités connaîtront une baisse certaine, bien que la demande de la population et la spécialisation des pratiques médicales s'accroissent. Cette crise est tout aussi notable pour l'ensemble des professions de santé (paramédicales) mais pourrait être de plus courte durée, compte tenu de leur temps de formation plus bref. »

## c. Dépenses liées aux PHMEV (hors rétrocession) dans Nord - Pas de Calais

En 2011 la région Nord-Pas de Calais se place à la **6<sup>ème</sup> position** (sur 22 régions) en termes de montant de dépenses liées aux PHMEV. Le montant des dépenses de PHMEV s'élève à **186 169 505 €** (versus 169 825 732 € en 2010), en progression de **9,6%** par rapport à 2010. Le Nord-Pas de Calais est par ailleurs la région française possédant le taux d'évolution des dépenses de PHMVE le plus élevé. Il est cependant à noter que le taux d'évolution 2009

versus 2010 était supérieur à 10%. Une légère amélioration entre 2010 et 2011 est donc à souligner.

En 2010, d'après les données issues du Programme Pluriannuel de Gestion du Risque 2010-2013 du Nord-Pas de Calais, accessibles sur le site internet de l'ARS Nord-Pas de Calais<sup>162</sup>, les PHMEV se répartissent entre :

- Les établissements publics MCO : 82,82 %
- Les Etablissements de Santé Privés d'Intérêt Collectif (ex Participant au Service Public Hospitalier) MCO : 14,27 %
- Les établissements publics psychiatriques : 2,64 %

Vingt établissements de la région Nord-Pas de Calais ont un montant de remboursements prescrits supérieur à 1 million d'euros.

Les prescriptions de ces vingt établissements représentent près de 87 % du montant total remboursé. Le CHRU de Lille représente à lui seul 30% de ce montant.

Tous les établissements affichent un taux d'évolution > à 6 % (seuil de ciblage fixé pour 2011).

#### d. Part des PHMEV dans les dépenses de soins de ville du Nord - Pas de Calais

D'après le « Rapport sur la politique régionale de santé conduite par l'ARS en 2011 », les dépenses de soins de ville dans la région Nord-Pas de Calais en 2011 se répartissent ainsi :

---

<sup>162</sup> [http://www.ars.nordpasdecalsais.sante.fr/fileadmin/NORD-PAS-DE-CALAIS/PRS/PRS\\_13Janv/PPRGDR\\_NPDC\\_jv02.pdf](http://www.ars.nordpasdecalsais.sante.fr/fileadmin/NORD-PAS-DE-CALAIS/PRS/PRS_13Janv/PPRGDR_NPDC_jv02.pdf)

	<b>Montants en milliers d'€</b>
Consultations	460 555
Visites	94 807
Honoraires techniques	450 797
Honoraires dentaires	159 084
Autres honoraires	66 867
<b>TOTAL HONORAIRES</b>	<b>1 232 109</b>
Soins infirmiers	281 498
Sions de kinésithérapie	221 279
Autres auxilliaires	46 815
Laboratoires	198 215
Médicaments	1 373 181
Dispositifs médicaux	375 337
<b>TOTAL DES PRESCRIPTIONS</b>	<b>2 496 325</b>
Transports sanitaires	182 818
Prestations en espèces	614 325
Autres prestations	9 482
<b>TOTAL SOINS DE VILLE</b>	<b>4 535 059</b>

Tableau 27 : Poids des postes de dépenses et contribution à l'évolution des soins de ville, au 31 décembre 2011<sup>163</sup>

Le poste de dépenses liées aux « médicaments » représente 1 373 181 000 €.

Les PHMEV, d'un montant de 186 169 505 € en 2011, représentent 13.6% des dépenses liés aux médicaments de l'enveloppe des soins de ville, dans le Nord pas de Calais.

Pour rappel, au niveau national, en 2011, les dépenses de médicaments remboursés en ville s'élèvent à 17 864 milliard d'euros. Les PHMEV représentent 4 185 milliards d'euros, soit 23.4% des dépenses liées aux médicaments.

<sup>163</sup> Rapport sur la politique régionale de santé conduite par l'ARS en 2011 : [http://www.ars.nordpasdecalais.sante.fr/fileadmin/NORD-PAS-DE-CALAIS/Votre\\_ARS/votre\\_ars/publication/rapport\\_politique\\_2011\\_V2012\\_07\\_06\\_V5.pdf](http://www.ars.nordpasdecalais.sante.fr/fileadmin/NORD-PAS-DE-CALAIS/Votre_ARS/votre_ars/publication/rapport_politique_2011_V2012_07_06_V5.pdf)

e. Analyse des médicaments prescrits (hors rétrocession) par classes thérapeutiques

L'ensemble des prescriptions sont regroupées par la CNAMTS en 45 classes thérapeutiques (regroupement de classes CEPS). Il est à noter que 14 de ces 45 classes représentent plus de 80 % des dépenses de ce thème. Ces 14 classes représentent 75 % de la progression 2009/2010.

La plupart de ces classes concernent des pathologies lourdes comme la cancérologie, les suites de greffes, le traitement des maladies auto-immunes, le traitement du VIH, ou des hépatites.

En revanche, un certain nombre de classes thérapeutiques, dont l'évolution paraît importante, pourraient faire l'objet d'une réflexion : les antiasthmatiques (+ 19 %), les produits de radiologie (+ 18 %), les médicaments la prise en charge de la DMLA (+ 30 %) ou les antihémorragiques (+ 60 %).

Les médicaments de pathologies chroniques (10 classes thérapeutiques sur 45) font l'objet d'actions au titre de la maîtrise médicalisée développées par l'Assurance Maladie. Ils ne représentent que 13 % de l'ensemble des dépenses de PHMEV de la région.

f. Analyse des forts prescripteurs de PHMEV

Parmi les prescripteurs, sont retrouvés des établissements très différents en taille et en spécificité : le CHRU de Lille, les Centres hospitaliers pivots de secteur dont celui de Tourcoing spécialisé dans la lutte contre le VIH et les maladies parasitaires, mais également le GHICL de Lille ou le Centre Oscar Lambret (lutte contre le cancer).

Conformément à l'instruction du Conseil National de Pilotage du 8 avril 2011 ne retenant que les établissements publics pour 2011, les travaux de ciblage ont permis de dégager une liste de 12 établissements publics forts prescripteurs de PHMEV, réalisant plus de 80 % des dépenses de 2010 et des progressions 2009/2010. Pour ces établissements, la progression des dépenses est en moyenne de 12,71 % (allant de + 7,70 % à + 25,95 %).

g. Evaluation des actions

Au niveau national, le programme fait l'objet comme les 9 autres, d'une évaluation dans le cadre du Contrat Pluriannuel d'Objectifs et de Moyens (CPOM) conclu entre l'Etat et l'ARS. L'indicateur retenu pour 2011 était le « Taux d'évolution des dépenses de PHMEV ».

Il est à noter que bien que le champ de recouvrement des PHMEV ait été étendu aux établissements privés et aux dispositifs médicaux par l'article 72 de la LFSS pour 2011, aucune sanction n'a été prononcée sur les résultats de 2011.

En revanche, la prise en compte de l'extension à la rétrocession, aux dispositifs médicaux et à l'ensemble des établissements de soins risque de modifier quelque peu ces résultats.

---

# - PARTIE IV -

## BIOSIMILAIRES DE L'EPO ET ECONOMIES DE SANTÉ

---

### I. Considérations économiques

Une littérature abondante a été consacrée depuis quelques années aux aspects médico-économiques des traitements de l'anémie, tant il est évident que la maîtrise des dépenses et le bon usage des ressources en santé sont devenues une préoccupation de premier plan. Il est de la responsabilité de chaque acteur de santé de concourir à la maîtrise des dépenses de santé, afin de préserver le caractère universel et équitable des soins pris en charge par la solidarité nationale.

Les biosimilaires offrent une alternative économique aux praticiens hospitaliers. Avec des différences de prix comprises entre 15 et 20% entre princeps et biosimilaires, des économies non négligeables sont réalisables au niveau national et au niveau des ARS.

## A. Les biosimilaires de l'EPO

### a. Une faible pénétration en ville

Voir l'**ANNEXE 6 (confidentielle)** pour la Figure 29 : Pénétration des biosimilaires de l'EPO en ville

La pénétration des biosimilaires en ville est faible en France, avec 8,2% du volume total des biomédicaments. Les EPO princeps représentent plus de 90% des prescriptions d'EPO, malgré l'arrivée des biosimilaires sur le marché français (en oncologie) en 2009.

En trois ans (2009-2012), les biosimilaires ont multiplié par cinq leur part de marché en ville.

### b. De fortes disparités d'utilisation des biosimilaires entre les régions

Il existe de fortes disparités d'utilisation des biosimilaires de l'EPO entre les régions françaises. La moyenne des parts de marché d'utilisation des biosimilaires des 22 régions en 2011 est de 4,4%. La médiane est de 4%.

En 2011, l'Alsace obtient la part de marché la plus élevée d'utilisation des biosimilaires (10%). En 2012, l'Alsace culmine toujours, avec 18% de part de marché de biosimilaires. La Haute Normandie et la région Rhône-Alpes se placent en seconde position ex-aequo, avec 10% de part de marché des biosimilaires. Suivent ensuite les régions Bourgogne, Centre et Languedoc-Roussillon, chacune d'entre elle à 9% de part de marché de biosimilaires.

La Corse possède la part de marché la plus faible (1%) en 2011 et 2012. La Basse Normandie et la Franche Comté suivent de près la Corse, avec des parts de marché à 2% en 2012.

La moyenne des parts de marché d'utilisation des biosimilaires des 22 régions en 2012 est de 6,7%. La médiane en 2012 est de 7%.

Voir l'**ANNEXE 7 (confidentielle)** pour le Tableau 28 : Part de marché des EPO 1/2 vies courtes et longues et des biosimilaires de l'EPO par régions <sup>164</sup>

---

<sup>164</sup> Source : IMS Xponent©, ventes « code 0 » (Cumul mobile annuel à septembre 2011 et septembre 2012)

c. Cas de la Région Nord-Pas de Calais

La région Nord-Pas de Calais a augmenté la part d'utilisation des biosimilaires de l'EPO en passant de 4% à 6% entre 2011 et 2012. La moyenne nationale était de 4% en 2011 et 7% en 2012. La région Nord-Pas de Calais se situe donc pratiquement au niveau de la moyenne nationale en 2011 et 2012.

Il est à noter que les 2% d'évolution entre 2011 et 2010 ont été acquis au détriment des EPO de ½ vie courtes (1%) et des ½ vies longues (1%).

En 2011, dans le Nord-Pas de Calais, 51% des ventes d'EPO sont des ½ vies courtes. Les EPO de ½ vie longues représentent 43% du marché.

## **B. Génération d'économies de santé en ville grâce aux biosimilaires de l'EPO : Simulations**

a. Simulations d'économies à l'échelle nationale

Voir l'**ANNEXE 8 (confidentielle)** pour la partie « a. Simulations d'économies à l'échelle nationale ».

- Tableau 29 : Bilan ventes EPO niveau national et coûts
- Figure 30 : Economies potentielles liées à la prescription de biosimilaires de l'EPO au niveau national

b. Simulations d'économies à l'échelle du département Nord Pas de Calais

Voir l'**ANNEXE 9 (confidentielle)** pour la partie « b. Simulations d'économies à l'échelle du département Nord Pas de Calais ».

- Tableau 30 : Bilan ventes EPO niveau ARS Nord-Pas de Calais et coûts
- Figure 31 : Economies potentielles liées à la prescription de biosimilaires de l'EPO au niveau ARS Nord-Pas de Calais

## C. Promotion des biosimilaires en France

### a. Promotion des biosimilaires auprès des professionnels de Santé

Les biosimilaires étant non substituables en France, le taux de pénétration du marché par les biosimilaires est directement corrélé aux prescriptions des médecins, et en particulier des praticiens hospitaliers.

Pour assurer de l'information de qualité auprès des professionnels de Santé, les laboratoires commercialisant des biosimilaires disposent de réseaux de visite médicale dédiés aux biosimilaires. Les réseaux de visite médicale bénéficient de programmes de formation initiale et continue sur les produits et leur environnement.

La communication des Délégués Médicaux Hospitaliers se fait dans le respect de la Charte de la Visite Médicale qui garantit la qualité de l'information, le respect de la déontologie et celui du bon usage du médicament. Dans ce contexte, les laboratoires commercialisant des biosimilaires sont des entreprises certifiées, selon le référentiel de la HAS. Ces certifications sont réévaluées annuellement par des audits.

Gagner suffrages des praticiens hospitaliers suppose aussi que l'information sur ces produits passe par des réseaux de chargés de relations avec les leaders d'opinion et les instances régionales (ARS, CPAM, etc...).

Les pharmaciens hospitaliers jouent un rôle clé dans le référencement des spécialités à l'hôpital. Ces acteurs de Santé sont également sensibilisés et informés sur les biosimilaires par les réseaux de visite médicale.

### b. Prix des EPO : critère d'importance pour les médecins ?

Une étude de perception des biosimilaires de l'EPO réalisée chez 165 médecins (oncologues et hématologues) dans six pays européens (France, Allemagne, Roumanie, Slovaquie, Italie, Espagne) a montré que les critères « Bon rapport Prix-Bénéfice » et « Prix bas » des biosimilaires arrivaient respectivement en 6<sup>ème</sup> et 7<sup>ème</sup> position d'importance (sur 13 critères).

Il était demandé aux 165 médecins d'évaluer l'importance de chacun des critères suivants lors du choix de la molécule d'EPO lors de l'instauration d'un traitement :

- Données cliniques robustes
- Management efficace du taux d'Hb, correction efficace de l'anémie
- Profil de sécurité prouvé
- Taux d'Hb maintenus dans une fourchette serrée
- Expérience personnelle avec le produit
- Bon rapport prix-bénéfice
- Prix bas
- Possibilité de synchroniser l'administration avec la chimiothérapie
- Fabriqué avec les technologies « état de l'art »
- Système d'injection sécurisé
- Fabricant reconnu dans ce domaine
- Large gamme de dosages
- Bon service, bon relationnel avec le laboratoire

L'échelle était : 0 = « Pas important » / 7 = « extrêmement important »

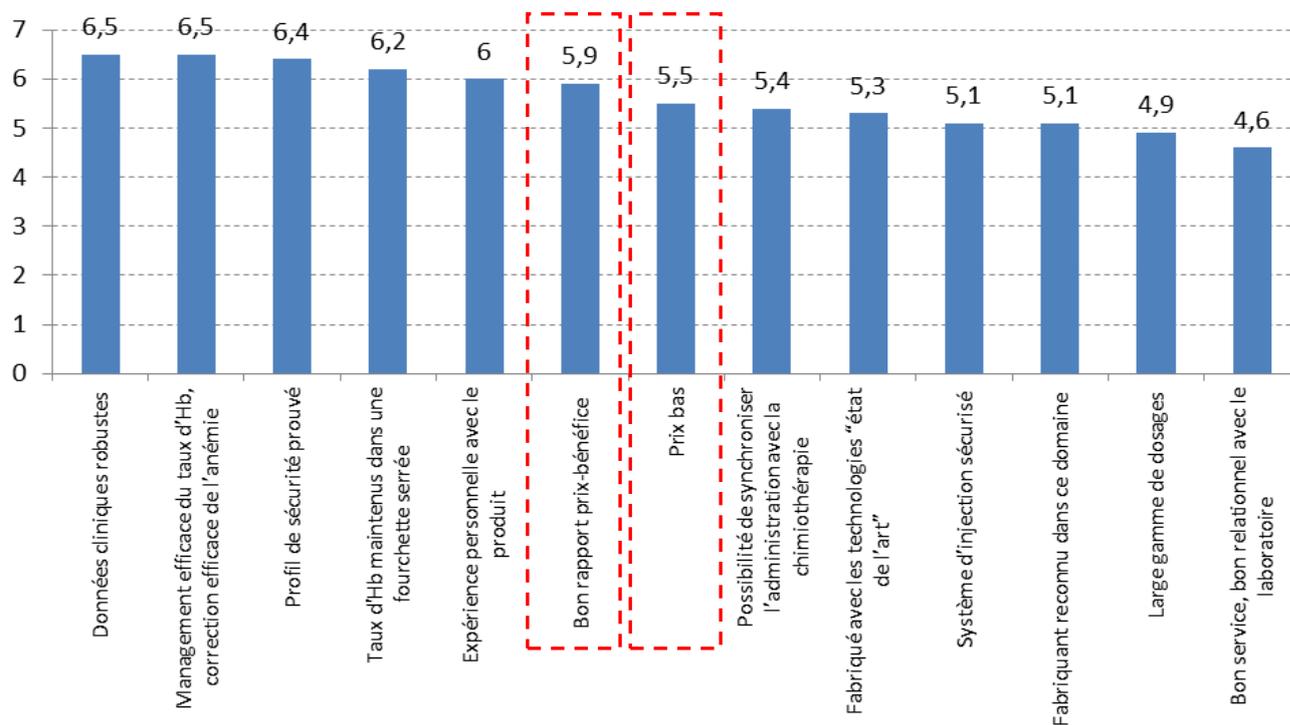


Figure 32 : Importance de la composante prix des EPO pour les oncologues et hématologues

Les critères incluant des notions de prix (« Bon rapport prix-bénéfice » et « Prix bas ») ont respectivement obtenus les niveaux d'importance lors du choix de la molécule d'EPO : 5,9 / 7 et 5,5 / 7.

Les prix des médicaments sont par conséquent des leviers de prescription pour les médecins, qui sont de plus en plus sensibilisés aux problématiques de gestion des coûts.

## **II. Extrapolation de l'article 47 : vers la substitution des biosimilaires ?**

L'article 47 de la Loi n° 2009-1646 du 24 décembre 2009 de financement de la sécurité sociale pour 2010 (LFSS) a instauré le principe d'une régulation des dépenses liées aux prescriptions hospitalières médicamenteuses exécutées en ville.

La Loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé a introduit l'obligation de prescription en Dénomination Commune Internationale (DCI) dans le Code de la Santé Publique et incite à l'acquisition et l'utilisation des Logiciels d'Aide à la Prescription (LAP) à l'hôpital.

Un amendement avorté du PLFSS 2013 posait quant à lui la question de la création de répertoires de biosimilaires.

L'article 47 était-il le premier pas vers la substitution des biosimilaires ?

### **A. Création d'un répertoire des biosimilaires ?**

#### **a. Biosimilaires et droit de substitution**

Conformément à la directive 2004 / 27 / CE, « lorsqu'un médicament biologique qui est similaire à un médicament biologique de référence ne remplit pas les conditions figurant dans la définition des médicaments génériques, en raison notamment des différences liées à la matière première ou des différences entre les procédés de fabrication du médicament de référence biologique, les résultats des essais précliniques ou cliniques appropriés relatifs à ces conditions doivent être fournis ».

Cependant, la directive communautaire sur la substitution en matière de médicament biosimilaire se montre plus modérée que la législation nationale, en laissant une place à l'existence de biosimilaires qui pourraient être considérés comme de « vrais » génériques et de ce fait, substituables : «Les médicaments biologiques similaires à des médicaments de référence ne remplissent habituellement pas toutes les conditions pour être considérés comme des médicaments génériques, en raison notamment des caractéristiques des procédés de fabrication, des matières premières utilisées, des caractéristiques moléculaires et des modes d'action thérapeutiques. Lorsqu'un médicament biologique ne remplit pas toutes les conditions pour être considéré comme un médicament générique, les résultats d'essais appropriés devraient être fournis afin de satisfaire aux conditions relatives à la sécurité (essais précliniques) ou à l'efficacité (essais cliniques), ou aux deux. »

Le législateur français refuse, quant à lui, tout caractère substituable entre le médicament biologique et ses biosimilaires correspondant, aux motifs qu'il n'y a pas d'identité totale entre ces deux catégories de médicaments et en application du principe de précaution. L'article L 5121-10-2 du Code de la Santé Publique reprend ainsi à l'identique la quasi-totalité des dispositions prévues dans l'article L. 5121-10 concernant les génériques, à l'exception de celle relative à l'inscription d'un générique au Répertoire des groupes génériques, inscription sans laquelle la substitution ne peut avoir lieu.

#### b. Proposition d'amendement à la LFSS 2013

La non-substitution des biosimilaires a été cependant remise en cause. En effet, la commission des affaires sociales du Sénat a appuyé l'effort de redressement des comptes sociaux et a adopté 54 amendements sur le PLFSS 2013. A l'initiative de son rapporteur, Yves Daudigny (sénateur de l'Aisne, rapporteur général de la commission des Affaires sociales du Sénat et président de la mission d'évaluation et de contrôle de la Sécurité Sociale), la commission a adopté plusieurs amendements dans le champ de l'assurance maladie, dont l'anticipation de la prescription en DCI pour les médicaments la possibilité de substitution pour les médicaments biosimilaires.

L'amendement proposé spécifiait (Article additionnel après article 44 bis)<sup>165</sup> : « Les médicaments biologiques sont produits à partir d'une cellule ou d'un organisme vivant ou dérivée de ceux-ci ; il s'agit par exemple de vaccins ou de facteurs de croissance. Un médicament « biosimilaire » est la transposition de la notion de générique à ce type de médicament, mais il n'est pas possible de calquer complètement cette définition, notamment du fait de différences de fabrication qui peuvent avoir un impact sur les propriétés cliniques.

---

<sup>165</sup> [http://www.senat.fr/amendements/2012-2013/103/Amdt\\_28.html](http://www.senat.fr/amendements/2012-2013/103/Amdt_28.html)

Cet amendement vise à créer un cadre juridique sécurisé pour permettre la substitution d'un médicament biologique par un similaire :

- il définit la notion de « groupe biologique similaire » ;
- il permet au directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament d'inscrire un biosimilaire dans un tel groupe, dans des conditions fixées par voie réglementaire et, le cas échéant, après avoir reçu du fabricant des informations complémentaires nécessaires à l'évaluation de cette inscription ;
- il autorise la substitution par le pharmacien dans des conditions limitées.

Quatorze médicaments biosimilaires, représentant quatre substances actives différentes, étaient autorisés en Europe en mai 2011. Les droits de propriété intellectuelle d'importants médicaments biologiques vont expirer dans les prochaines années et il est important de commencer à fixer un cadre prudentiel favorisant la maîtrise des dépenses de l'assurance maladie dans ce secteur. »

Cet amendement est « tombé » : l'ensemble des amendements de la quatrième partie du PLFSS pour 2013 est tombé du fait du rejet de la troisième partie. La mention « tombé » signifie qu'il n'y avait pas lieu de soumettre l'amendement au vote du Sénat dans la mesure où soit l'objectif poursuivi par l'amendement a été atteint par l'adoption d'un autre amendement (ex. : amendement de rédaction globale incluant la modification proposée), soit, au contraire, l'amendement était incompatible avec un amendement précédemment adopté (ex. : l'adoption d'un amendement de suppression fait tomber tous les autres).

#### c. Point de vue des pharmaciens d'officine

Près de 70% des pharmaciens d'officine souhaiteraient avoir le droit de substituer les biomédicaments par les biosimilaires, d'après un sondage mené par Directmedica auprès de pharmaciens d'officine.

A la question « Vous sentez-vous capable de substituer les biomédicaments ? », les trois-quarts des pharmaciens interrogés ont répondu positivement.

Parmi les 23% de pharmaciens ayant répondu négativement, 35% estiment que la responsabilité incombée est trop lourde et 39% avouent manquer de connaissance sur les biosimilaires.

## B. Obligation de prescription en Dénomination Commune Internationale ?

L'obligation de prescription en Dénomination Commune Internationale (DCI) n'est pas applicable aux médicaments biosimilaires. En tant que molécules similaires mais non bio-équivalente aux produits biologiques, ils sont placés dans une situation spécifique et plus délicate que les génériques<sup>166</sup>.

### a. Loi de renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé

La loi dite « Médicament » ou « Bertrand » (Loi de renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé) a introduit l'obligation de prescription en DCI dans le Code de la Santé Publique, en disposant que la prescription d'une spécialité pharmaceutique mentionne ses principes actifs, désignés par leur « leur dénomination commune internationale recommandée par l'Organisation Mondiale de la Santé ou, à défaut, leur dénomination dans la pharmacopée européenne ou française. En l'absence de telles dénominations, elle mentionne leur dénomination commune seule. Elle peut également mentionner la dénomination de fantaisie de la spécialité (Art. L. 5121-1-2. CSP) ».

L'intérêt de cette disposition a pour objectif de favoriser la substitution des produits princeps par les produits génériques.

### b. Cas particulier des biomédicaments

Cette obligation de prescription en DCI peut soulever une réelle interrogation concernant les biosimilaires, et de façon générale, concernant tous les médicaments issus des biotechnologies. En effet, si ces médicaments possèdent la même DCI, ils ne sont nullement substituables entre eux. Or, par les nouvelles dispositions de la loi Médicament, le professionnel de Santé est dans l'obligation de prescrire en DCI, et « éventuellement, en nom de marque ».

La loi n'a cependant pas précisé la situation particulière des biosimilaires. La prescription en nom de marque devrait être, *a contrario* de ce que dispose l'article, l'obligation pour ces médicaments particuliers. »

---

<sup>166</sup> C. Mascret. Médicaments biosimilaires, substitution et prescription en DCI. Revue Droit & Santé n°46. 310-314

## C. Généralisation des Logiciels d'Aide à la Prescription ?

### a. Loi de renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé

L'introduction de l'obligation de prescription en DCI dans le Code de la Santé Publique par la loi Médicament a également pour objectif de promouvoir l'acquisition et l'utilisation des logiciels d'aide à la prescription (LAP) certifiés par la HAS.

### b. Définition d'un LAP

D'après Le collège de la Haute Autorité de santé est appelé Logiciel d'Aide à la Prescription « un ensemble logiciel dont au moins une des fonctionnalités est l'aide à l'élaboration de prescriptions médicales». <sup>167</sup>

### c. Certification des LAP

La loi du 13 août 2004 sur la réforme de l'Assurance maladie (l'article L. 161-38)<sup>168</sup> attribue à la Haute Autorité de Santé le rôle d'établir une procédure de certification «des logiciels d'aide à la prescription médicale ayant respecté un ensemble de règles de bonne pratique».

La loi n°2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé rend la certification des LAP obligatoire « [...] pour tout logiciel dont au moins une des fonctionnalités est de proposer une aide à l'édition des prescriptions médicales [...] dans des conditions prévues par décret en Conseil d'Etat et au plus tard le 1er janvier 2015 ».

---

<sup>167</sup> Décision no 2012.0080/DC/SQJM du 24 mai 2012 du collège de la Haute Autorité de santé portant adoption du référentiel de certification par essai de type des logiciels hospitaliers d'aide à la prescription. Publié au Journal Officiel du 21 juin 2012

<sup>168</sup> LOI n° 2004-810 du 13 août 2004 relative à l'assurance maladie. Publié au Journal Officiel du 17 Août 2004

#### d. Objectifs de la certification des LAP

La certification des LAP a pour objectif de promouvoir des fonctionnalités susceptibles :

- « d'améliorer la sécurité de la prescription ;
- de faciliter le travail du prescripteur et de favoriser la conformité réglementaire de l'ordonnance ;
- de diminuer le coût du traitement à qualité égale ».

#### e. LAP et prescription en DCI

Améliorer la sécurité de la prescription médicamenteuse consiste notamment à détecter les contre-indications, les interactions, les incompatibilités physico-chimiques, les allergies, les redondances de substances actives et les posologies journalières se trouvant en dehors des posologies habituellement prévues.

La possibilité de prescrire en dénomination commune contribue aussi à améliorer la sécurité de la prescription médicamenteuse dans la mesure où elle favorise un langage commun au travers de la formation et des recommandations de bonne pratique. Elle facilite le suivi des traitements en France et à l'étranger.

Telle que prévue par le code de santé publique, une prescription en DCI contient : le nom du ou des principe(s) actif(s) (valable(s) dans tous les pays) ; la forme galénique (comprimé, solution, etc...) ; voie d'administration (orale, veineuse, etc...) ; le dosage.

D'après la HAS : « Le nom d'une spécialité pharmaceutique n'est pas compris dans cette définition, donc la prescription en Dénomination Commune telle qu'exigée par la certification ne comporte pas de nom de spécialité (sauf homonymie). L'ajout d'un nom de spécialité est permis mais seulement à l'initiative du prescripteur, un logiciel certifié ne doit en rien l'imposer.

La prescription en DCI doit être possible à l'aide d'un LAP certifié avec le même niveau de sécurité qu'une prescription en spécialité qui doit aussi être possible. Le prescripteur est responsable de la formulation en DCI ou en spécialité de sa prescription. »

#### f. Cas particulier des biomédicaments

Comme vu précédemment, la prescription en DCI pour les médicaments biologiques pourrait être source d'erreurs aux conséquences non négligeables en termes de pharmacovigilance et de conformité aux recommandations de l'ANSM en matière d'interchangeabilité.

## D. Conséquences pour les patients

### a. Sécurité des patients et suivi de pharmacovigilance

L'immunogénicité, comme vu précédemment, est un point important de vigilance chez les produits de biotechnologie en général - et non des biosimilaires en particulier.

L'ANSM préconise, pour un même patient, de limiter les changements (multiples ou fréquents) de traitement entre médicaments déclarés similaires (y compris le médicament de référence). Ces changements rendent difficile le suivi des effets indésirables, en particulier d'origine immunitaire. Il sera en effet impossible d'affirmer lequel des traitements équivalents est responsable de l'effet observé. En conséquence, pour assurer le suivi de pharmacovigilance - observations de tolérance - et la sécurité des patients, l'ANSM recommande de changer le moins possible les traitements entre princeps et biosimilaire (et réciproquement) chez un même patient.

### b. Suivi des plan de gestion des risques

Les autorités d'enregistrement européennes imposent un suivi à plus long terme par des plans de gestion des risques (PGR) pour tout biomédicament mis sur le marché, quel que soit son statut nouveau produit ou biosimilaire. Ces plans ne se substituent pas à la pharmacovigilance traditionnelle mais la complètent. Ils ont pour objectif de collecter et d'évaluer les informations complémentaires sur la sécurité particulière de ces médicaments dans leur usage courant.

Le plan de gestion des risques peut être assorti de demandes spécifiques concernant l'immunogénicité ou tout autre aspect nécessitant un suivi particulier. Le PGR est élaboré au plan européen, en collaboration avec la firme et la vérification de son application auprès des autorités nationales est réalisée. Les délégués médicaux hospitaliers sont formés pour être acteurs des plans de gestion des risques (remise de documents obligatoires).

### c. Question de traçabilité

Tous les produits de biotechnologie doivent être tracés afin d'identifier les potentiels risque de réaction d'immunogénicité, liée aux biomédicaments.

Tout changement de biomédicament doit s'accompagner d'une traçabilité complète du traitement faisant apparaître non seulement le nom du médicament mais aussi son numéro de lot. Ces recommandations s'appliquent également aux médicaments biosimilaires.

La traçabilité doit être facilitée en proposant des solutions techniques adaptées au suivi de chaque unité de médicament.

Il est d'ailleurs stipulé, dans les Résumés des Caractéristiques du Produit (RCP) des EPO qu' « Afin d'améliorer la traçabilité des agents stimulant l'érythropoïèse, le nom de l'EPO administrée doit être clairement précisé dans le dossier du patient. Un changement d'EPO chez un patient doit être effectué exclusivement sous surveillance appropriée ».

Il est à noter, que l'Europe n'est pas allée jusqu'à la traçabilité totale des biosimilaires, comme c'est le cas pour les médicaments dérivés du sang (MDS).

# CONCLUSION

Une littérature abondante a été consacrée ces dernières années aux aspects médico-économiques des traitements de l'anémie en oncologie, tant il est évident que la maîtrise des dépenses et le bon usage des ressources de santé sont devenues des préoccupations et enjeux de premier plan. Il est de la responsabilité de chaque acteur de santé de concourir à la maîtrise des dépenses de santé, afin de préserver le caractère solidaire et équitable des soins pris en charge par l'assurance maladie en France.

Le sujet est d'autant plus important, compte tenu de la masse financière se situant à la frontière Hôpital/Ville. La possibilité d'un déport artificiel entre les prescriptions hospitalières et les prescriptions de ville impose une surveillance précise de l'origine des dépenses, initiée par le système de régulation des PHMEV mis en place en 2010.

Les Agences Régionales de Santé (ARS), chargées de piloter la politique de santé publique en région et de réguler l'offre de soins, en ont pleinement conscience. La régulation de ces PHMEV constitue d'ailleurs une de leurs dix priorités.

Il paraît indéniable, au regard de ce travail, que les biosimilaires représentent un des moyens à mettre en œuvre pour réduire le montant des dépenses de soins de ville générées par les médecins hospitaliers, et respecter le taux d'évolution des PHMEV fixé chaque année.

Un nouveau levier de prescription auprès des médecins est d'ailleurs apparu ces dernières années, avec l'avènement des biosimilaires : la composante « prix du médicament » pèse aujourd'hui dans la réflexion autour de la prescription.

La pénétration des biosimilaires de l'EPO en ville est cependant faible en France, avec moins de 10% du volume total des biomédicaments, quatre ans après leur apparition sur le marché en oncologie.

Il est néanmoins important de rappeler que les biosimilaires ne concernent aujourd'hui que trois classes thérapeutiques de médicament : les EPO, les facteurs de croissance de la lignée granulocytaire (G-CSF) et les hormones de croissance. C'est pour cette raison que le levier d'économie reste à ce jour assez limité.

En revanche, les brevets de plusieurs biomédicaments vont arriver à expiration dans un futur proche (tels les anticorps monoclonaux). Ces échéances brevetaires laissent présager de nouvelles ressources d'économie pour l'assurance maladie.

La prévision d'une expansion du nombre de biosimilaires sur le marché français dans les années à venir n'en soulève pas moins de nombreuses interrogations.

La réflexion portant sur des moyens à mettre en œuvre pour augmenter et généraliser l'utilisation des biosimilaires a d'ores et déjà débutée en France :

- Création d'un répertoire des biosimilaires ?
- Autorisation de la substitution par les pharmaciens d'officine ?
- Obligation de prescription en Dénomination Commune Internationale (DCI) ?
- Généralisation de l'utilisation des Logiciels d'Aide à la Prescription (LAP) ?

Cette réflexion devra obligatoirement se centrer sur la sécurité des patients, véritable enjeu de cette nouvelle catégorie de médicament.

Car... Générer des économies : oui, mais à quel prix ?!

Pourquoi ne pas suivre, dans un premier temps, l'exemple de l'Allemagne en fixant un quota de biosimilaires à prescrire par médecins hospitaliers ?

# BIBLIOGRAPHIE

## PUBLICATIONS

Aapro MS, Link H., September 2007 update on EORTC guidelines and anemia management with erythropoiesis-stimulating agents. *Oncologist*. 2008; 13(Suppl 3):33-6.

Auerbach M, Ballard H, Trout JR et al. Intravenous iron optimizes the response to recombinant human erythropoietin in cancer patients with chemotherapy-related anemia: a multicenter, open-label, randomized trial. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1301–7.

Baneyx F. Recombinant protein expression in *Escherichia Coli*. *Current Opinion in Biotechnology* 1999; 10: 411-421

Barrett-Lee PJ, et al. Independent risk factors for anemia in cancer patients receiving chemotherapy : results from the European Cancer Anaemia Survey, *Oncology* 2006;70(1):34-48. Epub 2006 Feb 21

Bastit L et al., Randomized, multicenter, controlled trial comparing the efficacy and safety of Darboepoetin alfa administered every 3 weeks with or without intravenous iron in patients with chemotherapy-induced anemia. *J Clin Oncol* 2008; 26(10): 1616-1618.

Beck A, Bussat MC, Zorn N et al. Characterization by liquid chromatography combined with mass spectrometry of monoclonal anti-IGF-1 receptor antibodies produced in CHO and NS0 cells. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2005;819:203-18.

Bendtzen K. Is There a Need for Immunopharmacologic Guidance of Anti-Tumor Necrosis Factor Therapies? *Arthritis Rheum* 2011;63:867-70.

Birgegard G, Aapro MS, Bokemeyer C et al. Cancer-related anaemia: pathogenesis, prevalence and treatment. *Oncology* 2005; 68 (Suppl 1): 3–11.

Bokemeyer C, Aapro MS, Courdi A et al., EORTC guidelines for the use of erythropoietic proteins in anaemic patients with cancer. *Eur J Can* 2004; 40: 2201–16

Bouchet JL, Brunet P. Recommandations d'utilisation des biosimilaires de l'epo. Propositions de la société de néphrologie, de la société francophone de dialyse et de la société de néphrologie pédiatrique. *Néphrologie et thérapeutique*. 2009;5:61-6.

Carnot P., Deflandre C. (1906). Sur l'activité hématopoïétique du sérum au cours de la régénération du sang. *Comptes rendus de l'Académie des Sciences*, 143, pp. 384-386

Caro JJ et al., Anemia as an independent prognostic factor for survival in patients with cancer: a systemic, quantitative review. *Cancer* 2001 Jun 15; 91(12):2214-21.

Casadevall et al (2002). Pure red cell aplasia and antierythropoietin antibodies in patients treated with recombinant erythropoietin. *N Engl J Med* 346 (7): 469-75

Chellekens et coll. The First Biosimilar Epoetin: But How Similar Is It? Clin J Am Soc Nephrol 3: 174–178, 2008.

Chirino AJ, Mire-Sluis A. Characterizing biological products and assessing comparability following manufacturing changes. Nat Biotechnol 2004;22:1383-91

Chouaïd C. et al., “Regards croisés 2009”: survey about perception and management of fatigue and chemotherapy-induced anemia conducted among cancer patients and health professionals, Oncologie 2010; 12(3): 239-244.

Covic A and Kuhlmann MK. Biosimilars : recent developments. Int Urol Nephrol 2007; 39:261-2662

Crawford J. et al., Clinical benefits of epoetin alfa therapy in patients with lung cancer. Clin Lung Cancer. 2002 Feb; 3(3):180-90.

Darut-Jouve et al., Chimiothérapie néoadjuvante FEC-HD dans le cancer du sein localement évolué, Bulletin du Cancer 1999 ; 86(2) :189-194.

De Maria R et al. Apoptotic role of Fas/Fas Ligand system in the regulation of erythropoiesis. Blood. 1999;93:796-803

Demetri GD, Kris M, Wade J, et al, Quality-of-life benefit in chemotherapy patients treated with epoetin alfa is independent of disease response or tumor type: results from a prospective community oncology study. Procrit Study Group. J Clin Oncol 1998; 16: 3412-3425.

Dona EC et al., Validation of Single-Item Linear Analog Scale Assessment of Quality of Life in Neuro-Oncology Patients. NIH Public Access. J Pain Symptom Manage 2007; 34(6): 628-638.

Egrie JC, Browne JK (2001) Development and characterization of novel erythropoiesis stimulating protein (NESP). Br J Cancer 84(Suppl 1): 3-10

Elliott S, Pham E, Macdougall IC. Erythropoietins: a common mechanism of action. Exp Hematol 2008;36;1573-84

Expert Working Group. Guidelines for red blood cell and plasma transfusion for adults and children. CMAJ 1997; 156(11 Suppl): S1–24.

Fisher J.W. (2003) Erythropoietin : physiology and pharmacology update. Exp. Biol. Med., 228, pp.1-14

Gabrilove JL, Cleeland CS, Livingston RB, et al., Clinical evaluation of once-weekly dosing of epoetin alfa in chemotherapy patients: improvements in hemoglobin and quality of life are similar to three-times-weekly dosing. J Clin Oncol 2001; 19:2875- 2882.

Glaspy J, Bukowski R, Steinberg D, et al, Impact of therapy with epoetin alfa on clinical outcomes in patients with non myeloid malignancies during cancer chemotherapy in community oncology practice. Procrit Study Group. J Clin Oncol 1997; 15:1218- 1234.

Groopman JE, Itri LM. Chemotherapy-induced anemia in adults - incidence and treatment, J Natl Cancer Inst 1999; 91(19):1616-34

Guardiola E. et al., Management of anaemia in patient with cancer: results of the F-ACT study (French Anaemia Cancer Treatment). *Bull Cancer*. 2007 Oct 1; 94(10):907-14..

Hacker DL, De Jesus M, Wurm FM. 25 years of recombinant proteins from reactor-grown cells - Where do we go from here? *Biotechnol Adv* 2009;27:1023-7.

Harvey DJ. Analysis of carbohydrates and glycoconjugates by matrix-assisted laser desorption/ionization mass spectrometry: an update covering the period 2001-2002. *Mass Spectrom Rev* 2008;27:125-201.

Hedenus M et al., Addition of intravenous iron to epoetin beta increases hemoglobin response and decreases epoetin dose requirement in anemic patients with lymphoproliferative malignancies: a randomized multicenter study. *Leukemia* 2007; 21: 627-632.

Horikawa H, Tsubouchi M, Kawakami K. Industry views of biosimilar development in Japan. *Health Policy* 2009;91:189-94.

Horton HR, Moran LA, et al. (2002) *Principles of biochemistry*, 3rd edition

Hu S, Dovichi NJ. Capillary electrophoresis for the analysis of biopolymers. *Anal Chem* 2002;74:2833-50.

Huang C.C. and al. Chimera : an extensible molecular modeling application constructed using standard components. *Pacific Symposium on Biocomputing* 1 : 724 (1996)

Itoh N et al. The polypeptide encoded by the cDNA for human cell surface antigen FAS can mediate apoptosis. *Cell* 1991,66:233-43

Jourdanet D. (1906). *De l'anémie des altitudes et de l'anémie en général dans ses rapports avec la pression de l'atmosphère*. Ballière, Paris

Kamioner D. Recommandations pour l'utilisation de l'érythropoïétine (EPO) et du fer dans l'anémie chimio-induite. *Oncologie* (2011) 13:833–838 833 © Springer-Verlag France 2011 DOI 10.1007/s10269-011-2096-7

Kelly SM, Price NC. The use of circular dichroism in the investigation of protein structure and function. *Curr Protein Pept Sci* 2000;1:349-84.

Kriekaert C et al. Immunogenicity of biological therapeutics:from assay to patient. *Curr Opin Rheumatol* 2012, 24:306-11

Le Cotonnec JY et Gravel P. Du concept de biosimilaire à l'AMM ; *Med Clin Endoc Diab. Hors-série –Août 2007*

Lisowska E (2002) The role of glycosylation in protein antigenic properties. *Cell Mol Life Sci* 59: 445–55 CrossRefMedline- Web of Science

Littlewood TJ, et al. Effects of epoetin alpha on hematologic parameters and quality of life in cancer patients receiving non-platinum chemotherapy: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol*. 2001 Jun 1; 19(11):2865-74

Littlewood TJ, Zagari M, Pallister C, Perkins A. Baseline and early treatment factors are not clinically useful for predicting individual response to erythropoietin in anemic cancer patients. *Oncologist* 2003; 8: 99–107.

Liu Y et al. Suppression of Fas / Fas ligand coexpression by erythropoietin mediates erythroblast expansion during the erythropoietic stress response in vivo. *Blood* 2006; 108:123-33

López Garcia F, Zahn R, Riek R, Wöthrich K. NMR structure of the bovine prion protein. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97:8334-9.

Ludwig H, Fritz E, Kotzmann H, Hocker P, Gisslinger H, Barnas U. Erythropoietin treatment of anemia associated with multiple myeloma. *N Engl J Med* 1990; 322(24): 1693–9

Ludwig H, Van Belle S, Barrett-Lee P et, al. The European Cancer Anaemia Survey (ECAS): a large, multinational, prospective survey defining the prevalence incidence, and treatment of anaemia in cancer patients. *Eur J Cancer* 2004; 40(15): 2293–306.

Lyman GH, Benefits of early intervention with erythropoiesis- stimulating proteins in chemotherapy-induced anemia. *Oncology* 2006 Jul; 20(8 Suppl 6):16-20.

Mascret C. Médicaments biosimilaires, substitution et prescription en DCI. *Revue Droit & Santé* n°46. 310-314

Mellstedt H, Niederwieser D, Ludwig H. The challenge of biosimilars. *Annals of Oncology* 2008;19:411–9.

Miyake T (1977). Purification of human erythropoietin. *J. Biol. Chem.*, 252, pp.5558-5564

National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Cancer- and Chemotherapy-induced Anaemia.

National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Cancer-related fatigue. Clinical Practice Guidelines in Oncology (v.1.2006) .Available at:

Niederwieser. Biosimilar agents in oncology/haematology: from approval to practice. *Eur J Haematol.* 2011 April; 86(4): 277–288

Österborg A. Recombinant human erythropoietin (rHuEPO) therapy in patients with cancer-related anaemia: what have we learned? *Med Oncol* 1998; 15 (Suppl 1): S47–S49.

Pierrin-Lepinard Sophie, Rosier Philippe, Les enjeux du médicament générique en France, Paris, Frison-Roche

Potocki-Veronese G. Produire une protéine recombinante. Principes et méthodes de biologie moléculaire. INSA- Laboratoire biotechnologique bioprocédés Toulouse

Prugnaud JL. Comment sécuriser les traitements par les biomédicaments ? *Bull. Acad. Natle Méd.*, 2011, 195, no 3, 679-698

Prugnaud JL. Comment sécuriser les traitements par les biomédicaments ? *Bull. Acad. Natle Méd.*, 2011, 195, no 3, 679-698, séance du 22 mars 2011

Pujade-Lauraine E., Gascon P. The burden of anaemia in patients with cancer. *Oncology* 2004; 67(Suppl 1): 1-4.

Rapport d'expertise de l'AFSSAPS « Des médicaments issus des biotechnologies aux médicaments biosimilaires : Etat des lieux » (juillet 2011)

Reissman (1950). Studies on the mechanism of erythropoietin stimulation in parabiotic rats during hypoxia. *Blood*, 5, pp.347-380.

Rizzo J.D. et al, ASCO/ASH clinical practice guideline update on the use of Epoetin and Darbepoetin in adult patients with cancer, *J Clin Oncol*. 2010 Nov 20; 28(33):4996-5010. Epub 2010 Oct 25

Schellekens H: Bioequivalence and the immunogenicity of biopharmaceuticals. *Nat Rev Drug Discov* 1: 457–462, 2002

Schneider M., Frequency of anaemia in French cancer patients with solid tumours or haematological diseases. Results from the European Cancer Anemia Survey (ECAS). *Oncologie* 2005; 7(5):397-402.

Steffen Laetitia. Biomédicaments en France état des lieux 2011. Direction des Affaires Scientifiques, 17 avril 2012.

Testa U. Apoptotic mechanisms in the control of erythropoiesis. *Leukemia* 2004; 18:1176-99

Trouvin J-H. Caractéristiques des biosimilaires. *Les biosimilaires*, Springer, 2011

Turbica I. Purification des protéines recombinantes. Université de Paris XI-UFR de pharmacie

Vansteenkiste et al., Double-blind, Placebo-controlled, randomized Phase III trial of Darboepoetin Alfa in Lung Cancer Patients receiving Chemotherapy. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94(16): 1211-1220.

Venturini M. et al., Dose-dense adjuvant chemotherapy in early breast cancer patients: results from a randomized trial. *J Natl Cancer Inst*. 2005 Dec 7; 97(23):1724-33

WHO/UNICEF/UNU. Iron deficiency anaemia: assessment, prevention, and control. Geneva, World Health Organization, 2001 (WHO/NHD/01.3).

Wolbink GJ et al. Dealing with immunogenicity of biologicals: assessment and clinical relevance. *Curr Opin Rheumatol* 2009; 21:211-5.

Wurm FM. Production of recombinant protein therapeutics in cultivated mammalian cells. *Nature Biotechnology* 2004 ; 22(11) : 1393-1398]

## **RECOMMANDATIONS EUROPEENNES**

European Medicines Agency. Annex to guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non clinical and clinical issues guidance on similar medicinal products containing recombinant erythropoietins (2006)

European Medicines Agency. Committee for proprietary medicinal products (CPMP). Guidelines on comparability of medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non clinical and clinical issues (2003)

Commission européenne, entreprise et industrie. Commission Directive 2003/63/EC of 25 June 2003 amending Directive 2001/83/EC of the European Parliament and the Council on the Community code relating to medicinal products for human use. Official Journal of the European Union.

Committee for medicinal products for human use (CHMP). European Medicines Agency. Guideline on similar biological medicinal products (2005).

European Medicines Agency. CHMP Guideline on similar biological medicinal products containing bioechnology-derived proteins as active substance: quality issues (2006).

European Medicines Agency. CHMP. Guideline on immunology assessment of bioechnology-derived therapeutic proteins (2008).

European Medicines Agency. CHMP Annex to guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology- derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues. Guidance on similar medicinal products containing somatropin (2006).

European Medicines Agency. CHMP Annex to guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology- derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues. Guidance on similar medicinal products containing recombinant granulocyte-colony stimulating factor (2006).

European Medicines Agency. CHMP Annex to guideline on similar biological medicinal products containing biotechnologyderived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues. Guidance on similar medicinal products containing recombinant erythropoietins (2006).

## **TEXTES LEGISLATIFS ET REGLEMENTAIRES**

Arrêté du 12 octobre 2010 fixant le taux prévisionnel d'évolution des dépenses de médicaments remboursées sur l'enveloppe soins de ville et prescrits par les professionnels de santé exerçant au sein des établissements publics de santé. Publié au Journal Officiel du 29 octobre 2010.

Arrêté du 26 avril 2011 fixant le taux prévisionnel d'évolution des dépenses de médicaments et de la liste des produits et prestations résultant de prescriptions médicales effectuées dans les établissements de santé et remboursées sur l'enveloppe des soins de ville. Publié au Journal Officiel du 28 avril 2011.

Arrêté du 12 décembre 2011 fixant pour 2012 le taux prévisionnel d'évolution des dépenses de médicaments et de la liste des produits et prestations résultant de prescriptions médicales effectuées dans les établissements de santé et remboursées sur l'enveloppe des soins de ville. Publié au Journal Officiel du 20 décembre 2011.

Arrêté du 14 décembre 2012 fixant pour l'année 2013 le taux prévisionnel d'évolution des dépenses de médicaments et de la liste des produits et prestations résultant de prescriptions médicales effectuées dans les établissements de santé et remboursées sur l'enveloppe des soins de ville. Publié au Journal Officiel du 21 décembre 2012.

Arrêté du 22 septembre 2011 portant approbation de la convention nationale des médecins généralistes et spécialistes. Publié au Journal Officiel du 25 septembre 2012.

Décision no 2012.0080/DC/SQIM du 24 mai 2012 du collège de la Haute Autorité de santé portant adoption du référentiel de certification par essai de type des logiciels hospitaliers d'aide à la prescription. Publié au Journal Officiel du 21 juin 2012.

Décret no 2011-453 du 22 avril 2011 relatif à la régulation des dépenses de médicaments et de la liste des produits et prestations résultant de prescriptions médicales effectuées dans les établissements de santé et remboursées sur l'enveloppe des soins de ville. Publié au Journal Officiel du 24 avril 2011.

Directive Européenne 2001/83 du 06 novembre 2001, modifiée notamment par la directive 2003/63/CE du 25 juin 2003 (Annexe I, Partie I, 3.2.1.1.b).

Directive européenne 2004/27/CE, du 31 mars 2004, en vigueur depuis le 20 novembre 2005.

LOI n° 2004-810 du 13 août 2004 relative à l'assurance maladie. Publié au Journal Officiel du 17 Août 2004.

LOI n° 2009-1646 du 24 décembre 2009 de financement de la sécurité sociale 2010. Publié au Journal Officiel du 27 décembre 2009.

LOI n° 2009-879 du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires

LOI n° 2011-1906 du 21 décembre 2011 de financement de la sécurité sociale pour 2012. Publié au Journal Officiel du 22 décembre 2011

LOI n° 2012-1404 du 17 décembre 2012 de financement de la sécurité sociale pour 2013. Publié au Journal Officiel du 18 décembre 2012.

Projet de loi de financement de la Sécurité sociale – PLFSS 2013 - ANNEXE 10 - Fiches d'évaluation préalable des articles du projet de loi

## SITES INTERNET

RCP Aranesp®

<http://afssaps-prd.afssaps.fr/php/ecodex/extrait.php?specid=68878862>

RCP Eprex®

<http://afssaps-prd.afssaps.fr/php/ecodex/extrait.php?specid=69881427>

RCP Neorecormon®

<http://afssaps-prd.afssaps.fr/php/ecodex/extrait.php?specid=61588778>

RCP Binocrit®

<http://afssaps-prd.afssaps.fr/php/ecodex/extrait.php?specid=63006917>

RCP Retacrit®

<http://afssaps-prd.afssaps.fr/php/ecodex/extrait.php?specid=68283829>

RCP Eporatio®

<http://afssaps-prd.afssaps.fr/php/ecodex/extrait.php?specid=63088647>

PLFSS 2013 Annexe 1

[http://www.securite-sociale.fr/IMG/pdf/plfss\\_2013\\_annexe1\\_1\\_maladie.pdf](http://www.securite-sociale.fr/IMG/pdf/plfss_2013_annexe1_1_maladie.pdf)

Risk Management Considerations for ESAs. Site de la FDA.

<http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/08/briefing/2008-4345b2-03-FDA-Appendix2.pdf>

ARS Nord-Pas de Calais

[http://www.ars.nordpasdecalais.sante.fr/fileadmin/NORD-PAS-DE-CALAIS/PRS/PRS\\_13Janv/PPRGDR\\_NPDC\\_iv02.pdf](http://www.ars.nordpasdecalais.sante.fr/fileadmin/NORD-PAS-DE-CALAIS/PRS/PRS_13Janv/PPRGDR_NPDC_iv02.pdf)

Amendements au LFSS 2013

[http://www.senat.fr/amendements/2012-2013/103/Amdt\\_28.html](http://www.senat.fr/amendements/2012-2013/103/Amdt_28.html)

Site de l'assurance Maladie Ameli :

<http://www.ameli.fr/professionnels-de-sante/medecins/exercer-au-quotidien/prescriptions/medicaments/regles-particulieres-de-prescription.php>

Historique du projet de Loi HPST. Le site santé du Ministère des Affaires Sociales et de la Santé.

<http://www.sante.gouv.fr/l-historique-du-projet-de-loi.html>

Qu'est-ce que le CAPI ? Site de l'Assurance Maladie.

<http://www.ameli.fr/professionnels-de-sante/medecins/votre-convention/nouvelle-convention-medicale-questions-reponses/capi.php>

Article L162-12-21 du code de la Sécurité Sociale.

<http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006073189&idArticle=LEGIARTI000017746080&dateTexte=&categorieLien=cid>

# LISTE DES ABREVIATIONS

**AA** : Acide Aminé

**ACI** : Anémie Chimio-Induite

**ADN** : Acide désoxyribonucléique

**AFSSAPS** : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

**AMM** : Autorisation de Mise sur le Marché

**ANSM** : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

**ARN** : Acide ribonucléique

**ARS** : Agence Régionale de Santé

**ASCO** : American Society of Clinical Oncology

**ASH** : American Society of Haematology

**ASMR** : Amélioration du Service Médical Rendu

**AT/MP** : Accidents du Travail / Maladie Professionnelles

**BFU-E** : Burst Forming Unit Erythroid cell

**CAPI** : Contrat d'Amélioration des Pratiques Individuelles

**CAQOS** : Contrat d'Amélioration de la Qualité et de l'Organisation des Soins

**CEPS** : Comité Economique des Produits de Santé

**CFU- E** : Colony Forming Unit Erythroid cell

**CHMP** : Committee for Medicinal Products for Human Use

**CHO** : Cellules d'ovaires de Hamster Chinois

**CMA** : Cumul Mobile Annuel

**CNAM** : Caisse Nationale de l'Assurance Maladie

**CNAMTS** : Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés

**CNP** : Conseil National de Pilotage

**CPOM** : Contrat Pluriannuel d'Objectifs et de Moyens

**CPP** : Certificat Complémentaire de Protection

**CSP** : Code de la Santé Publique

**CSS** : Code de la Sécurité Sociale

**Da** : Dalton

**DCI** : Dénomination Commune Internationale

**ECAS** : European Cancer Anemia Survey

**EHPAD** : Établissement d'Hébergement pour Personnes Agées Dépendantes

**EI** : Effets indésirables

**EMA** : European Medicines Agency

**EORTC** : European Organisation for Research and Treatment of Cancer

**EPO** : Erythropoïétine

**ESMO** : European Society of Clinical Oncology

**ESPIC** : Etablissements de Santé Privés d'Intérêt Collectif

**F-ACT** : French-Anemia Cancer Treatment

**FDA** : Food and Drug Administration

**FEC-HD** : 5-Fluorouracile, Epirubicine, Cyclophosphamide - High Dose

**FINESS** : Fichier National des Établissements Sanitaires et Sociaux

**FIT** : Fiche d'Information Thérapeutique

**FSV** : Fonds de solidarité vieillesse

**G-CSF** : Granulocyte – Colony Stimulating Factor

**GERS** : Groupement pour l'Elaboration et la Réalisation de Statistiques

**GIE** : Groupement d'Intérêt Economique

**GR** : Globules Rouges

**HAS** : Haute Autorité de santé

**Hb** : Hémoglobine

**HPCL** : Chromatographie Liquide Haute Performance

**HPST** : Hôpital, Patients, Santé et Territoires

**IGAS** : Inspection Générale des Affaires Sociales

**IMC** = Indice de Masse Corporelle

**IMS** : Intercontinental Marketing Services

**IV** : Intraveineuse

**JO** : Journal Officiel

**LAP** : Logiciels d'Aide à la Prescription

**LASA** : Linear Analogue Scale Assessment

**LFR** : Loi de Finances Rectificative

**LFSS** : Loi de Financement de la Sécurité Sociale

**LPP** : Liste des Produits et prestations

**LPPR** : Liste des Produits et prestations Remboursables

**MCO** : Médecine, Chirurgie et Obstétrique

**MDS** : Médicaments Dérivés du Sang

**NCCN** : National Comprehensive Cancer Network

**ONDAM** : Objectif National de Dépense de l'Assurance Maladie

**PFHT** : Prix Fabriquant Hors Taxe

**PGR** : Plan de Gestion des Risques

**PHMEV** : Prescription Hospitalière Médicamenteuse Exécutée En Ville

**PIH** : Prescription Initiale Hospitalière

**PLFSS** : Projet de Loi de Financement de la Sécurité Sociale

**PPTTC** : Prix Public Toutes Taxes Comprises

**PRCA** : Pure Red Cell Aplasia

**PRGDR** : Programme Régional de Gestion des Risques

**PSPH** : Participant au Service Public Hospitalier

**QoL** : Quality of Life

**RCP** : Résumé des Caractéristiques des Produits

**rHu-EPO** : EPO Humaine recombinante

**RPPS** : Répertoire Partagé des Professionnels de Santé

**SC** : Sous-Cutanée

**SMR** : Service Médical Rendu

**T2A** : Tarification à l'activité

**UCD** : Unité Commune de Dispensation

**UI** : Unité Internationale

**VADS** : Voies Aéro-Digestives Supérieures

**WHO PS** : World Health Organization Performance Status (Indice d'état général de l'OMS)

**YTD** : Year To Date

# TABLE DES ILLUSTRATIONS

## LISTE DES FIGURES

**Figure 1** : Catégories de produits biologiques

**Figure 2** : Les quatre niveaux d'organisation d'une protéine

**Figure 3** : Représentation schématique des résidus carbohydratés présents sur certaines protéines

**Figure 4** : Procédé de fabrication d'un biomédicament

**Figure 5** : Classification pharmacologique des 130 biomédicaments commercialisés en France (au 30 septembre 2011)

**Figure 6** : Classification par aires thérapeutiques des 130 biomédicaments commercialisés en France (au 30 septembre 2011)

**Figure 7** : Evolution du nombre de biomédicaments commercialisés en France

**Figure 8** : Produit chimique et générique / Produit biologique et biosimilaire

**Figure 9** : Recommandations de l'EMA pour le développement des biosimilaires

**Figure 10** : Molécule d'EPO. Structure complexe tridimensionnelle glycosylée comprenant des acides sialiques et des ponts disulfures

**Figure 11** : Etapes de la différenciation érythroïde

**Figure 12** : Corrélation entre l'augmentation du taux d'Hb et l'amélioration du score de Qualité de Vie (QoL)

**Figure 13** : Augmentation du taux d'Hb sous EPO versus placebo, en fonction de la durée du traitement

**Figures 14 A et B** : « Stratégie de rattrapage par transfusion vs. Stratégie d'amélioration-maintenance par EPO : un modèle conceptuel »

**Figures 15 A et B** : Intérêt d'une utilisation précoce des EPO

**Figure 16** : Recommandations EORTC pour l'utilisation des EPO (actualisation mai 2008)

**Figure 17** : Chaînes N-glycosylées de la r-HuEPO et de la darbépoétine

**Figure 18** : Part de marché des EPO en volume (UCD) – Marché total (Ville + Hôpital)

**Figure 19** : Part de marché des EPO en volume (UCD) – Marché Ville

**Figure 20** : Part de marché des EPO en volume (UCD) – Marché Hôpital

**Figure 21** : Part de marché des EPO en chiffre d'affaire – Marché ville

**Figure 22** : Evolution des dépenses de médicaments remboursés en ville (en M€) depuis 2004

**Figure 23** : Evolution des dépenses de médicaments remboursés en ville prescrits par des établissements publics et PSPH

**Figure 24** : Evolution de la part des prescriptions hospitalières dans dépenses de médicaments remboursées en ville (%)

**Figure 25** : Mécanisme de régulation des PHMEV

**Figure 26** : Evolution régionale des dépenses PHMEV (PPTTC remboursé, 2010 vs. 2019)

**Figure 27** : Evolution régionale des dépenses PHMEV (PPTTC remboursé, 2011 vs. 2010)

**Figure 28** : Carte du Nord-Pas de Calais

**Figure 29** : Pénétration des biosimilaires de l'EPO en ville

**Figure 30** : Economies potentielles liées à la prescription de biosimilaires de l'EPO au niveau national

**Figure 31** : Economies potentielles liées à la prescription de biosimilaires de l'EPO au niveau ARS Nord-Pas de Calais

**Figure 32** : Importance de la composante prix des EPO pour les oncologues et hématologues

## **LISTE DES TABLEAUX**

**Tableau 1** : Comparaison structurelle de médicaments vs biomédicaments

**Tableau 2** : Les principales méthodes analytiques utilisées dans l'étude et le contrôle des protéines ou autre macromolécules

**Tableau 3** : Echéance brevetaire des biomédicaments

**Tableau 4** : Biosimilaires - Exigences de développement

**Tableau 5** : Essais cliniques, rappel de l'objectif des quatre phases successives

**Tableau 6** : Prévalence de l'anémie

**Tableau 7** : Prévalence de l'anémie chez les patients en fonction de la localisation cancéreuse

**Tableau 8** : Prévalence de l'anémie en fonction du statut thérapeutique

**Tableau 9** : Comparaison de la prévalence de l'anémie entre l'étude F-ACT et l'étude ECAS

**Tableau 10** : Facteur de risque d'anémie (2.070 patients)

**Tableau 11** : Effets indésirables (EI) de la chimiothérapie cités par les patients (n=300)

**Tableau 12** : Conséquences sur la survie. IC, intervalle de confiance

**Tableau 13** : Intérêt d'une supplémentation en Fer par voie intraveineuse (IV)

**Tableau 14** : Synthèse des recommandations publiées depuis 2007

**Tableau 15** : Molécules d'EPO ayant une AMM en France

**Tableau 16** : Parution au Journal Officiel du prix des EPO

**Tableau 17** : Tableau d'équilibre, par branche, du régime général de sécurité sociale (solde 2012)

**Tableau 18** : Tableau d'équilibre, par branche, du régime général de sécurité sociale : solde 2012 et prévision du solde 2013

**Tableau 19** : Objectif et taux d'évolution de l'ONDAM 2013 (milliards d'euros)

**Tableau 20** : Mesures d'économies 2013 sur le secteur hospitalier (en millions d'euros)

**Tableau 21** : Mesures d'économie 2013 sur les soins de ville

**Tableau 22** : Dépenses de médicaments remboursés en ville (en M€) depuis 2004

**Tableau 23** : Dépenses de médicaments remboursés en ville prescrits par des établissements publics et PSPH (Participant au Service Public Hospitalier) (en M€)

**Tableau 24** : Part des prescriptions hospitalières dans dépenses de médicaments remboursés en ville (%)

**Tableau 25** : Objectifs d'évolution du taux de PHMEV depuis 2010 et économies attendues

**Tableau 26** : Evolution des PHMEV 2011 versus 2010

**Tableau 27** : Tableau 27 : Poids des postes de dépenses et contribution à l'évolution des soins de ville, au 31 décembre 2011

**Tableau 28** : Part de marché des EPO 1/2 vies courtes et longues et des biosimilaires de l'EPO par régions

**Tableau 29** : Bilan ventes EPO niveau national et coûts

**Tableau 30** : Bilan ventes EPO niveau ARS Nord-Pas de Calais et coûts

# ANNEXES

- Arrêté du 12 octobre 2010 fixant le taux prévisionnel d'évolution des dépenses de médicaments remboursées sur l'enveloppe soins de ville et prescrits par les professionnels de santé exerçant au sein des établissements publics de santé. Publié au Journal Officiel du 29 octobre 2010.
- Décret du 22 avril 2011 fixant le taux prévisionnel d'évolution des dépenses de médicaments et de la liste des produits et prestations résultant de prescriptions médicales effectuées dans les établissements. Publié au Journal Officiel du 24 avril 2011.
- Arrêté du 26 avril 2011 fixant le taux prévisionnel d'évolution des dépenses de médicaments et de la liste des produits et prestations résultant de prescriptions médicales effectuées dans les établissements de santé et remboursées sur l'enveloppe des soins de ville. Publié au Journal Officiel du 28 avril 2011
- Arrêté du 12 décembre 2011 fixant pour 2012 le taux prévisionnel d'évolution des dépenses de médicaments et de la liste des produits et prestations résultant de prescriptions médicales effectuées dans les établissements de santé et remboursées sur l'enveloppe des soins de ville. Publié au Journal Officiel du 20 décembre 2011.
- Arrêté du 14 décembre 2012 fixant pour l'année 2013 le taux prévisionnel d'évolution des dépenses de médicaments et de la liste des produits et prestations résultant de prescriptions médicales effectuées dans les établissements de santé et remboursées sur l'enveloppe des soins de ville. Publié au Journal Officiel du 21 décembre 2012.

Le 24 janvier 2013

JORF n°0252 du 29 octobre 2010

Texte n°32

ARRETE

**Arrêté du 12 octobre 2010 fixant le taux prévisionnel d'évolution des dépenses de médicaments remboursées sur l'enveloppe soins de ville et prescrits par les professionnels de santé exerçant au sein des établissements publics de santé**

NOR: SASS1017089A

La ministre de la santé et des sports et le ministre du budget, des comptes publics et de la réforme de l'Etat,

Vu la loi n° 2009-1646 du 24 décembre 2009 de financement de la sécurité sociale pour 2010, notamment son article 47 ;

Vu la saisine du conseil de la Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés en date du 9 juillet 2010 ;

Vu l'avis du conseil de la Caisse centrale de la mutualité sociale agricole en date du 28 juillet 2010 ;

Vu la saisine de la commission des accidents du travail et des maladies professionnelles de la Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés en date du 9 juillet 2010 ;

Vu la recommandation du conseil de l'hospitalisation n° 2010-20 en date du 12 juillet 2010,

Arrêtent :

**Article 1**

Pour l'application de l'article 47 de la loi n° 2009-1646 du 24 décembre 2009 de financement de la sécurité sociale pour 2010, le taux prévisionnel d'évolution pour l'année 2010 des dépenses de médicaments remboursées sur l'enveloppe soins de ville et prescrits par des professionnels de santé exerçant au sein des établissements publics de santé est fixé à 6 %.

**Article 2**

Le directeur de la sécurité sociale et la directrice générale de l'offre de soins sont chargés,

chacun en ce qui le concerne, de l'exécution du présent arrêté, qui sera publié au Journal officiel de la République française.

Fait à Paris, le 12 octobre 2010.

La ministre de la santé et des sports,

Pour la ministre et par délégation :

La directrice générale

de l'offre de soins,

A. Podeur

Le directeur

de la sécurité sociale,

D. Libault

Le ministre du budget, des comptes publics

et de la réforme de l'Etat,

Pour le ministre et par délégation :

Le directeur de la sécurité sociale,

D. Libault

# Décrets, arrêtés, circulaires

## TEXTES GÉNÉRAUX

### MINISTÈRE DU TRAVAIL, DE L'EMPLOI ET DE LA SANTÉ

**Décret n° 2011-453 du 22 avril 2011 relatif à la régulation des dépenses de médicaments et de la liste des produits et prestations résultant de prescriptions médicales effectuées dans les établissements de santé et remboursées sur l'enveloppe des soins de ville**

NOR : ETSS1105625D

*Publics concernés* : agences régionales de santé, établissements de santé, organismes d'assurance maladie.

*Objet* : mise en œuvre du dispositif de régulation des prescriptions hospitalières de médicaments et de dispositifs médicaux exécutées en ville.

*Entrée en vigueur* : dépenses de médicaments et de dispositifs médicaux réalisées à compter du 1<sup>er</sup> mai 2011.

*Notice* : l'article 47 de la loi de financement de la sécurité sociale pour 2010 et l'article 72 de la loi de financement de la sécurité sociale pour 2011 prévoient un mécanisme de régulation des dépenses de médicaments et de certains dispositifs médicaux prescrites à l'hôpital et remboursées sur l'enveloppe des soins de ville, fondé sur la fixation annuelle, par arrêté, d'un taux d'évolution national de ces dépenses.

Les agences régionales de santé (ARS) sont chargées de suivre, pour chaque établissement de santé, l'évolution des dépenses des prescriptions hospitalières exécutées en ville soumises à ce taux. Après un bilan annuel et en cas de non-respect du taux fixé, l'ARS pourra proposer à l'établissement de conclure, pour une durée de trois ans, un contrat d'amélioration de la qualité et de l'organisation des soins comportant un objectif de convergence de l'évolution des dépenses vers le taux national ainsi qu'un objectif d'amélioration des pratiques hospitalières.

Le présent décret précise les objectifs ainsi que les modalités d'élaboration et de conclusion de ce contrat. Il fixe la procédure et les modalités de sanction en cas de refus de signer le contrat ou de non-respect de celui-ci par les établissements concernés et, réciproquement, les modalités de reversement d'une fraction des économies réalisées lorsque celles-ci dépassent les engagements prévus au contrat.

Ce dispositif vise ainsi à infléchir, sur la base du bilan des dépenses de médicaments et de certains dispositifs médicaux d'une année, l'évolution des dépenses des trois années suivantes. Pour son application aux dépenses de médicaments et de certains dispositifs médicaux réalisées du 1<sup>er</sup> mai 2011 au 31 décembre 2011, l'évolution sera appréciée par rapport aux dépenses constatées dans la période allant du 1<sup>er</sup> mai 2010 au 31 décembre 2011.

*Références* : les textes modifiés par le présent décret peuvent être consultés sur le site Légifrance (<http://www.legifrance.gouv.fr/>).

Le Premier ministre,

Sur le rapport du ministre du travail, de l'emploi et de la santé,

Vu le code de la santé publique, notamment son article L. 1435-4 ;

Vu le code de la sécurité sociale, notamment son article L. 162-30-2 ;

Vu l'avis du conseil central d'administration de la Mutualité sociale agricole en date du 2 mars 2011 ;

Vu l'avis du conseil de la Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés en date du 8 mars 2011 ;

Vu la saisine du conseil de l'Union nationale des caisses d'assurance maladie en date du 21 février 2011 ;

Le Conseil d'Etat (section sociale) entendu,

Décète :

**Art. 1<sup>er</sup>.** – L'article R. 162-22 du code de la sécurité sociale est complété par un alinéa ainsi rédigé :  
« 9° Le taux prévisionnel d'évolution des dépenses de médicaments et de certains produits et prestations mentionné au premier alinéa de l'article L. 162-30-2. »

**Art. 2.** – La section 5 du chapitre II du titre VI du livre I<sup>er</sup> du code de la sécurité sociale est complétée par une sous-section ainsi rédigée :

*« Sous-section 4**« Régulation des dépenses de médicaments et de certains produits et prestations résultant de prescriptions médicales effectuées dans les établissements de santé et remboursées sur l'enveloppe de soins de ville*

« Art. R. 162-43. – Le taux prévisionnel d'évolution mentionné au premier alinéa de l'article L. 162-30-2 est fixé, pour chaque année, par arrêté des ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale pris sur recommandation du conseil de l'hospitalisation et publié au plus tard le 31 décembre de l'année précédente.

« Art. R. 162-43-1. – L'agence régionale de santé, en lien avec la caisse mentionnée aux articles L. 174-2, L. 174-18 ou L. 752-1, assure le suivi des dépenses mentionnées à l'article L. 162-30-2 résultant des prescriptions des médecins exerçant leur activité au sein de chaque établissement de santé et remboursées sur l'enveloppe de soins de ville.

« Si l'évolution des dépenses résultant des prescriptions dans un établissement fait apparaître, en cours d'année, un risque sérieux de dépassement du taux prévisionnel d'évolution, l'agence régionale de santé en avertit l'établissement et recherche, avec lui, par quelles mesures immédiates d'amélioration des pratiques de prescription la progression des dépenses peut être contenue.

« L'agence régionale de santé établit chaque année conjointement avec la caisse mentionnée au premier alinéa, pour chaque établissement, le bilan des prescriptions dont résultent des dépenses mentionnées à l'article L. 162-30-2 remboursées sur l'enveloppe de soins de ville et le lui communique avant le 1<sup>er</sup> avril de l'année suivant l'exercice concerné.

« Art. R. 162-43-2. – Si le bilan des prescriptions établi conjointement par l'agence régionale de santé et la caisse mentionnée à l'article R. 162-43-1 fait apparaître que la progression annuelle des dépenses est supérieure au taux prévisionnel et que le dépassement n'est pas justifié au regard de l'activité de l'établissement et des caractéristiques sanitaires de ses patients, le directeur général de l'agence régionale de santé peut proposer à l'établissement de santé de conclure avec l'agence et la caisse, pour une durée de trois ans, un contrat d'amélioration de la qualité et de l'organisation des soins portant sur les médicaments, produits et prestations mentionnés à l'article L. 162-30-2.

« En ce cas, après avis de la caisse, il soumet à l'établissement, par tout moyen permettant de rapporter la preuve de sa date de réception, une proposition de contrat. Si l'établissement n'a pas conclu de contrat un mois après la réception de la proposition, le directeur général de l'agence régionale de santé lui adresse, dans les mêmes formes, une notification mentionnant la pénalité qu'il encourt et l'informant qu'il dispose d'un nouveau délai d'un mois à compter de la réception pour conclure le contrat ou, s'il le refuse, pour demander à être entendu ou présenter ses observations écrites.

« A l'issue de ce délai, le directeur général de l'agence régionale de santé peut enjoindre à l'établissement de verser, à la caisse mentionnée à l'article R. 162-43-1, une fraction des dépenses de médicaments, produits et prestations mentionnés à l'article L. 162-30-2 résultant pendant l'année écoulée des prescriptions des médecins qui y exercent et remboursées sur l'enveloppe de soins de ville, qui ne peut excéder 10 %. Cette fraction est déterminée en fonction de l'ampleur du dépassement du taux prévisionnel d'évolution et compte tenu de l'activité de l'établissement et des caractéristiques sanitaires de ses patients.

« Le délai au terme duquel la sanction peut être prononcée est prolongé jusqu'à l'audition de l'établissement si elle a été demandée avant l'expiration de ce délai.

« Quand, compte tenu des explications de l'établissement relatives notamment à son activité et aux caractéristiques sanitaires de ses patients, le directeur général de l'agence régionale de santé décide de ne pas prononcer de pénalité, il en informe celui-ci sans délai.

« La décision enjoignant le versement mentionne le délai d'un mois à compter de sa notification pour s'acquitter de la somme. Le directeur général de l'agence régionale de santé informe simultanément de cette décision la caisse mentionnée à l'article R. 162-43-1, chargée du recouvrement.

« Art. R. 162-43-3. – Le contrat d'amélioration de la qualité et de l'organisation des soins portant sur les médicaments, produits et prestations mentionnés à l'article L. 162-30-2, établi conformément à un contrat type élaboré selon les modalités définies à l'article L. 1435-4 du code de la santé publique, comporte notamment :

« 1° Un objectif de réduction du taux d'évolution des dépenses faisant l'objet du contrat. Cet objectif est fixé par les signataires de chaque contrat lors de sa conclusion et actualisé par un avenant annuel proposé et approuvé dans les mêmes formes que le contrat. L'absence d'approbation de l'avenant expose l'établissement aux mêmes pénalités que l'absence de conclusion du contrat. L'objectif annuel est déterminé de manière à rapprocher progressivement l'évolution des dépenses du taux mentionné à l'article R. 162-43, en tenant compte de l'évolution passée des prescriptions de l'établissement, de son activité, des caractéristiques sanitaires de ses patients et des conditions locales de la coordination des soins ;

« 2° Un objectif d'amélioration des pratiques hospitalières au titre duquel le contrat peut prévoir des actions de sensibilisation des prescripteurs, la diffusion de règles, de référentiels et de procédures de prescription et des mesures relatives au respect de l'obligation de mentionner sur chaque ordonnance le numéro du prescripteur au répertoire partagé des professionnels de santé.

« Art. R. 162-43-4. – Au terme de chaque année d'application du contrat, l'agence régionale de santé, conjointement avec la caisse mentionnée à l'article R. 162-43-1, procède à une évaluation.

« Si cette évaluation fait apparaître que l'établissement de santé n'a pas respecté l'objectif de réduction du taux d'évolution des dépenses faisant l'objet du contrat, le directeur général de l'agence régionale de santé lui

adresse, par tout moyen permettant de rapporter la preuve de sa date de réception, une notification mentionnant la pénalité qu'il encourt et l'informant qu'il dispose d'un délai d'un mois à compter de la réception pour demander à être entendu ou présenter ses observations écrites.

« A l'issue de ce délai, le directeur général de l'agence régionale de santé peut enjoindre à l'établissement de verser, à la caisse mentionnée à l'article R. 162-43-1, une fraction des dépenses de médicaments, produits et prestations mentionnés à l'article L. 162-30-2 résultant pendant l'année écoulée des prescriptions des médecins qui y exercent et remboursées sur l'enveloppe de soins de ville, dans la limite du dépassement de l'objectif. Cette fraction est déterminée en fonction de la nature et de l'importance des manquements de l'établissement à ses engagements figurant au contrat.

« Le délai au terme duquel la sanction peut être prononcée est prolongé jusqu'à l'audition de l'établissement si elle a été demandée avant l'expiration de ce délai.

« Quand, compte tenu des explications de l'établissement, le directeur général de l'agence régionale de santé décide de ne pas prononcer de pénalité, il en informe celui-ci sans délai.

« La décision enjoignant le versement mentionne le délai d'un mois à compter de sa notification pour s'acquitter de la somme. Le directeur général de l'agence régionale de santé informe simultanément de cette décision la caisse mentionnée à l'article R. 162-43-1, chargée du recouvrement.

« *Art. R. 162-43-5.* – Lorsque le directeur général de l'agence régionale de santé, conjointement avec la caisse mentionnée à l'article R. 162-43-1, constate que des économies ont été réalisées par rapport aux objectifs fixés au contrat d'amélioration de la qualité et de l'organisation des soins portant sur les médicaments, produits et prestations mentionnés à l'article L. 162-30-2, il peut enjoindre à cette même caisse de verser à l'établissement de santé une fraction de ces économies, dans la limite de 30 % de leur montant. Dans ce cas, il en informe simultanément l'établissement. »

**Art. 3.** – Par dérogation à l'article R. 162-43 du même code :

1° Le taux prévisionnel d'évolution mentionné à cet article est fixé pour la période du 1<sup>er</sup> mai au 31 décembre 2011, par rapport à celle du 1<sup>er</sup> mai au 31 décembre 2010, par un arrêté publié avant le 30 avril 2011 ;

2° Un taux prévisionnel d'évolution est fixé pour les seules dépenses de médicaments mentionnées à l'article L. 162-30-2 et pour la période du 1<sup>er</sup> mai 2010 au 30 avril 2011, par rapport à celle du 1<sup>er</sup> mai 2009 au 30 avril 2010, par un arrêté publié avant le 30 avril 2011. Le bilan des prescriptions est communiqué à l'établissement, par dérogation à l'article R. 162-43-1 du même code, avant le 1<sup>er</sup> juillet 2011. Si le directeur général de l'agence régionale de santé engage la procédure prévue à l'article R. 162-43-2 du même code à raison de l'évolution des dépenses concernées sur cette période :

a) Les dispositions des deuxième à sixième alinéas du même article ne sont pas applicables ;

b) Par dérogation à l'article R. 162-43-3 du même code, les objectifs mentionnés à cet article ne portent pour l'exercice 2011 que sur les dépenses de médicaments. A compter de l'exercice 2012, ils portent sur l'ensemble des dépenses mentionnées à l'article L. 162-30-2, dans les conditions fixées par l'avenant relatif à cet exercice.

**Art. 4.** – Le ministre du travail, de l'emploi et de la santé est chargé de l'exécution du présent décret, qui sera publié au *Journal officiel* de la République française.

Fait le 22 avril 2011.

FRANÇOIS FILLON

Par le Premier ministre :

*Le ministre du travail,  
de l'emploi et de la santé,*

XAVIER BERTRAND

*La secrétaire d'Etat  
auprès du ministre du travail,  
de l'emploi et de la santé,  
chargée de la santé,*

NORA BERRA

Le 29 mars 2013

JORF n°0098 du 27 avril 2011

Texte n°16

ARRETE

**Arrêté du 26 avril 2011 fixant le taux prévisionnel d'évolution des dépenses de médicaments et de la liste des produits et prestations résultant de prescriptions médicales effectuées dans les établissements de santé et remboursées sur l'enveloppe des soins de ville**

NOR: ETSS1106174A

Le ministre du travail, de l'emploi et de la santé,

Vu la loi n° 2009-1646 du 24 décembre 2009 de financement de la sécurité sociale pour 2009, notamment son article 47 modifié par la loi n° 2010-1594 du 20 décembre 2010 de financement de la sécurité sociale pour 2011 ;

Vu le décret n° 2011-453 du 22 avril 2011 relatif à la régulation des dépenses de médicaments et de la liste des produits et prestations résultant de prescriptions médicales effectuées dans les établissements de santé et remboursées sur l'enveloppe des soins de ville, et notamment son article 3 ;

Vu la lettre de saisine de la commission des accidents du travail et des maladies professionnelles en date du 18 mars 2011 ;

Vu l'avis du conseil de la Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés en date du 14 avril 2011 ;

Vu l'avis du conseil central de la Caisse centrale de la Mutualité sociale agricole en date du 20 avril 2011 ;

Vu la recommandation du conseil de l'hospitalisation n° 2011-10 en date du 15 mars 2011,

Arrête :

**Article 1**

Les taux d'évolution mentionnés respectivement aux 1° et 2° de l'article 3 du décret n° 2011-453 du 22 avril 2011 susvisé sont fixés à 6 %.

**Article 2**

Le directeur de la sécurité sociale et la directrice générale de l'offre de soins au ministère du travail, de l'emploi et de la santé sont chargés, chacun en ce qui le concerne, de l'exécution du présent arrêté, qui sera publié au Journal officiel de la République française.

Fait le 26 avril 2011.

Pour le ministre et par délégation :

La sous-directrice  
du financement  
du système de soins,

K. Julienne

L'adjoint

à la sous-directrice  
de la régulation de l'offre de soins,  
S. Pratmarty

# Décrets, arrêtés, circulaires

## TEXTES GÉNÉRAUX

### MINISTÈRE DU TRAVAIL, DE L'EMPLOI ET DE LA SANTÉ

**Arrêté du 12 décembre 2011 fixant pour 2012 le taux prévisionnel d'évolution des dépenses de médicaments et de la liste des produits et prestations résultant de prescriptions médicales effectuées dans les établissements de santé et remboursées sur l'enveloppe des soins de ville**

NOR : ETSS1131534A

Le ministre du travail, de l'emploi et de la santé et la ministre du budget, des comptes publics et de la réforme de l'Etat, porte-parole du Gouvernement,

Vu le code de la sécurité sociale, notamment ses articles L. 162-30-2 et R. 162-43 ;

Vu l'avis du conseil de la Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés en date du 29 novembre 2011 ;

Vu la lettre de saisine de la commission des accidents du travail et des maladies professionnelles en date du 25 novembre 2011 ;

Vu la lettre de saisine du conseil central d'administration de la Mutualité sociale agricole en date du 25 novembre 2011 ;

Vu la recommandation du conseil de l'hospitalisation n° 2011-26 en date du 18 novembre 2011,

Arrêtent :

**Art. 1<sup>er</sup>.** – Le taux prévisionnel d'évolution mentionné à l'article R. 162-43 du code de la sécurité sociale est fixé pour l'année 2012 à 5 %.

**Art. 2.** – Le directeur de la sécurité sociale et la directrice générale de l'offre de soins au ministère du travail, de l'emploi et de la santé sont chargés, chacun en ce qui le concerne, de l'exécution du présent arrêté, qui sera publié au *Journal officiel* de la République française.

Fait le 12 décembre 2011.

*Le ministre du travail,  
de l'emploi et de la santé,*

Pour le ministre et par délégation :

*La sous-directrice  
du financement  
du système de soins,*  
K. JULIENNE

*La sous-directrice  
de la régulation  
de l'offre de soins,*  
N. LEMAIRE

*La ministre du budget, des comptes publics  
et de la réforme de l'Etat,  
porte-parole du Gouvernement,*  
Pour la ministre et par délégation :  
*La sous-directrice  
du financement  
du système de soins,*  
K. JULIENNE

# Décrets, arrêtés, circulaires

## TEXTES GÉNÉRAUX

### MINISTÈRE DES AFFAIRES SOCIALES ET DE LA SANTÉ

**Arrêté du 14 décembre 2012 fixant pour l'année 2013 le taux prévisionnel d'évolution des dépenses de médicaments et de la liste des produits et prestations résultant de prescriptions médicales effectuées dans les établissements de santé et remboursées sur l'enveloppe des soins de ville**

NOR : AFSS1235641A

La ministre des affaires sociales et de la santé et le ministre délégué auprès du ministre de l'économie et des finances, chargé du budget,

Vu le code de la sécurité sociale, notamment ses articles L. 162-30-2 et R. 162-43 ;

Vu l'avis du conseil de la Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés en date du 13 décembre 2012 ;

Vu l'avis de la commission des accidents du travail et des maladies professionnelles en date du 12 décembre 2012 ;

Vu l'avis du conseil central d'administration de la Mutualité sociale agricole en date du 7 décembre 2012 ;

Vu la recommandation du conseil de l'hospitalisation n° 2012-31 en date du 28 novembre 2012,

Arrêtent :

**Art. 1<sup>er</sup>.** – Le taux prévisionnel d'évolution mentionné à l'article R. 162-43 du code de la sécurité sociale est fixé pour l'année 2013 à 5 %.

**Art. 2.** – Le directeur de la sécurité sociale et le directeur général de l'offre de soins au ministère des affaires sociales et de la santé sont chargés, chacun en ce qui le concerne, de l'exécution du présent arrêté, qui sera publié au *Journal officiel* de la République française.

Fait le 14 décembre 2012.

*La ministre des affaires sociales  
et de la santé,*

Pour la ministre et par délégation :

*La sous-directrice  
du financement  
du système de soins,*  
K. JULIENNE

*La sous-directrice  
de la régulation  
de l'offre de soins,*  
N. LEMAIRE

*Le ministre délégué  
auprès du ministre de l'économie et des finances,  
chargé du budget,*

Pour le ministre et par délégation :

*La sous-directrice  
du financement  
du système de soins,*  
K. JULIENNE

# ANNEXES CONFIDENTIELLES

## ANNEXES PARTIE II

### ANNEXE 1

Figure 18 : Part de marché des EPO en volume (UCD) à Novembre 2012 – Marché total (Ville + Hôpital)

### ANNEXE 2

Figure 19 : Part de marché des EPO en volume (UCD) à Novembre 2012 – Marché Ville<sup>169</sup>

### ANNEXE 3

Figure 20 : Part de marché des EPO en volume (UCD) à Novembre 2012 – Marché Hôpital<sup>170</sup>

### ANNEXE 4

Figure 21 : Part de marché des EPO en chiffre d'affaire – Marché ville<sup>171</sup>

## ANNEXE PARTIE III

### ANNEXE 5

Tableau 26 : Evolution des PHMEV 2011 versus 2010<sup>172</sup>

## ANNEXES PARTIE IV

### ANNEXE 6

Figure 29 : Pénétration des biosimilaires de l'EPO en ville

### ANNEXE 7

Tableau 28 : Part de marché des EPO 1/2 vies courtes et longues et des biosimilaires de l'EPO par régions<sup>173</sup>

### ANNEXE 8 : « a. Simulations d'économies à l'échelle nationale »

Tableau 29 : Bilan ventes EPO niveau national et coûts<sup>174</sup>

---

<sup>169</sup> Source : GERS (Part de marché à novembre 2012). Données UCD ville

<sup>170</sup> Source : GERS (Part de marché à novembre 2012). Données UCD Hôpital

<sup>171</sup> Source : IMS (Part de marché à novembre 2012)

<sup>172</sup> Données IMS, Total médicaments, Total marché

<sup>173</sup> Source : IMS Xponent®, ventes « code 0 » (Cumul mobile annuel à septembre 2011 et septembre 2012)

Figure 30 : Economies potentielles liées à la prescription de biosimilaires de l'EPO au niveau national

**ANNEXE 9 : « b. Simulations d'économies à l'échelle du département Nord Pas de Calais »**

Tableau 30 : Bilan ventes EPO niveau ARS Nord-Pas de Calais et coûts<sup>175</sup>

Figure 31 : Economies potentielles liées à la prescription de biosimilaires de l'EPO au niveau ARS Nord-Pas de Calais

---

<sup>174</sup> Source : GERS UCD ville (cumul mobile annuel à septembre 2012)

<sup>175</sup> Source : Données IMS Sectorisées / Nord Pas de Calais : 59-62 (cumul mobile annuel à septembre 2012)

Université de Lille 2

FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES DE LILLE

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Année Universitaire 2012 / 2013

**Nom** : FERNET

**Prénom** : Domitille

**Titre de la thèse** : Impact des biosimilaires de l'EPO en oncologie sur la réduction des dépenses de Santé liées aux PHMEV (*Prescriptions Hospitalières Médicamenteuses Exécutées en Ville*)

**Mots-clés** : Biomédicament - Biosimilaire - Oncologie - EPO - PHMEV - LFSS

---

**Résumé** : Les biomédicaments sont des produits biologiques complexes issus de la technologie de l'ADN recombinant. Les brevets de certains biomédicaments (comme par exemple, les érythropoïétines utilisées dans le traitement de l'anémie en oncologie) étant arrivés à expiration en Europe, l'EMA a mis en place une législation spécifique et différente de celle des génériques pour permettre le développement, l'évaluation, et l'enregistrement de cette nouvelle catégorie de médicaments. Ces derniers, similaires mais non identiques à leurs référents, sont appelés « Biosimilaires ». Ils offrent une alternative thérapeutique économiquement intéressante aux praticiens hospitaliers. Ils permettent également de diminuer les montants de dépenses issues des prescriptions hospitalières et imputées à l'enveloppe des soins de ville de l'assurance maladie. Ces prescriptions hospitalières médicamenteuses exécutées en ville (PHMEV) sont, depuis 2010, soumis à une régulation spécifique à travers la Loi de Financement de la Sécurité Sociale (LFSS). L'objectif étant de réduire le déficit de la Sécurité Sociale, qui a atteint le niveau de 17,4 milliards d'euros en 2011.

---

**Membres du jury** :

**Président** :

**Monsieur le Professeur André TARTAR**

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques  
Université de Lille 2

**Assesseur**:

**Madame le Professeur Hélène GRAS**

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques  
Université de Lille 2

**Membre extérieur** : **Monsieur Harold SMITH**

Docteur en pharmacie

Chef de Gamme Oncologie, Laboratoire SANDOZ - Groupe NOVARTIS