

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

**Soutenue publiquement le 29 Janvier 2021  
Par Mr Lucas Potin**

---

**Les biosimilaires des G-CSF et des EPO en oncologie : lien ville-hôpital  
et optimisation des dépenses de santé liées aux PHMEV au sein d'un centre de  
lutte contre le cancer**

---

**Membres du Jury :**

**Président :** Monsieur le Professeur Jean-Louis Cazin

**Directeur de thèse :** Monsieur le Docteur Guillaume Marliot

**Assesseur :** Monsieur le Professeur Eric Sergheraert

**Membre extérieur :** Madame la Docteur Diane Pannier



## **Membres du Jury :**

**Président :** Monsieur Jean-Louis Cazin

Professeur de Pharmacologie et de Pharmacie Clinique à la Faculté de Pharmacie de Lille  
Docteur ès Sciences Pharmaceutiques  
Directeur du Centre de Pharmacologie et Pharmacie Clinique en Cancérologie au Centre Oscar Lambret de Lille  
Membre élu du bureau du Conseil Central de la Section H de l'Ordre National des Pharmaciens  
Président du Conseil Scientifique de la Société Française de Pharmacie Oncologique

**Directeur de thèse :** Monsieur le Docteur Guillaume Marliot

Pharmacien Gérant – Praticien Spécialiste –  
Centre Oscar Lambret – Lille

**Assesseur :** Monsieur le Professeur Eric Sergheraert

Droit et Economie Pharmaceutique – Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques – Lille

**Membre extérieur :** Madame la Docteur Diane Pannier

Praticien Spécialiste de Centre de Lutte Contre le Cancer –  
Centre Oscar Lambret – Lille





## Faculté de Pharmacie 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 de Lille

Président :	Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-président :	Nicolas POSTEL
Vice-présidente formation :	Lynne FRANJIÉ
Vice-président recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président relations internationales :	François-Olivier SEYS
Vice-président stratégie et prospective	Régis BORDET
Vice-présidente ressources	Georgette DAL
Directeur Général des Services :	Pierre-Marie ROBERT
Directrice Générale des Services Adjointe :	Marie-Dominique SAVINA

### Faculté de Pharmacie

Doyen :	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-doyen et Assesseur à la recherche :	Patricia MELNYK
Assesseur aux relations internationales :	Philippe CHAVATTE
Assesseur aux relations avec le monde professionnel :	Thomas MORGENROTH
Assesseur à la vie de la Faculté :	Claire PINÇON
Assesseur à la pédagogie :	Benjamin BERTIN
Responsable des Services :	Cyrille PORTA
Représentant étudiant :	Victoire LONG

### Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
M.	DEPREUX	Patrick	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique

Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire

### Liste des Professeurs des Universités

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences Végétales et Fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences Végétales et Fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique et application de RMN
Mme	DEPREZ	Rebecca	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DEPREZ	Benoît	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences Végétales et Fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie industrielle
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie

M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie thérapeutique
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Éric	Législation et Déontologie pharmaceutique
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle
M.	WILLAND	Nicolas	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants

### Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie

### Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique

Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie
M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale
Mme	CHARTON	Julie	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique

M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	FLIPO	Marion	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences Végétales et Fongiques
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle

Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / service innovation pédagogique
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	WELTI	Stéphane	Sciences Végétales et Fongiques
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

### Professeurs Certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

### Professeur Associé - mi-temps

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DHANANI	Alban	Législation et Déontologie pharmaceutique

### Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique
M.	GILLOT	François	Législation et Déontologie
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

### AHU

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	CUVELIER	Elodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière

### ATER

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	GHARBI	Zied	Biomathématiques
Mme	FLEAU	Charlotte	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie – Biologie animale
M.	RUEZ	Richard	Hématologie
M.	SAIED	Tarak	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
Mme	VAN MAELE	Laurye	Immunologie

### Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière





***Faculté de Pharmacie 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 remercier :

*Mon président de thèse* : **Monsieur le Professeur Jean-Louis Cazin**, pour m'avoir fait l'honneur de présider le jury de cette thèse.

*Mon directeur de thèse* : **Monsieur Guillaume Marliot**, pour votre disponibilité et votre grande aide tout au long de la rédaction de cette thèse. Permettez-moi de vous exprimer toute ma reconnaissance.

**Monsieur le Professeur Eric Sergheraert**, merci de l'intérêt que vous avez porté à mon travail et d'avoir accepté de le juger.

**Madame Diane Pannier**, merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury, et merci également pour le temps que vous avez consacré à mon travail.

Je remercie également,

**Madame Catherine Busson** et **toute l'équipe de la pharmacie Jaspar-Busson**, merci de m'avoir accueilli parmi vous au cours des stages et de m'avoir appris mon métier. Pour votre patience et vos conseils, merci.

**Mes parents, Maman, Papa**, merci d'avoir toujours cru en moi et pour votre soutien pendant ces six longues années.

**Mes frères, Théo, Thomas et Noé**, merci d'avoir lâché la Play quand il le fallait, sans broncher.

**Lise**, merci de t'être tant intéressée à ma thèse et de m'avoir beaucoup aidé... Et merci pour l'hébergement.

**Mes amis de pharma**, en particulier

La Raclette Team : la \*\*\*\* Naine des Forêts, « Ké Vin » le Bulgare et A\*\*I-Julie, merci pour ces six années de rigolade et nos réunions BK du vendredi soir.

Le Gang des Mic\*\*os, dont je tairai les noms, merci pour tous vos beaux messages...

# Sommaire

---

<b>REMERCIEMENTS</b> .....	<b>17</b>
<b>SOMMAIRE</b> .....	<b>19</b>
<b>LISTE DES FIGURES</b> .....	<b>23</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX</b> .....	<b>25</b>
<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>27</b>
<b>PARTIE I : MEDICAMENT BIOLOGIQUE ET BIOSIMILARITE</b> .....	<b>29</b>
<b>I - GENERALITES</b> .....	<b>29</b>
A - Le médicament biologique : définitions .....	29
1) Le médicament .....	29
2) Le médicament biologique .....	29
3) Les différentes catégories de biomédicaments .....	29
B - Complexité des structures protéiques .....	31
1) Les différents niveaux structuraux .....	31
2) Modifications post-traductionnelles et impuretés .....	33
C - Méthode de synthèse des médicaments issus des biotechnologies : technique de l'ADN recombinant .....	34
1) Isolement du gène d'intérêt et formation d'un ADN recombinant .....	34
2) Choix de la cellule hôte .....	35
3) Mise en culture et fermentation .....	36
4) Purification .....	37
5) Formulation .....	37
D - Le concept de biosimilarité .....	38
1) Définitions .....	38
2) Biosimilaire versus générique .....	39
E - Le marché des médicaments biologiques .....	41
1) Classification pharmacologique des médicaments biologiques .....	41
2) Classification par aires thérapeutiques .....	41
3) Futures expirations de brevets.....	42
<b>II - CONDITIONS DE MISE SUR LE MARCHÉ</b> .....	<b>43</b>
A - Généralités sur les procédures de demande d'AMM.....	43
1) Les types de procédures de demande d'AMM.....	43
2) Demande d'AMM des médicaments issus des biotechnologies.....	43
B - Dossier d'AMM des médicaments biologiques similaires .....	44
1) La qualité .....	44
2) La sécurité .....	45
3) L'efficacité .....	46
4) L'immunogénicité .....	47

C - Pharmacovigilance des biosimilaires.....	48
<b>III - REGLEMENTATION .....</b>	<b>49</b>
A - Règles de prescription.....	49
1) Règles de rédaction de l'ordonnance.....	49
2) Interchangeabilité.....	50
3) Renouvellement.....	51
B - Règles de délivrance.....	51
1) Substitution par le pharmacien : interdite en 2020.....	51
2) Groupes biologiques similaires .....	52
C - Règles de prescription et délivrance à l'officine des G-CSF et de l'EPO..	54
1) Les G-CSF .....	54
2) L'EPO.....	56
<b>PARTIE II : G-CSF ET EPO EN ONCOLOGIE .....</b>	<b>61</b>
<b>I - NEUTROPENIE EN ONCOLOGIE .....</b>	<b>61</b>
A - Granulopoïèse.....	61
1) La lignée granulocytaire.....	61
2) Régulation de la granulopoïèse .....	62
3) Physiologie du G-CSF .....	62
4) Mécanisme d'action moléculaire du G-CSF.....	63
B - Généralités.....	63
1) Définitions .....	63
2) Epidémiologie .....	64
3) Les protocoles de chimiothérapies à haut risque.....	65
4) Le risque infectieux.....	67
5) Conduite à tenir pour les patients .....	69
C - Recommandations sur l'utilisation des G-CSF dans la prise en charge des neutropénies en oncologie .....	70
1) Prophylaxie primaire .....	70
2) Prophylaxie secondaire.....	72
3) En cas de neutropénie .....	72
4) Chimiothérapie intensive à haut dosage .....	73
5) Autres recommandations spécifiques .....	75
<b>II - ANEMIE EN ONCOLOGIE .....</b>	<b>77</b>
A - Erythropoïèse.....	77
1) La lignée érythrocytaire.....	77
2) Physiologie de l'EPO .....	78
3) Régulation de l'érythropoïèse .....	78
B - Généralités.....	79
1) Définition et grades.....	79

2) Symptômes .....	79
3) Epidémiologie : quelques chiffres .....	80
4) Etiologies .....	81
5) Conduite à tenir.....	83
C - Recommandations et place des EPO dans la prise en charge des anémies	84

**PARTIE III : OPTIMISATION DES DEPENSES DE SANTE LIEES AUX PHMEV (PRESCRIPTIONS HOSPITALIERES MEDICAMENTEUSES EFFECTUEES EN VILLE)..... 89**

**I - PRESCRIPTIONS HOSPITALIERES MEDICAMENTEUSES EFFECTUEES EN VILLE..... 89**

A - Définition .....	89
B - Contexte.....	89
1) En fonction du type de prescription et du type de prescripteur .....	89
2) En fonction du type d'établissement .....	91
C - Obligations des établissements de santé .....	92

**II - BIOSIMILAIRES DES G-CSF ET ECONOMIES DE SANTE ..... 94**

A - Marché des G-CSF en oncologie .....	94
1) G-CSF « quotidiens » .....	95
2) G-CSF en injection unique : Pegfilgrastim .....	98
B - Outil de prise de décision destiné aux prescripteurs .....	99
1) Prix unitaires TTC des G-CSF en ville .....	99
2) Posologies des G-CSF quotidiens .....	100
3) Quel G-CSF pour quel patient ?.....	103
4) Ordonnances « types ».....	104
5) Un mot du Pegfilgrastim.....	106

**III - BIOSIMILAIRES DE L'EPO ET ECONOMIES DE SANTE .....106**

A - Marché de l'EPO en oncologie.....	106
1) Epoétine alfa .....	107
2) Epoétine zêta .....	108
3) Epoétine bêta.....	108
4) Epoétine thêta.....	109
5) Darbepoétine alfa.....	110
B - Outil de prise de décision destiné aux prescripteurs .....	110
1) Cas de l'Eprex® et de ses biosimilaires (Binocrit®, Retacrit®).....	111
2) Cas du Néorecormon® .....	118
3) Cas de l'Eporatio® .....	120
4) Cas de l'Aranesp® .....	123
5) Coûts globaux des différentes spécialités en fonction des catégories de patients .....	125

6) Ordonnances types.....	131
<b>CONCLUSION .....</b>	<b>143</b>
<b>LISTE DES ABREVIATIONS .....</b>	<b>145</b>
<b>ANNEXES .....</b>	<b>147</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>151</b>

# Liste des figures

---

Figure 1 : Représentation d'une structure primaire(7) .....	31
Figure 2 : Représentation des structures secondaires : hélice $\alpha$ et feuillet $\beta$ (7).....	32
Figure 3 : Représentation d'une structure tertiaire(7) .....	32
Figure 4 : Représentation d'une structure quaternaire(7) .....	33
Figure 5 : Clonage par recombinaison et expression de la protéine d'intérêt(12).....	35
Figure 6 : Production, purification et validation de la protéine d'intérêt(12) .....	36
Figure 7 : Graphique représentant le pourcentage de chaque classe pharmacologique en 2014, selon le LEEM(20).....	41
Figure 8 : Classification des médicaments biologiques selon leur aire thérapeutique en 2014, selon le LEEM(20) .....	42
Figure 9 : Informations devant figurer sur une prescription de G-CSF.....	55
Figure 10 : Informations devant figurer sur une prescription de G-CSF.....	55
Figure 11 : Ordonnance d'exception devant être utilisée pour la prescription des EPO .....	58
Figure 12 : Granulopoïèse .....	61
Figure 13 : Arbre décisionnel permettant de choisir l'utilisation du G-CSF en prophylaxie primaire ou non .....	74
Figure 14 : Erythropoïèse .....	77
Figure 15 : Arbre décisionnel concernant l'utilisation d'un ASE en fonction du taux d'hémoglobine chez les patients cancéreux .....	87
Figure 16 : Prescriptions effectuées en ville : pour chaque type de prescription, répartition des montants remboursés selon le type de prescripteur, en 2016(69) ....	90
Figure 17 : Prescriptions exécutées en ville : pour chaque type de prescripteur, répartition des montants remboursés selon la nature de la prescription, en 2016(69) .....	90
Figure 18 : Prescriptions hospitalières de médicaments délivrés en ville : répartition des montants remboursés selon le type d'établissement prescripteur, en 2016(69)	91
Figure 19 : Prescriptions hospitalières de médicaments délivrés en ville : décomposition du taux d'évolution des montants remboursés entre 2012 et 2016, par type d'établissement prescripteur(69).....	92
Figure 20 : Article 10-3 relatif aux engagements des établissements de santé vis-à-vis génériques et des biosimilaires(71).....	94
Figure 21 : Graphique comparant les prix unitaires TTC des G-CSF quotidiens en ville .....	100
Figure 22 : Les G-CSF selon la typologie des patients.....	102
Figure 23 : Typologie des patients les plus rencontrés.....	103
Figure 24 : G-CSF associé à une catégorie morphologique donnée .....	103
Figure 25 : Ordonnance type pour les patients ayant un poids $\leq 60$ kg .....	104
Figure 26 : Ordonnance type pour les patients ayant un poids $> 60$ kg et une surface corporelle $\leq 1,8$ m <sup>2</sup> .....	105
Figure 27 : Ordonnance type pour les patients ayant un poids $> 60$ kg et une surface corporelle $> 1,8$ m <sup>2</sup> .....	105
Figure 28 : Arbre décisionnel concernant les posologies de l'Eporex <sup>®</sup> , du Binocrit <sup>®</sup> et du Retacrit <sup>®</sup> .....	113
Figure 29 : Arbre décisionnel permettant de déterminer la posologie du Néorecormon <sup>®</sup> .....	119
Figure 30 : Arbre décisionnel permettant de déterminer la posologie de l'Eporatio <sup>®</sup> .....	122

Figure 31 : Arbre décisionnel permettant de déterminer la posologie de l'Aranesp®	124
Figure 32 : Coût global de l'Eporex® et de ses biosimilaires (Binocrit®, Retacrit®) chez les patients de 40 à 50 kg	126
Figure 33 : Coût global de l'Eporex® et de ses biosimilaires (Binocrit®, Retacrit®) chez les patients de 50 à 80 kg	127
Figure 34 : Coût global de l'Eporex® et de ses biosimilaires (Binocrit®, Retacrit®) chez les patients de 80 à 100 kg	128
Figure 35 : Coût global du traitement par le Neorecormon® quel que soit le poids du patient	129
Figure 36 : Coût global du traitement par l'Eporatio® quel que soit le poids du patient	130
Figure 37 : Coût global du traitement par l'Aranesp® quel que soit le poids du patient	131
Figure 38 : Prescription en 1ère intention d'une EPO chez les patients de 40 à 50 kg	133
Figure 39 : Prescription en deuxième intention d'une EPO chez les patients de 40 à 50 kg	134
Figure 40 : Prescription en troisième intention d'une EPO chez les patients de 40 à 50 kg	135
Figure 41 : Prescription en dernière intention d'une EPO chez les patients de 40 à 50 kg	136
Figure 42 : Prescription en première intention d'une EPO chez les patients de 50 à 80 kg	137
Figure 43 : Prescription en deuxième intention d'une EPO chez les patients de 50 à 80 kg	138
Figure 44 : Prescription en troisième intention d'une EPO chez les patients de 50 à 80 kg	139
Figure 45 : Prescription en première intention d'une EPO pour les patients de 80 à 100 kg	140
Figure 46 : Prescription en deuxième intention d'une EPO pour les patients de 80 à 100 kg	141
Figure 47 : Prescription en troisième intention d'une EPO pour les patients de 80 à 100 kg	142
Figure 48 : Annexe 1 : Parcours du médicament au cours de sa vie(100)	147
Figure 49 : Annexe 2 : Les protocoles de chimiothérapies à haut risque de neutropénie	150

# Liste des tableaux

---

Tableau 1 : Synthèse de la comparaison entre un biosimilaire et un générique(19)	40
Tableau 2 : Récapitulatif du contenu d'un dossier d'AMM d'un biosimilaire(19)	48
Tableau 3 : Liste de référence des groupes biologiques similaires(38)	54
Tableau 4 : Les quatre grades de la neutropénie(52)	64
Tableau 5 : Tableau représentant les protocoles de chimiothérapies à haut risque de provoquer une neutropénie fébrile(57). Ce tableau n'étant pas exhaustif, une annexe (Annexe 2) est disponible avec le tableau complet de l'étude, regroupant les protocoles de chimiothérapies en fonction de leur pourcentage de risque d'induire une neutropénie.	66
Tableau 6 : Les principaux agents bactériens pathogènes responsables d'infections chez les patients atteints de neutropénie fébrile	68
Tableau 7 : Les différents grades de l'anémie d'après l'OMS	79
Tableau 8 : Symptômes de l'anémie en fonction de sa sévérité(63)	80
Tableau 9 : Tableau représentant les principales étiologies ainsi que les principaux mécanismes de l'anémie en oncologie(64)	81
Tableau 10 : Incidence de l'anémie en fonction de la chimiothérapie utilisée dans certains types de cancers(66)	82
Tableau 11 : Prescriptions exécutées en ville : pour chaque type de prescription, répartition des montants remboursés selon le type de prescripteur, en 2016(69)	91
Tableau 12 : G-CSF disponibles en France	95
Tableau 13 : Prix unitaires des G-CSF en ville(88)	99
Tableau 14 : EPO disponibles en France	107
Tableau 15 : Prix TTC de l'Eporex® en ville(88)	111
Tableau 16 : Prix TTC du Binocrit® en ville(88)	111
Tableau 17 : Prix TTC du Retacrit® en ville(88)	112
Tableau 18 : Tableau récapitulant les posologies théoriques de l'Eporex®, du Binocrit®, et du Retacrit® selon le poids d'un patient donné	114
Tableau 19 : Tableau récapitulant les posologies théoriques et celles à utiliser en pratique en fonction de chaque catégorie de poids dans le but d'optimiser le rapport coût / efficacité	116
Tableau 20 : Tableau représentant le coût par semaine de l'Eporex® et de ses biosimilaires en ville, en fonction de la posologie	117
Tableau 21 : Prix TTC du Néorecormon® en ville(88)	118
Tableau 22 : Prix TTC de l'Eporatio® en ville(88)	120
Tableau 23 : Prix TTC de l'Aranesp® en ville(88)	123



# Introduction

---

Dans les années 1970, l'avènement des biotechnologies a permis à l'industrie pharmaceutique de se lancer dans la bioproduction et de donner naissance aux médicaments biologiques.

La technique de l'ADN recombinant – dont le but est de produire des protéines en utilisant les propriétés naturelles de cellules vivantes – a conduit à la mise au point de procédés de production à l'échelle industrielle. Cela a mené à l'essor des biomédicaments dans les années 1980, avec le développement des protéines thérapeutiques (hormones, cytokines, facteurs de croissance).

Aujourd'hui et depuis la mise sur le marché du premier médicament biosimilaire (Omnitrope<sup>®</sup> sorti en 2006 par Novartis, biosimilaire du Genotropin<sup>®</sup> de Pfizer), une nouvelle catégorie de médicaments biologiques a vu le jour, il s'agit des médicaments biosimilaires. En effet, les différents laboratoires ont désormais la possibilité de copier les spécialités dont les brevets sont tombés dans le domaine public. Par exemple, le Neupogen<sup>®</sup>, développé par le laboratoire Amgen possède désormais plusieurs biosimilaires : Tevagrastim<sup>®</sup> (Teva), Zarzio<sup>®</sup> (Sandoz), Nivestim<sup>®</sup> (Hospira) et Accofil<sup>®</sup> (Accord).

En oncologie, plusieurs médicaments sont concernés, comme l'Avastin<sup>®</sup> et l'Herceptin<sup>®</sup>. C'est également le cas pour les traitements de support que sont les G-CSF et les EPO, très utilisés pour contrer les effets indésirables des anticancéreux. C'est pourquoi, aujourd'hui, en raison de cette croissance mais aussi pour des considérations économiques, la question de leur utilisation et de leur substitution par le pharmacien se posait depuis 2014.

Ainsi, nous nous intéresserons en première partie aux médicaments biologiques et à la législation des médicaments biosimilaires avant de développer les sujets de l'anémie et de la neutropénie en oncologie et les recommandations actuelles en deuxième partie. Enfin, nous étudierons les différentes spécialités de G-CSF et d'EPO d'un point de vue économique, dans le but d'optimiser les dépenses de santé liées aux PHMEV en fournissant aux prescripteurs des outils qui rendront possible la réalisation

d'économies de santé. Cela permettra également de mettre en avant le lien grandissant entre les hôpitaux et les officines de ville, ainsi que le mode d'entrée de ces médicaments sur le marché.

# Partie I : Médicament Biologique et Biosimilarité

---

## I - Généralités

### A - Le médicament biologique : définitions

Avant d'aborder le sujet des médicaments biosimilaires, commençons par définir le médicament biologique, et par prendre connaissance des médicaments, qui, selon la loi, sont considérés comme « médicaments biologiques ».

#### 1) Le médicament

Pour commencer, rappelons la définition d'un médicament selon le Code de Santé Publique : « *on entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique* »(1).

#### 2) Le médicament biologique

Le médicament biologique est quant à lui défini comme « *tout médicament dont la substance active est produite à partir d'une source biologique ou en est extraite et : dont la caractérisation et la détermination de la qualité nécessitent une combinaison d'essais physiques, chimiques et biologiques ainsi que la connaissance de son procédé de fabrication et de son contrôle* »(2).

#### 3) Les différentes catégories de biomédicaments

Les médicaments biologiques incluent plusieurs catégories parmi lesquelles on retrouve les médicaments issus des biotechnologies, les produits de thérapie innovante, les médicaments immunologiques ainsi que les médicaments dérivés du sang et du plasma humain(3).

#### a) Les médicaments dérivés du sang

Le Code de la Santé Publique définit les médicaments dérivés du sang comme « *tout médicament préparé industriellement à partir du sang ou de ses composants [...]. Ils comprennent notamment :*

- *les médicaments issus du fractionnement du plasma ;*
- *le plasma à finalité transfusionnelle dans la production duquel intervient un processus industriel [...]* »(4).

#### b) Les médicaments immunologiques

Les médicaments immunologiques correspondent à « *tout médicament consistant en :*

- *allergène, défini comme tout produit destiné à identifier ou provoquer une modification spécifique et acquise de la réponse immunologique à un agent allergisant ;*
- *vaccin, toxine ou sérum, définis comme tous agents utilisés en vue de provoquer une immunité active ou passive ou en vue de diagnostiquer l'état d'immunité* »(5).

#### c) Les produits de thérapie innovante

Ils se définissent quant à eux comme des « *médicaments qui se fondent sur des procédés de fabrication axés sur différentes biomolécules produites par transfert de gènes, et/ou sur des cellules dont les propriétés biologiques ont été modifiées et qui sont utilisées comme substances actives ou parties de substances actives* »(3).

La catégorie des médicaments de thérapie innovante comprend d'une part les médicaments de thérapies géniques (humaines et xénogéniques), et d'autre part les médicaments de thérapie cellulaire somatique (humains et xénogéniques).

#### d) Les médicaments produits par biotechnologies

Il s'agit de la catégorie de biomédicaments qui nous intéresse particulièrement. En effet, la technique de l'ADN recombinant est la méthode de production des médicaments contenant pour substance active le G-CSF ou l'EPO.

Un médicament est considéré comme produit par biotechnologie dans le cas où il est fabriqué par l'un des procédés biotechnologiques suivants :

- technologie de l'acide désoxyribonucléique recombinant ;
- expression contrôlée de gènes codant pour des protéines biologiquement actives dans des procaryotes et des eucaryotes, y compris des cellules transformées de mammifères ;
- méthodes à base d'hybridomes et d'anticorps monoclonaux(6).

## B - Complexité des structures protéiques

En raison de la complexité de leur structure (masse moléculaire élevée, différents niveaux structuraux, modifications post-traductionnelles...), il est impossible de produire des médicaments biologiques par synthèse chimique. C'est pourquoi sont utilisées les biotechnologies utilisant des cellules. En effet, ces cellules présentent une capacité importante à produire des molécules complexes grâce à l'équipement enzymatique dont elles disposent.

### 1) Les différents niveaux structuraux

En fonction du type de protéine, de son niveau de maturation mais aussi du milieu dans lequel elle évolue, elle pourra présenter différents niveaux de structure.

La structure primaire (Figure 1 ci-dessous) correspond à un polymère constitué d'acides aminés reliés entre eux par des liaisons peptidiques. C'est cette séquence qui détermine la façon dont la protéine se repliera dans l'espace, en des niveaux structuraux plus complexes.



Figure 1 : Représentation d'une structure primaire(7)

La structure secondaire (Figure 2 ci-dessous) constitue le premier niveau de compaction des protéines. Elle peut se développer sous la forme d'une hélice  $\alpha$  ou d'un feuillet  $\beta$  suite à la formation de liaisons hydrogènes entre les fonctions amides

(N-H) et les fonctions carbonyles (C=O) appartenant à des acides aminés relativement proches les uns des autres dans la séquence.

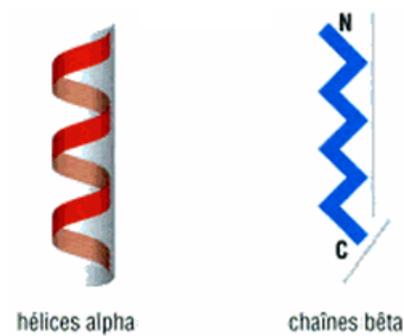


Figure 2 : Représentation des structures secondaires : hélice  $\alpha$  et feuillet  $\beta$ (7)

La structure tertiaire (Figure 3 ci-dessous) est formée grâce au repliement des hélices  $\alpha$  et des feuillets  $\beta$  dans l'espace. Cela constitue la structure tridimensionnelle. Le repliement est permis grâce à des interactions établies entre des radicaux d'acides aminés éloignés.

Cette structure est stabilisée par différentes forces : des liaisons hydrogènes, des attractions électrostatiques ainsi que des liaisons covalentes (ponts disulfures).



Figure 3 : Représentation d'une structure tertiaire(7)

Enfin, la structure quaternaire (Figure 4 ci-dessous) est retrouvée uniquement chez les protéines formées de plus de deux chaînes polypeptidiques. Ces chaînes s'associent entre elles par des liaisons faibles et/ou covalentes non peptidiques, on obtient alors une protéine avec plusieurs sous-unités, chacune correspondant à une chaîne polypeptidique(7,8).



Figure 4 : Représentation d'une structure quaternaire(7)

## 2) Modifications post-traductionnelles et impuretés

En plus de la conformation spatiale de la protéine, s'ajoute un autre niveau de difficulté. En effet, lorsque les protéines sont produites par des systèmes eucaryotes, des modifications post-traductionnelles peuvent survenir.

La modification survenant le plus fréquemment reste la glycosylation, qui correspond à la formation d'une liaison covalente entre des chaînes d'hydrates de carbone et des résidus sérine, thréonine ou asparagine.

Il existe d'autres types de modifications post-traductionnelles, comme la N-acétylation, la phosphorylation, la sulfatation, la méthylation ou encore l'hydroxylation(7).

Ces modifications post-traductionnelles peuvent parfois être recherchées lors de la production d'un médicament biologique. En effet, certains de ces médicaments peuvent comporter des chaînes complémentaires d'hydrates de carbone, éventuellement nécessaires à leur activité pharmacologique.

Cependant, certaines modifications sont responsables d'une baisse d'efficacité ou d'une augmentation du risque immunogène de la protéine.

Par ailleurs, plus le niveau de complexité de la protéine produite est élevé, plus le risque de variabilité structurale et moléculaire est important. Les médicaments biologiques étant le plus souvent des protéines de haut poids moléculaire fortement glycosylées, on constate une hétérogénéité importante selon les sources de production.

A titre d'exemple, le Lénograstim, produit par des cellules eucaryotes (CHO), est glycosylé, tandis que le Filgrastim, produit par des cellules procaryotes (*Escherichia*

*coli*) n'est pas glycosylé et possède une méthionine supplémentaire à l'extrémité N-terminale.

De plus, les nombreuses étapes dans la production industrielle sont responsables de possibilités de variations. Celles-ci sont accrues lors d'un changement de lieu ou de méthode de production, ou encore lors d'un changement de fabricant.

Enfin, des impuretés tels que des acides nucléiques ou des protéines de la cellule hôte peuvent être retrouvées. Leurs taux doivent être les plus bas possible pour limiter le risque immunogène(9).

## C - Méthode de synthèse des médicaments issus des biotechnologies : technique de l'ADN recombinant

Comme nous l'avons évoqué, la production des protéines recombinantes nécessite l'utilisation des biotechnologies. En effet, la complexité des structures protéiques ne permet pas leur production par synthèse chimique.

### 1) Isolement du gène d'intérêt et formation d'un ADN recombinant

La première étape de ce procédé de fabrication consiste à choisir et à isoler la séquence d'ADN codant pour la protéine d'intérêt(10).

La constitution d'un ADN recombinant nécessite deux types d'enzymes, un gène d'intérêt identifié, un ADN « receveur » circulaire que l'on nomme plasmide et qui joue le rôle de vecteur, molécule d'ADN étant capable de s'autorépliquer dans laquelle on introduit – *in vitro* – de l'ADN étranger et qui est utilisée par la suite pour insérer cet ADN étranger dans une cellule hôte.

Les premières enzymes intervenant dans le processus sont des endonucléases, elles ont pour fonction de cliver un segment d'ADN en deux. Il s'agit de nucléases de restriction qui reconnaissent une zone spécifique de l'ADN et hydrolysent celui-ci dans cette zone ou dans son voisinage. Ainsi, elles permettent à la fois de découper sur un ADN (humain généralement) le gène de la protéine d'intérêt, mais également d'ouvrir le plasmide.

Les secondes enzymes sont des ADN ligases, elles assemblent des fragments d'ADN linéaires entre eux. Elles forment une liaison covalente entre des extrémités de séquences compatibles de deux fragments d'ADN. Ces enzymes permettent de lier le fragment d'ADN humain du gène d'intérêt au plasmide préalablement ouvert par les enzymes de restriction(11).

Une fois ces étapes effectuées, l'ADN recombinant est alors constitué. Il pourra donc être inséré dans une cellule hôte qui exprimera ainsi le gène d'intérêt (Figure 5 ci-dessous).

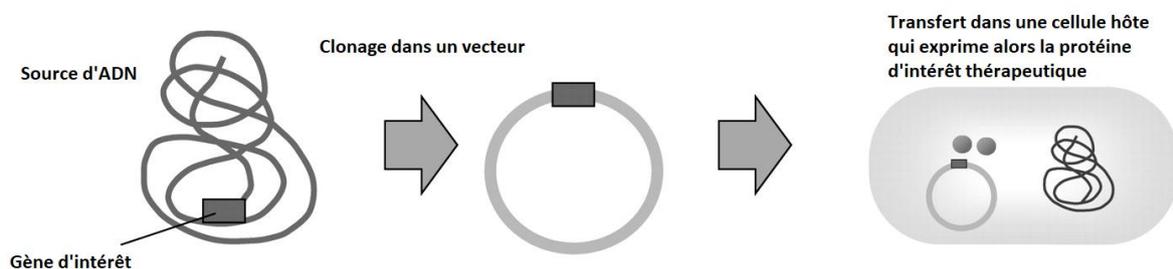


Figure 5 : Clonage par recombinaison et expression de la protéine d'intérêt(12)

## 2) Choix de la cellule hôte

Différents types cellulaires peuvent être choisis comme hôte, afin d'accueillir le plasmide : les bactéries, les levures, les champignons, les cellules végétales, les cellules de mammifères... Le choix est réalisé selon les avantages et les inconvénients qu'apportent chacun des types cellulaires.

### a) Exemple de la bactérie *Escherichia coli*

*Escherichia coli* est notamment utilisée pour la production du Neupogen® et de ses biosimilaires, ainsi que pour la production du Neulasta®.

C'est le système d'expression le plus utilisé après celui des cellules d'ovaires de hamsters chinois (CHO).

Ce système possède l'avantage d'être robuste, peu coûteux, et d'être génétiquement bien connu. Par ailleurs, *Escherichia coli* présente une capacité de croissance rapide, une facilité de mise en culture. Enfin, il permet d'obtenir un rendement élevé (jusqu'à plusieurs grammes par litre).

Néanmoins, cette bactérie ne permet pas de réaliser les modifications post-traductionnelles des protéines (notamment les glycosylations), qui peuvent jouer un rôle dans l'activité pharmacologique de la protéine obtenue. De plus, le repliement des protéines n'est pas toujours effectué correctement et on peut observer la présence d'impuretés telles que les endotoxines(13).

#### b) Exemple des cellules d'ovaires de hamsters chinois (CHO)

Les systèmes d'expression telles que les cellules d'ovaires de hamsters chinois (CHO) sont utilisés pour la production du Granocyte<sup>®</sup>, mais également pour la production de l'Eprex<sup>®</sup> et de ses biosimilaires.

Ce type de système d'expression permet d'obtenir des protéines d'efficacité et de qualité supérieures à celles obtenues avec d'autres systèmes d'expression comme les bactéries. En effet, les cellules de mammifères permettent de réaliser les modifications post-traductionnelles nécessaires à l'activité de la protéine et assurent un repliement correct de celle-ci. De plus, elles présentent l'avantage de se prêter à la culture en masse dans les bioréacteurs (Figure 6 ci-dessous).

Cependant, le rendement obtenu est faible et les cultures cellulaires sont plus onéreuses(13,14).

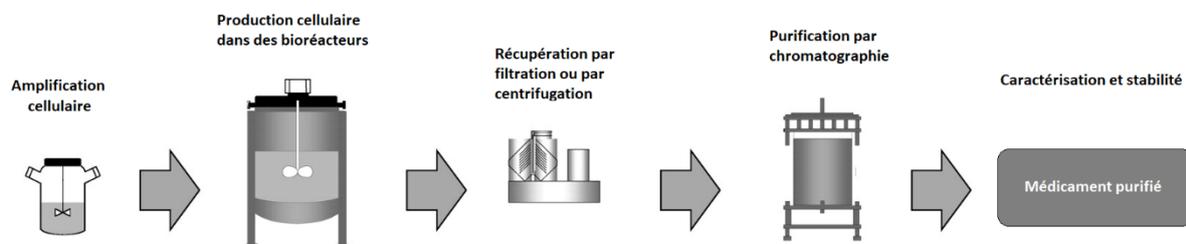


Figure 6 : Production, purification et validation de la protéine d'intérêt(12)

### 3) Mise en culture et fermentation

C'est au cours de cette étape de fermentation que débute la bioproduction de la protéine d'intérêt thérapeutique.

Préalablement à la mise en culture, l'industriel doit constituer une banque cellulaire, réserve cellulaire établie pour couvrir plusieurs dizaines d'années de production.

Après avoir puisé un échantillon dans cette banque, les cellules subissent d'abord une étape d'amplification : elles sont transférées dans des bioréacteurs – contenant une solution nutritive (acides aminés, oligo-éléments, vitamines, sels inorganiques...) – de tailles de plus en plus importantes (de quelques millilitres à une cinquantaine de litres), afin de s'y multiplier. La durée de multiplication dépend du cycle de croissance cellulaire : *Escherichia coli* se multiplie environ toutes les 20 minutes, tandis que les cellules de mammifères ne se multiplient qu'en moyenne toutes les 24 heures(15,16).

#### 4) Purification

Une fois la bioproduction terminée, il faut séparer la protéine des déchets, du matériel cellulaire et du milieu de culture. Deux cas de figure se présentent :

- la protéine d'intérêt reste à l'intérieur de la cellule : dans ce cas, la biomasse est récupérée et le milieu de culture est éliminé. Il faut ensuite lyser les cellules par sonification ou par congélation/décongélation. On obtient alors la protéine d'intérêt mélangée à des débris cellulaires ainsi qu'à d'autres molécules contenues dans les cellules ;
- la protéine d'intérêt a été sécrétée : dans ce cas, le milieu de culture contenant la protéine est récupéré, mais il contient également de nombreux déchets (autres molécules, nutriments...).

Dans les deux cas de figure, des opérations de centrifugation et de filtration sont ensuite réalisées afin d'isoler la protéine d'intérêt thérapeutique.

Enfin, des étapes de chromatographie permettent d'effectuer une purification totale de la biomolécule(15,16).

#### 5) Formulation

L'étape de formulation vient finaliser le procédé de fabrication de la protéine recombinante. Il peut être choisi de la lyophiliser – si elle le supporte – afin d'améliorer sa conservation. Si ça n'est pas le cas, elle est alors directement formulée sous forme injectable.

## D - Le concept de biosimilarité

### 1) Définitions

Un médicament biosimilaire est similaire à un médicament biologique de référence, qui a déjà obtenu une AMM en Europe. Tout médicament biologique dont le brevet est tombé dans le domaine public ouvre la possibilité à d'autres laboratoires de le reproduire, donnant naissance à une copie qui porte alors le nom de biosimilaire (voir Annexe 1).

#### a) Médicament biosimilaire et médicament biologique de référence

Le médicament biosimilaire est défini comme « *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 regardé comme une spécialité générique en raison de différences liées notamment à la variabilité de la matière première ou aux procédés de fabrication et nécessitant que soient produites des données précliniques et cliniques supplémentaires dans des conditions déterminées par voie réglementaire* »(17).

Selon le Code de la Santé Publique, « *un médicament biologique ne peut être qualifié de médicament biologique de référence que si son autorisation a été délivrée au vu d'un dossier comportant, dans des conditions fixées par voie réglementaire, l'ensemble des données nécessaires et suffisantes à elles seules pour son évaluation* ». Les éléments d'AMM des médicaments biologiques similaires seront détaillés dans le chapitre II de la partie I intitulé « Conditions de mise sur le marché »(17).

#### b) Médicament générique

La spécialité générique d'une spécialité de référence est « *celle 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 appropriée* ».

## 2) Biosimilaire versus générique

Les définitions respectives du biosimilaire et du générique permettent de mettre en évidence deux différences majeures entre les deux. La première est liée à la variabilité de la matière première et au procédé de production des médicaments biologiques. La seconde découle de la première, elle consiste en la production de données précliniques et cliniques supplémentaires pour le dossier d'AMM des médicaments biosimilaires, en plus des études de bioéquivalence, qui sont quant à elles suffisantes pour un médicament générique.

Un médicament biosimilaire n'est pas un médicament générique(18). En effet, le médicament biosimilaire est un médicament biologique qui a été produit par un organisme vivant ou qui est dérivé d'un organisme vivant, c'est-à-dire produit par biotechnologie (par la technique de l'ADN recombinant et/ou par des méthodes d'expression de gènes contrôlés). Les caractéristiques moléculaires des structures obtenues sont très complexes, il s'agit de polypeptides, de protéines, de glycoprotéines ou d'acides nucléiques. De plus, on observe une grande hétérogénéité moléculaire intrinsèque des médicaments biologiques, induisant l'impossibilité de caractériser de manière totale le produit final à l'aide des techniques analytiques actuelles :

- d'une part, leur structure est très sensible aux différentes variables de fabrication (type de système d'expression, conditions de croissance, processus de purification, formulation, conditions de stockage et de transport),
- d'autre part, des modifications post-traductionnelles ont lieu au cours de la synthèse cellulaire, telles que glycosylation, phosphorylation, sulfatation, méthylation, acétylation et hydroxylation. Elles peuvent affecter l'activité biologique.

Le médicament générique est quant à lui un médicament chimique produit à l'aide de réactions bien contrôlées et hautement reproductibles. Sa structure est bien moins complexe que celle des médicaments biologiques. En effet, le médicament chimique a une structure de faible poids moléculaire, bien définie et stable, permettant de la caractériser totalement à l'aide des techniques analytiques.

Par ailleurs, les conditions externes induisent un accroissement de l'hétérogénéité des biomédicaments. Celles-ci peuvent également affecter l'intégrité et la stabilité de la structure du médicament biologique, avec notamment une variabilité en termes d'agrégation, d'oxydation, de dénaturation et de dégradation du peptide. A l'inverse, il est moins probable que de telles altérations interviennent dans les médicaments chimiques, car ceux-ci sont plus petits, plus prédictibles et mieux contrôlés.

Enfin, contrairement aux médicaments chimiques, les médicaments biologiques sont potentiellement immunogènes, et de petites modifications structurales sont susceptibles d'augmenter fortement l'immunogénicité de la molécule (Tableau 1 ci-dessous).

<b>Biosimilaire</b>	<b>Générique</b>
<b>Différences liées à la nature du médicament</b>	
Médicament biologique	Médicament chimique
Produit par des cellules vivantes en culture	Synthèse chimique
Structure moléculaire complexe et hétérogène	Structure bien définie
Haut poids moléculaire	Faible poids moléculaire
Impossible de caractériser totalement l'hétérogénéité et la composition moléculaire	Totalement caractérisé
Fortement dépendant du procédé	Majoritairement indépendant du procédé
Instable, sensible aux conditions externes	Stable
Immunogène	La plupart du temps non immunogène
<b>Différences réglementaires</b>	
Données précliniques et cliniques supplémentaires nécessaires dans le dossier d'AMM	Données de bioéquivalence suffisantes

Tableau 1 : Synthèse de la comparaison entre un biosimilaire et un générique(19)

En conclusion, le terme « biosimilaire » a été créé pour les copies des produits biologiques de référence, puisque leur principe actif est semblable à la substance active du médicament biologique de référence, mais pas complètement identique. Il ne peut donc pas être considéré comme un médicament générique en raison de différences liées à la variabilité de la matière première ou aux procédés de fabrication.

## E - Le marché des médicaments biologiques

### 1) Classification pharmacologique des médicaments biologiques

D'après une étude du LEEM de 2014 portant sur 173 biomédicaments, il existe 9 classes pharmacologiques majeures de médicaments biologiques sur le marché français. Les classes les plus représentées sont les vaccins (35%), les anticorps monoclonaux (17%), les facteurs de croissance (10%), les hormones (9%) et les enzymes (voir Figure 7 ci-dessous).

Ces 5 classes représentent 78% des médicaments biologiques sur le marché français(20).

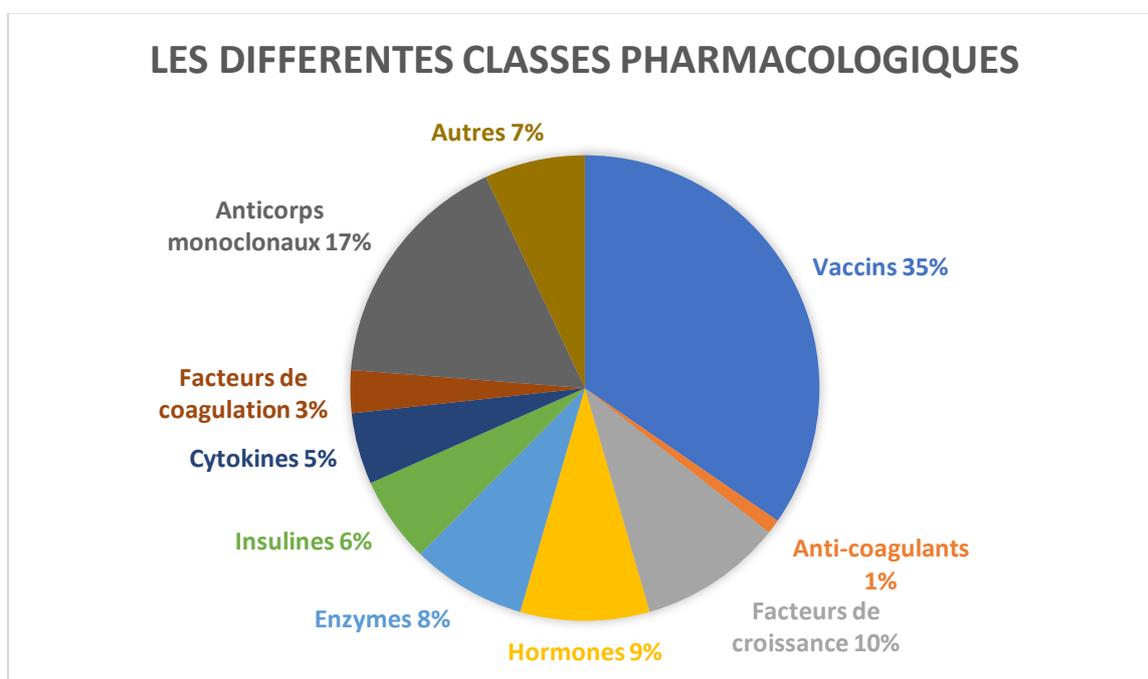


Figure 7 : Graphique représentant le pourcentage de chaque classe pharmacologique en 2014, selon le LEEM(20)

### 2) Classification par aires thérapeutiques

Les médicaments biologiques peuvent également être classés selon les aires thérapeutiques dans lesquelles ils sont utilisés(20).

L'infectiologie (30%), l'oncologie / hématologie (17%), l'hémostase (14%) et la rhumatologie (7%) sont les secteurs dans lesquels les médicaments biologiques sont les plus utilisés (voir Figure 8 ci-après).

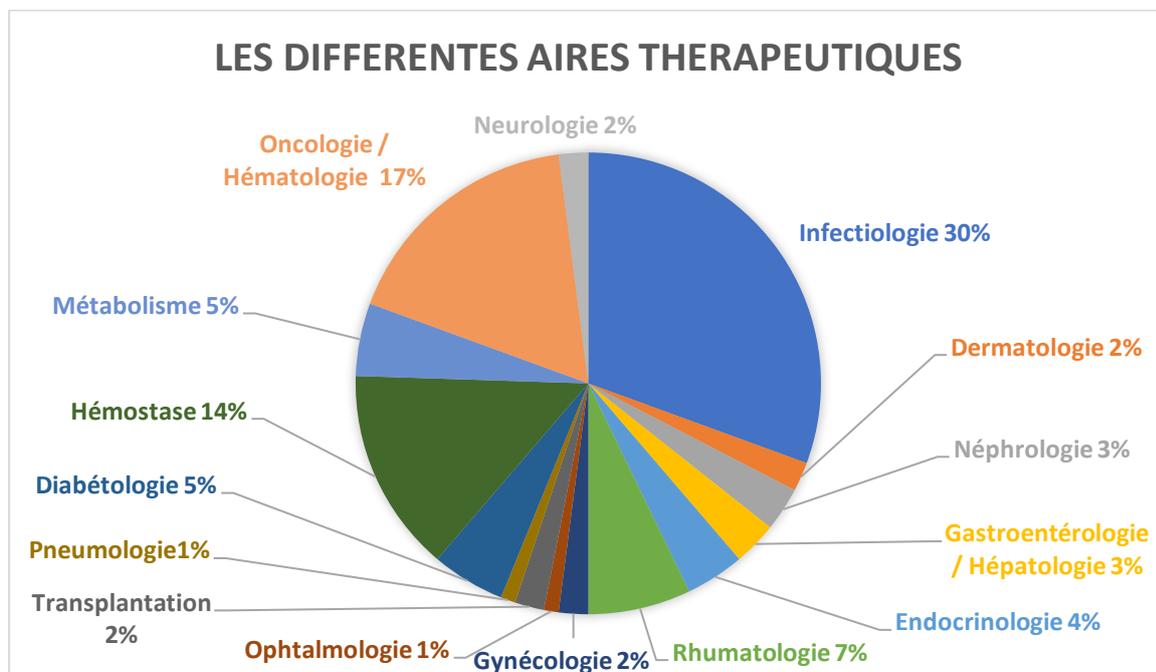


Figure 8 : Classification des médicaments biologiques selon leur aire thérapeutique en 2014, selon le LEEM(20)

### 3) Futures expirations de brevets

Un brevet a une durée de validité de 20 ans à compter du jour du dépôt de la demande(21). Néanmoins, une nouvelle molécule dont le brevet vient d'être déposé fera l'objet de recherches pendant encore une dizaine d'années, ce qui induit une durée de protection de 10 ans en réalité. C'est pourquoi le médicament dispose d'un « Certificat Complémentaire de Protection » (CCP) qui prolonge la durée de brevet pour 5 années complémentaires au maximum.

Actuellement, plusieurs classes pharmacologiques ont vu naître des biosimilaires suite à l'expiration des brevets de spécialités de référence. C'est le cas pour Humira®, Lovenox®, Eprex®, Enbrel®, Neupogen®, Gonal-f®, Remicade®, Lantus®, Humalog®, Mabthera®, Genotonorm®, Forsteo®, Herceptin®, Avastin®(22).

D'autres spécialités ont déjà vu leur date de protection du brevet prendre fin, et, à l'avenir, d'autres brevets de spécialités biologiques vont tomber dans le domaine public et de nouveaux biosimilaires sont donc susceptibles de voir le jour. Il s'agit pour la grande majorité d'anticorps monoclonaux.

## II - Conditions de mise sur le marché

### A - Généralités sur les procédures de demande d'AMM

#### 1) Les types de procédures de demande d'AMM

Comme signifié dans l'article 6 de la directive 2001/83/CE, tout médicament doit faire l'objet, avant sa mise sur le marché, d'une autorisation de mise sur le marché (AMM)(23).

Cette AMM est un dossier composé d'une décision d'octroi d'AMM ainsi que de plusieurs annexes :

- L'annexe I, qui correspond au Résumé Caractéristique du Produit (RCP).
- L'annexe II.
- L'annexe IIIa, qui correspond à l'étiquetage.
- Et enfin, l'annexe IIIb correspondant à la notice ou information au patient.

Une AMM peut être obtenue selon 4 types de procédures différentes :

- **La procédure centralisée** : permet d'obtenir une seule AMM dans tous les Etats membres de l'Union Européenne.
- **La procédure de reconnaissance mutuelle** : permet d'obtenir une AMM identique dans plusieurs Etats membres à partir d'une 1<sup>ère</sup> AMM obtenue dans un Etat membre de référence.
- **La procédure décentralisée** : permet d'obtenir une AMM simultanément dans plusieurs Etats membres choisis par le demandeur, lorsqu'aucune autorisation n'a été délivrée dans l'Union Européenne ou dans un Etat partie à l'accord sur l'espace économique européen.
- **La procédure nationale** : permet d'obtenir une AMM dans un seul Etat membre.

Chaque AMM est délivrée pour une période initiale de 5 ans.

#### 2) Demande d'AMM des médicaments issus des biotechnologies

En ce qui concerne les médicaments issus des biotechnologies – comme c'est le cas pour les médicaments biologiques et les médicaments biosimilaires – c'est la procédure centralisée qui est appliquée pour octroyer une AMM.

L'autorité compétente en matière de procédure centralisée est l'Agence Européenne des Médicaments (EMA), et plus précisément le Comité des Médicaments à Usage Humain (CHMP), dont le but est l'évaluation scientifique d'un dossier unique qui sera transmis à l'ensemble des Etats membres de l'Union Européenne.

Une fois l'évaluation des données du dossier terminée et après avis du CHMP, c'est la Commission Européenne qui est compétente pour octroyer une AMM unique, valable dans tous les Etats membres de l'Union Européenne, sous un nom de marque unique, avec un RCP, une annexe II, une notice et un étiquetage communs à l'ensemble des Etats membres(24).

## **B - Dossier d'AMM des médicaments biologiques similaires**

L'obtention d'une AMM pour un médicament biosimilaire est également soumise à la procédure dite centralisée gérée par l'EMA.

Le dossier d'AMM d'un biosimilaire correspond principalement à une comparaison du biosimilaire avec le médicament biologique de référence, cette comparaison est réalisée selon quatre critères : la qualité, la sécurité, l'efficacité clinique et l'immunogénicité(18). Ces études de comparaison ont pour objectif de confirmer que les différences observées au niveau de la substance active ou du produit fini n'auront pas d'impact sur le profil d'efficacité et de sécurité clinique, qui a été établi depuis de nombreuses années pour le médicament biologique de référence (voir Tableau 2).

### **1) La qualité**

Le rôle du développeur est de mettre en place et de décrire son procédé de production, de purification et sa stratégie de contrôle qualité, afin de démontrer qu'il est capable de produire de manière reproductible le biosimilaire, en respectant des normes de qualité acceptables.

Ensuite, le biosimilaire est comparé au médicament biologique de référence, dans le but de montrer que, dans ces nouvelles conditions de production, le médicament « copie » est bien similaire à la molécule « référence ».

Cette étude de comparaison a pour but de rechercher toutes les différences possibles sur tous les « attributs qualité » qui définissent le profil de pureté et d'activité biologique, c'est-à-dire les différences portant sur la structure moléculaire, et les propriétés physico-chimiques ou biologiques

Règlementairement, d'après l'EMA, « il n'est pas attendu que les attributs de qualité du biosimilaire soient identiques à ceux du médicament de référence ». En effet, si le développeur du biosimilaire établit un procédé de fabrication utilisant une source biologique différente de celle du médicament biologique de référence (une lignée cellulaire d'une espèce animale différente par exemple), alors les impuretés, certaines caractéristiques moléculaires comme le profil de glycosylation, ou encore le taux de variants peptidiques sur les extrémités N- et C-terminales – notamment pour les anticorps monoclonaux – seront quantitativement et qualitativement différents(25,26).

Il sera par la suite nécessaire de confirmer, par des essais précliniques et cliniques, que les différences observées au niveau de la substance active ou du produit fini n'auront pas d'impact sur le profil d'efficacité et de sécurité clinique.

## 2) La sécurité

Pour évaluer la sécurité du médicament biosimilaire, des études précliniques de sécurité sont mises en place avant tout essai clinique(25,27).

L'ensemble des tests précliniques réalisés, qu'ils soient *in vitro* ou *in vivo*, dépend des différences identifiées à la suite des études de comparaison de la qualité, et de leurs impacts potentiels sur la sécurité et l'efficacité du médicament.

L'évaluation de la sécurité se base sur des études *in vitro* de liaison aux récepteurs, de réponses cellulaires. Leur but est de rechercher des différences de réactivité, et, le cas échéant, de découvrir les causes de ces différences.

Des études *in vivo* chez l'animal sont également conçues afin de compléter les informations de comparaison – entre le médicament biologique de référence et le médicament biologique similaire – obtenues grâce aux tests *in vitro*. Ces tests doivent être effectués sur une espèce connue comme pertinente, et ils permettent, d'une part,

d'évaluer les effets pharmacodynamiques et les activités en relation avec l'application clinique, et, d'autre part, d'estimer la toxicité non clinique à doses répétées, en incluant des mesures toxicocinétiques.

Par ailleurs, ces études *in vivo* chez l'animal doivent avoir une durée suffisamment longue afin de permettre la détection d'éventuelles différences dans la toxicité et / ou les réponses immunitaires entre le biosimilaire et la molécule de référence. Néanmoins, les études chez l'animal sont limitées par l'effet « barrière d'espèce », ce qui induit une mauvaise prédictibilité chez l'homme de l'immunotoxicité observée chez l'animal.

### 3) L'efficacité

Afin d'évaluer l'efficacité des biosimilaires, les tests appliqués aux génériques (essentiellement la démonstration de la bioéquivalence) ne sont pas suffisants(25,27,28). Des essais cliniques plus approfondis sont donc nécessaires, afin de vérifier que l'efficacité du biosimilaire reste proche voire identique à celle connue du médicament de référence. Les exigences peuvent varier en fonction du type de médicament biologique et des indications thérapeutiques revendiquées.

Ces études cliniques doivent être effectuées de préférence sur le produit fini. Il s'agit là encore d'une comparaison entre le produit « référence » et le produit « similaire ». Ces études comparatives portent sur les phases I et III des essais cliniques.

La phase I est réalisée chez des volontaires sains et comprend donc des études de pharmacocinétique permettant de démontrer l'équivalence entre le biosimilaire et le médicament de référence, des études de pharmacodynamie, ainsi que des études de sécurité d'emploi, d'innocuité, de tolérance à court terme et d'immunogénicité.

La phase III est quant à elle réalisée sur la population ciblée, ou dans l'indication la plus courante, et a pour but de confirmer l'efficacité du biosimilaire.

#### 4) L'immunogénicité

Les protéines pouvant induire des réactions immunologiques avec formation d'anticorps, la démonstration de l'absence d'immunogénicité est un élément essentiel des demandes d'approbation des produits biosimilaires(25,27).

Selon le type de réponse immunitaire et le type d'anticorps produits, cela peut entraîner soit une inefficacité du médicament biologique si les anticorps sont neutralisants, soit des problèmes majeurs de tolérance si les anticorps ne sont pas neutralisants.

L'immunogénicité des médicaments biologiques issus des biotechnologies dépend de la nature du principe actif, de la présence d'impuretés, de la nature des excipients, de la stabilité du produit ainsi que de la forme, de la voie d'administration et de la population cible.

En raison de ces différents facteurs, les éléments à inclure dans la partie préclinique et clinique des dossiers d'enregistrement des médicaments biosimilaires sont négociés au cas par cas avec les autorités européennes. Plusieurs directives européennes ont ainsi été publiées par l'EMA pour différentes substances actives : l'érythropoïétine, le G-CSF, l'insuline humaine recombinante et les analogues de l'insuline, la somatotropine (hormone de croissance), l'HBPM, les interférons  $\beta$ , les anticorps monoclonaux, ainsi que la FSH.

QUALITE	PRECLINIQUE	CLINIQUE
<b>Principe actif :</b> × Fabrication × Caractérisation × Contrôle du principe actif × Standards et matériaux de référence × Système de fermeture du conteneur × Stabilité × Données de comparabilité (comparaison analytique au produit de référence)  <b>Médicament :</b> × Description et composition × Développement pharmaceutique (fabrication, contrôle des excipients) × Contrôle du produit fini × Standards et matériaux de référence × Système de fermeture du conteneur × Stabilité × Données de comparabilité (comparaison analytique au produit de référence)	<b>Pharmacologie :</b> × Primaire × <i>Secondaire</i> × <i>Sécurité</i> × <i>Interactions</i> × Données de comparabilité (pharmacodynamiques primaires)  <b>Pharmacocinétique :</b> × <i>ADME</i> × <i>Interactions</i>  <b>Toxicologie :</b> × <i>Dose unique</i> × Doses répétées × <i>Mutagénicité</i> × <i>Carcinogénicité</i> × <i>Reproduction</i> × <i>Tolérance locale</i> × Données de comparabilité (doses répétées)	<b>Pharmacocinétique :</b> × Dose unique × <i>Doses répétées</i> × <i>Populations spéciales</i> × Données de comparabilité (PK à dose unique)  <b>Pharmacodynamique :</b> × Marqueurs appropriés × Données de comparabilité (PD)  <b>Efficacité et sécurité :</b> × <i>Détermination de la dose</i> × <i>Détermination du schéma</i> × Pivots (indication x, <i>indication y, indication z</i> ) × Données de comparabilité (indication x)  <b>Post-commercialisation :</b> × Sécurité × <i>Autres indications</i> × Immunogénicité

Tableau 2 : Récapitulatif du contenu d'un dossier d'AMM d'un biosimilaire(19)

#### Légende :

- Noir : requis pour le médicament biologique de référence et l'innovateur.
- Rouge : requis pour le médicament biologique de référence.
- Bleu : requis pour les biosimilaires.

## C - Pharmacovigilance des biosimilaires

Selon l'EMA, les données cliniques obtenues avant la commercialisation des produits biosimilaires sont habituellement insuffisantes pour mettre en évidence les effets indésirables graves. C'est pourquoi l'innocuité de ces médicaments doit être surveillée de façon continue après leur commercialisation, avec une évaluation de la balance bénéfices-risques(25).

Ainsi, le demandeur a pour obligation de présenter une description de son système de pharmacovigilance, avec un plan de gestion des risques, devant prendre en compte les risques identifiés et potentiels associés à l'utilisation du produit de référence, et détailler la manière dont ces problèmes seront traités lors du suivi après commercialisation.

L'immunogénicité est l'un des éléments importants qui devra être évalué après la commercialisation du biosimilaire. La majeure partie des médicaments biologiques induit l'apparition d'anticorps chez l'homme. L'incidence et les caractéristiques de ces anticorps diffèrent selon les produits, et les réponses sont largement individuelles et varient donc d'un patient à un autre(18).

De plus, toute surveillance de sécurité spécifique imposée au médicament ou à la classe de produits de référence doit être prise en compte dans le plan de pharmacovigilance du biosimilaire, et les candidats sont encouragés à participer aux études pharmaco-épidémiologiques déjà en place pour le produit de référence.

Par ailleurs, les activités de minimisation des risques en place pour le médicament de référence devraient, en principe, également être incluses dans le programme de gestion des risques du biosimilaire.

Pour les effets indésirables suspectés être liés aux médicaments biologiques, l'identification définitive du produit concerné revêt une importance particulière. Par conséquent, il est indiqué dans le RCP de chaque médicament biologique – afin d'en améliorer leur traçabilité – que « le nom commercial du produit administré doit être clairement précisé dans le dossier du patient ». Dans le but d'avoir une traçabilité optimale, le numéro de lot du produit utilisé devrait également être inscrit dans le dossier du patient.

### III - Réglementation

#### A - Règles de prescription

La prescription des médicaments biologiques et en particulier de leurs biosimilaires est très encadrée.

##### 1) Règles de rédaction de l'ordonnance

La prescription de ces spécialités doit se faire à la fois en nom de marque (ou nom de spécialité) et en dénomination commune internationale.

Dans le cas où il initie un traitement avec un médicament biologique, le prescripteur a pour obligation de porter la mention expresse « en initiation de traitement » sur l'ordonnance. Cette mention doit être portée de manière manuscrite(29).

Par ailleurs, dans le cas où le prescripteur initie un traitement avec un médicament biologique, il doit mettre en place la surveillance clinique nécessaire, mais aussi informer le patient de la spécificité des médicaments biologiques.

De plus, pour les médicaments biologiques et les biosimilaires, le prescripteur doit faire apparaître sur l'ordonnance à la fois le nom de marque et la dénomination commune internationale du médicament. Dans le cas où le prescripteur ne mentionne pas le nom de spécialité sur l'ordonnance, le pharmacien doit appeler le médecin(30).

Enfin, il est également important de signaler qu'un médicament biosimilaire peut être prescrit à tout moment du traitement, que ce soit lors de l'initiation ou au cours du traitement(31).

## 2) Interchangeabilité

Ces dispositions législatives vis-à-vis du prescripteur ont été prises en raison de l'existence de la notion « d'interchangeabilité », acte médical qui résulte de la décision du prescripteur de remplacer un médicament biologique par un autre qui lui est similaire(32). Cette interchangeabilité peut survenir à tout moment du traitement et doit tenir compte de l'intérêt du patient.

D'après l'instruction de la DGOS du 3 août 2017, « la prescription d'un médicament biosimilaire induit la même obligation d'information du patient ou de traçabilité que les médicaments biologiques de référence, mais aucune obligation supplémentaire »(31). Cette évolution du cadre législatif signifie qu'il n'est donc plus nécessaire de recueillir l'accord du patient afin de modifier son médicament biologique. Cependant, comme pour tout médicament, la prescription d'un médicament biologique doit s'accompagner d'une information claire et adaptée au patient. De plus, le patient doit être informé de l'échange entre deux médicaments biologiques, qu'ils soient biosimilaires ou non.

Cependant, selon l'ANSM, « si le choix entre deux médicaments biologiques reste libre en l'absence de traitement antérieur identifié, il n'est cependant pas souhaitable, pour des raisons de sécurité et de traçabilité, de modifier la prescription initiale en remplaçant une spécialité par une autre ».

L'ANSM recommande donc de modifier le moins possible les prescriptions de médicaments biologiques chez un même patient, même si les nombreuses études et l'amélioration continue, à la fois des connaissances et de l'analyse de l'efficacité et de la sécurité des médicaments biosimilaires, pourraient permettre d'envisager une interchangeabilité au cours du traitement.

### 3) Renouvellement

Comme nous l'avons abordé précédemment, l'instruction du 3 août 2017 permet aux prescripteurs de remplacer à chaque instant du traitement un médicament biologique par un médicament biosimilaire.

De ce fait, la prescription des biosimilaires devient équivalente à celle des autres médicaments biologiques, que ce soit lors de l'initiation ou au cours du traitement.

Actuellement, aucun texte législatif n'encadre le renouvellement des médicaments biologiques, ce qui laisse une certaine liberté aux prescripteurs de prescrire en renouvellement un autre médicament biologique que celui prescrit initialement. Là encore, la règle est de se fier aux recommandations de l'ANSM et donc de modifier le moins possible les prescriptions de médicaments biologiques.

## B - Règles de délivrance

### 1) Substitution par le pharmacien : interdite en 2020

L'article L-5125-23-3 du Code de la Santé Publique avait pour objectif de décrire les modalités de substitution d'un médicament biologique de référence par le pharmacien. Selon cet article, quatre conditions devaient être respectées par le pharmacien afin de pouvoir substituer :

- le médicament biologique similaire délivré par le pharmacien doit appartenir au même groupe biologique similaire,
- la substitution doit être réalisée en initiation de traitement ou afin de permettre la continuité d'un traitement déjà initié avec le même biosimilaire,
- le prescripteur ne doit pas avoir signifié la non substitution du médicament biologique prescrit,

- le médicament biologique similaire doit être inscrit sur la liste des médicaments remboursables, et la substitution ne doit pas entraîner, pour l'assurance maladie, une dépense supérieure à ce qu'aurait entraîné la délivrance du médicament biologique similaire le plus cher du même groupe(33).

De plus, cet article précisait que si le pharmacien décide de substituer le médicament biologique prescrit par un médicament biologique similaire du même groupe, alors il devait inscrire le nom du médicament délivré sur l'ordonnance et informer le prescripteur de la substitution.

Afin de pouvoir être applicable, cet article devait bénéficier de la publication d'un décret en Conseil d'Etat, comme indiqué dans l'alinéa 4 (*« les modalités d'application du présent article, et notamment les conditions de substitution du médicament biologique et d'information du prescripteur à l'occasion de cette substitution de nature à assurer la continuité du traitement avec le même médicament, sont précisées par décret en Conseil d'Etat »*)(34).

Néanmoins, ce décret ne sortira pas. En effet, le droit de substitution d'un biosimilaire par le pharmacien a été supprimé de la loi de financement de la Sécurité Sociale pour 2020, cela pour des raisons de traçabilité et de sécurité sanitaire au moment de la délivrance du produit. Il est donc interdit pour le pharmacien de substituer un médicament biologique de référence, et le médicament biosimilaire ne pourra être délivré que s'il a été prescrit par le médecin(35).

## 2) Groupes biologiques similaires

Les groupes biologiques similaires sont définis par le Code de la Santé Publique comme le regroupement d'un médicament biologique de référence et de ses médicaments biologiques similaires(36). Ils sont regroupés au sein de la liste de référence des groupes biologiques similaires, qui a été établie par l'ANSM.

Comme nous l'avons vu précédemment, la liste de référence des groupes biologiques similaires a été publiée par l'ANSM. Celle-ci est disponible dans le Tableau 3 ci-dessous.

Dans cette liste, on trouve de nombreuses informations : on y retrouve les médicaments inclus dans chaque groupe biologique similaire, leur nom, leur dosage, leur forme pharmaceutique, le nom du titulaire de l'AMM (ou le nom de l'entreprise ou de l'organisme exploitant le médicament), leurs indications thérapeutiques, leur posologie, et les excipients à effets notoires qu'ils contiennent(37).

Substance active	Médicament de référence	Médicament biosimilaire
Adalimumab	HUMIRA®	AMGEVITA® AMSPRITY® HALIMATOZ® HULIO® HYRIMOZ® HEFIYA® IDACIO® IMRALDI® KROMEYA® SOLYMBIC®
Bevacizumab	AVASTIN®	MVASI® ZIRABEV®
Enoxaparine	LOVENOX®	ENOXAPARINE BECAT® ENOXAPARINE CRUSIA® ENOXAPARINE SANOFI® INHIXA® THORINANE®
Epoetine	EPREX®	ABSEAMED® BINOCRIT® EPOETINE ALFA HEXAL® RETACRIT® SILAPO®
Etanercept	ENBREL®	BENEPALI® ERELZI® LIFMIOR®
Filgrastim	NEUPOGEN®	ACCOFIL® FILGRASTIM HEXAL® GRASTOFIL® NIVESTIM® RATIOGRASTIM® TEVAGRASTIM® ZARZIO®
Follitropine alfa	GONAL-f®	BEMFOLA® OVALEAP®
Infliximab	REMICADE®	FLIXABI® INFLECTRA® REMSINA® ZESSLY®
Insuline Glargine	LANTUS® 100 unités/ml	ABASAGLAR® 100 unités/ml LUSDUNA® 100 unités/ml SEMGLEE®
Insuline Lispro	HUMALOG®	INSULIN LISPRO SANOFI®

Rituximab	MABTHERA® - Les spécialités MABTHERA® 1400 mg et 1600 mg, solution pour injection sous-cutanée, n'ont pas de médicament biosimilaire associé	BLITZIMA® RITEMVIA® RITUZENA® RIXATHON® RIXIMYO® RUXIENCE® TRUXIMA®
Somatropine	GENOTONORM®	OMNITROPE®
Teriparatide	FORSTEO®	MOVYMIA® TERROSA®
Trastuzumab	HERCEPTIN® - La spécialité HERCEPTIN® 600mg, solution injectable en flacon, pour injection sous-cutanée, n'a pas de médicament biologique similaire associé	HERZUMA® KANJINTI® ONTRUZANT® OGIVIRI® TRAZIMERA®
Pegfilgrastim	NEULASTA®	CEGFILA® FULPHILA® GRASUSTEK® PELGRAZ® PELMEG® UDENYCA® ZIEXTENZO®

Tableau 3 : Liste de référence des groupes biologiques similaires(38)

## C - Règles de prescription et délivrance à l'officine des G-CSF et de l'EPO

### 1) Les G-CSF

Les médicaments biologiques ayant pour principe actif le Lenograstim (Granocyte®), le Filgrastim (Neupogen® et biosimilaires) et le Pegfilgrastim (Neulasta®) sont des médicaments à prescription initiale hospitalière trimestrielle(39).

#### a) Prescription

La prescription de ces médicaments est réservée à certaines catégories de médecins, notamment les médecins exerçant dans un établissement de santé public ou privé, comme c'est le cas pour les oncologues(40).

Après une première prescription hospitalière, le renouvellement peut être effectué par tout prescripteur, sauf en cas de restrictions particulières (renouvellement par un spécialiste). L'ordonnance du renouvellement doit alors reprendre les mentions de l'ordonnance initiale.

La durée de validité de la prescription initiale hospitalière est de 3 mois, tout comme la durée maximale de prescription(41).

### b) Première délivrance

Lors d'une première délivrance de l'un de ces produits soumis à prescription initiale hospitalière, le pharmacien doit vérifier la présentation d'une ordonnance hospitalière, l'habilitation du prescripteur à le prescrire, et, le cas échéant, il doit également vérifier la présence sur l'ordonnance des mentions obligatoires ainsi que la présentation simultanée de l'ordonnance initiale(42,43) (voir Figure 10 ci-dessous).

The diagram shows a prescription form for 'GROUPE HOSPITALIER' with various fields and annotations. The form is titled 'ASSISTANCE PUBLIQUE HÔPITAUX DE PARIS' and includes the following information:

- Informations prescripteur:** Nom de l'établissement ou du service de santé, Numéro FINESS, Adresse précisant la mention « France », Coordonnées téléphoniques précédées de « +33 », Adresse électronique, Nom et prénoms du prescripteur, Qualité, titre ou spécialité le cas échéant, Numéro identification (RPPS).
- Informations patients:** Nom, prénoms, sexe, date de naissance, Taille et poids si nécessaire.
- Date de rédaction de l'ordonnance:** 04 janvier 2017.
- Informations prescription:** Dénomination du médicament ou principe actif du médicament désigné par sa dénomination commune (DC), Posologie et mode d'emploi, Durée du traitement ou nombre de conditionnement si DC, Nombre de renouvellement le cas échéant, Délai au terme duquel la prescription initiale devient caduque le cas échéant.
- Signature du prescripteur:** immédiatement sous la dernière ligne de la prescription.
- Spécialité à PIH:** 1 cp matin et soir pendant 3 mois.

The form also includes the following text:

**GROUPE HOSPITALIER**  
5, route des bois  
75000 Paris France  
Tél : +33 1 46 46 46 46  
FINESS 750100022

**SERVICE DE MEDECINE INTERNE**  
Docteur DUPONT Paul  
paul.dupont@medecin.mssante.fr  
N° RPPS

**Madame DURAND Elise Marie**  
Femme née le 1 janvier 1966

Figure 10 : Informations devant figurer sur une prescription de G-CSF

Le délai de présentation de l'ordonnance est de 3 mois et le traitement est délivrable pour une durée de 4 semaines ou 30 jours.

Doivent être mentionnés sur l'ordonnance le timbre de l'officine, le numéro d'enregistrement à l'ordonnancier, les numéros RPPS et FINESS (qui doivent figurer sur l'ordonnance sous forme de code-barres pour renforcer la sécurité), la date d'exécution ainsi que la quantité délivrée (voir Figure 10 ci-dessus).

Les transcriptions ou enregistrements mentionnent le nom de l'établissement ou du service de santé dont émane la PIH, le nom et l'adresse du prescripteur, le nom et l'adresse du patient, la date de délivrance, la dénomination du médicament ainsi que la quantité délivrée(44).

#### c) Renouvellement

Concernant la prescription, il peut s'agir d'une ordonnance de renouvellement de ville établie par tout prescripteur. Néanmoins, la présentation simultanée au pharmacien de la PIH datant de moins de 3 mois est obligatoire.

Comme pour une première délivrance, les mentions portées sur l'ordonnance sont le timbre de l'officine, le numéro d'enregistrement à l'ordonnancier, la date d'exécution et la quantité délivrée.

Enfin, le nom de l'établissement ou du service de santé et du prescripteur dont émane la PIH, le nom et l'adresse du prescripteur et du patient, la date de délivrance, la dénomination et la quantité délivrée doivent être enregistrés par le pharmacien(45).

## 2) L'EPO

Les médicaments biologiques à base d'Epoétine alfa (Eprex<sup>®</sup>, Binocrit<sup>®</sup>), d'Epoétine zêta (Retacrit<sup>®</sup>), d'Epoétine bêta (Néorecormon<sup>®</sup>), et de Darbépoétine alfa (Aranesp<sup>®</sup>) sont des médicaments à prescription initiale hospitalière annuelle. De plus, ils doivent être prescrits sur une ordonnance d'exception.

#### a) Prescription

Comme pour les G-CSF, la prescription des médicaments biologiques contenant de l'EPO doit être effectuée par des médecins exerçant dans des établissements de santé publics ou privés. Il peut s'agir d'un néphrologue ou d'un oncologue(40).

A la suite d'une première prescription hospitalière, le renouvellement peut être effectué par tout prescripteur sur présentation simultanée de la PIH datant de moins d'un an. Le renouvellement doit également être réalisé sur une ordonnance d'exception(39,46). Le délai de présentation de la prescription initiale hospitalière est de 3 mois(41) (voir Figure 11).

b) Première délivrance

Lors d'une première délivrance de l'un de ces médicaments, le pharmacien doit vérifier que l'ordonnance est une ordonnance d'exception qui a été établie à l'hôpital, et, le cas échéant, il doit également vérifier l'habilitation du médecin à prescrire le médicament ainsi que la présence sur l'ordonnance des mentions obligatoires(43,47).

# ordonnance de médicaments, de produits ou de prestations d'exception

article R. 163-2, 3ème alinéa et R. 165-1 dernier alinéa du Code de la sécurité sociale  
article L. 115 du Code des pensions militaires d'invalidité et des victimes de guerre

VOLET 1  
à conserver  
par l'assuré(e)

**personne recevant les soins et assuré(e)** (voir notice au verso du volet 1)

nom et prénom

(nom de famille (de naissance) suivi du nom d'usage (facultatif et s'il y a lieu))

numéro d'immatriculation

date de naissance

**assuré(e)** (à remplir si la personne recevant les soins n'est pas l'assuré(e))

nom et prénom

(nom de famille (de naissance) suivi du nom d'usage (facultatif et s'il y a lieu))

numéro d'immatriculation

adresse de l'assuré(e)

nom et n° du centre de paiement ou de la section mutualiste (pour les salariés) ou nom et n° de l'organisme conventionné (pour les non salariés)

**1 Informations patient**  
Nom, prénoms, date de naissance  
Taille et poids (si nécessaire)

**identification du prescripteur et de la structure dans laquelle il exerce**

nom et prénom

raison sociale

adresse

numéro d'immatriculation

identifiant

n° structure  
(AM, PMSI ou SIRET)

**à compléter par le prescripteur**

médicament, indiquer son nom (marque ou générique) :

produit ou prestation, indiquer sa désignation précise :

**s'il s'agit d'un médicament**, préciser la forme, le dosage, la posologie, la voie d'administration

**s'il s'agit d'un produit ou d'une prestation**, préciser la quantité de produits nécessaires ou la posologie

durée du traitement, le cas échéant

**conditions de prise en charge**

maladie  soins en rapport avec une ALD : oui  non  soins dispensés au titre de l'art. L. 115

accident du travail ou maladie professionnelle  date

Je soussigné(e), Docteur..... atteste que la prescription concernant le patient susvisé est conforme aux indications et aux conditions de prescription et d'utilisation prévues par la fiche d'information thérapeutique établie par la Haute Autorité de Santé. S'il existe, le volet patient de ladite fiche a été remis par mes soins à ce patient.

si prescription initiale par un établissement, date limite de la prochaine consultation dans l'établissement

date signature du prescripteur

**2 Informations prescripteur**  
Nom, prénoms, qualité  
Titre ou spécialité (le cas échéant)  
Numéro d'identification (Adeli ou RPPS)  
Nom de l'établissement ou du service de santé (pour PH ou PIH)  
Adresse professionnelle, coordonnées téléphoniques, adresse électronique)

**3 Informations prescription**  
Dénomination médicament ou dénomination commune (DC), posologie et mode d'emploi,  
durée du traitement ou nombre d'unités de conditionnement  
Nombre de renouvellements de la prescription (le cas échéant)  
Conditions de prise en charge  
Date de la prochaine consultation (le cas échéant)  
Date de rédaction de l'ordonnance, signature du prescripteur

Figure 11 : Ordonnance d'exception devant être utilisée pour la prescription des EPO

Par ailleurs, il doit s'agir d'une ordonnance d'exception disposant de quatre volets : le volet 1 qui est destiné à l'assuré, les volets 2 et 3 qui sont à envoyer à la sécurité

sociale, et le volet 4 qui doit être conservé par le pharmacien pendant 3 ans (voir Figure 11 ci-dessus).

De plus, le pharmacien doit porter sur l'ensemble des quatre volets : le timbre de l'officine, la date de délivrance, la quantité délivrée ainsi que le numéro d'enregistrement. Les numéros FINESS et RPPS du médecin doivent également figurer sur l'ordonnance de manière obligatoire(47).

Enfin, le délai de présentation de l'ordonnance est de 3 mois et la durée de traitement délivrable est de 4 semaines ou 30 jours. Les transcriptions ou enregistrements comprennent eux le nom de l'établissement ou du service de santé dont émane la PIH, le nom et l'adresse du prescripteur, le nom et l'adresse du patient, la date de délivrance, la dénomination du médicament ainsi que la quantité délivrée(39).

#### c) Renouvellement

Concernant le renouvellement de la prescription, il peut être réalisé par tout prescripteur sur présentation du volet 1 de l'ordonnance datant de moins d'un an.

De plus, comme pour la prescription initiale, le timbre de l'officine, le numéro d'enregistrement à l'ordonnancier, la quantité délivrée et la date de délivrance doivent être mentionnés sur l'ordonnance.

Enfin, le nom de l'établissement ou du service de santé et du prescripteur dont émane la PIH, les noms et adresses du prescripteur et du patient, la date de délivrance, la dénomination du médicament ainsi que la quantité délivrée doivent être enregistrés par le pharmacien(45).



# Partie II : G-CSF et EPO en oncologie

## I - Neutropénie en oncologie

### A - Granulopoïèse

#### 1) La lignée granulocytaire

Le G-CSF est un facteur de croissance qui agit sur l'ensemble de la lignée granuleuse (voir Figure 12 ci-dessous). Dans un souci de simplification, nous nous concentrerons uniquement dans nos explications sur la lignée granuleuse neutrophile.

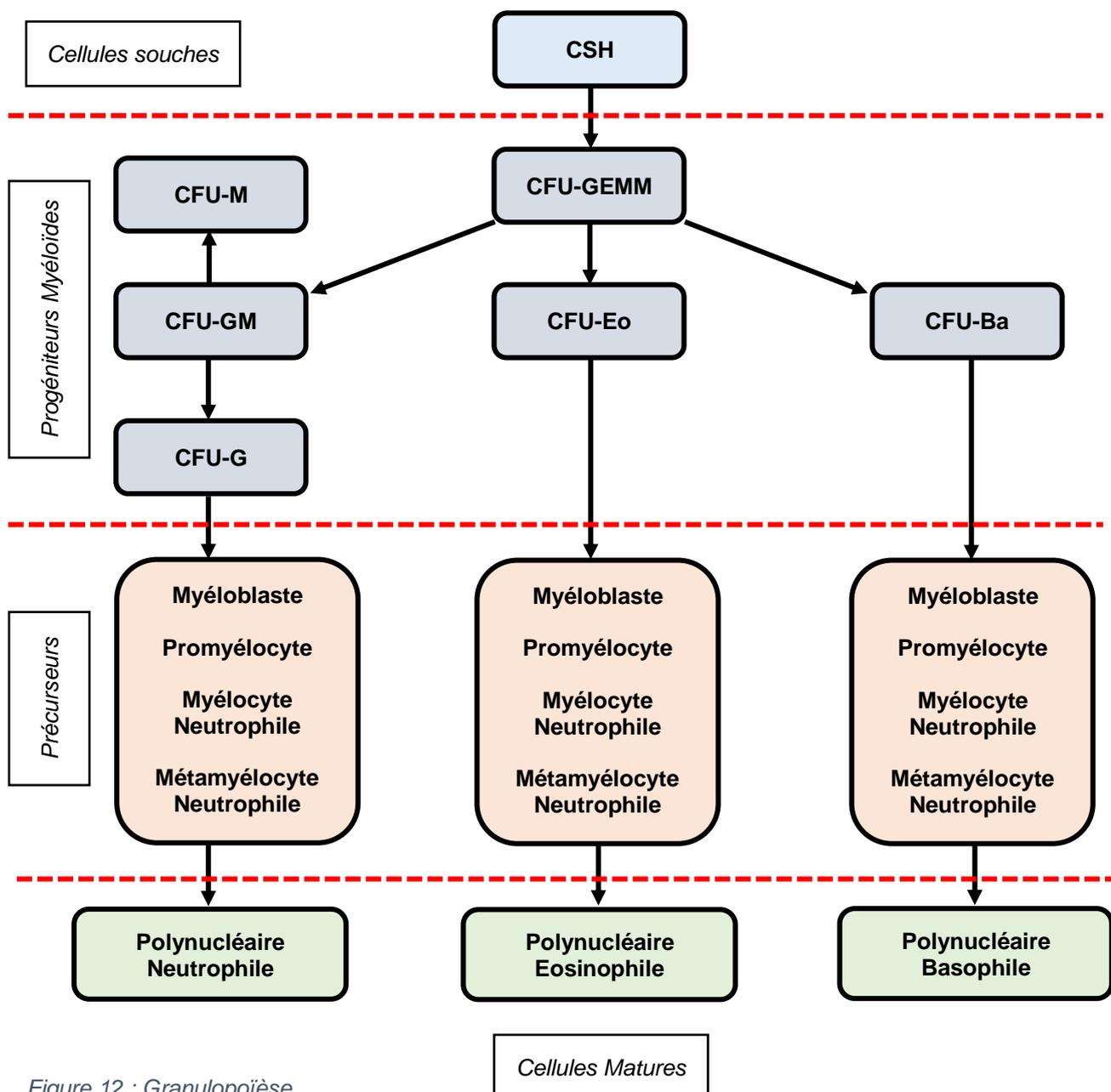


Figure 12 : Granulopoïèse

## 2) Régulation de la granulopoïèse

La granulopoïèse dispose de différents niveaux de régulation. Tout d'abord, les deux principaux facteurs de croissance sont le G-CSF et le GM-CSF. Leur rôle est de stimuler la prolifération et d'induire l'engagement des progéniteurs vers la lignée granulocytaire. Le GM-CSF a pour but d'orienter les progéniteurs vers le stade monocytaire, tandis que le G-CSF permet leur différenciation en myéloblastes.

De plus, le G-CSF et le GM-CSF mais également d'autres cytokines telles que l'interleukine-8, le TNF- $\alpha$  et le TNF- $\beta$  permettent le recrutement des polynucléaires neutrophiles matures par stimulation du pool de stockage médullaire. Le recrutement de ces polynucléaires peut aussi être provoqué suite à une stimulation par l'endotoxine bactérienne. Cela permet d'accroître le taux sanguin de polynucléaires neutrophiles.

Par ailleurs, les fonctions des polynucléaires neutrophiles – c'est-à-dire les fonctions de bactéricidie et de phagocytose – sont activées par le biais de nombreuses cytokines comme l'interleukine-1, l'interleukine-6, l'interleukine-8, le TNF- $\alpha$  ou encore le G-CSF. Ces cytokines peuvent notamment être produites suite à la stimulation des polynucléaires neutrophiles par le lipopolysaccharide, constituant des parois bactériennes.

Enfin, certaines protéines ont pour rôle d'inhiber la granulopoïèse. C'est le cas de la lactoferrine et de la transferrine.

La lactoferrine, présente dans les granulations secondaires des polynucléaires neutrophiles, provoque une diminution de certaines cytokines, dont le GM-CSF, après liaison sur des récepteurs spécifiques situés sur les macrophages. La transferrine inhibe elle aussi la production de GM-CSF par les lymphocytes(48).

## 3) Physiologie du G-CSF

Le G-CSF (*Granulocyte Colony Stimulating Factor*) est un facteur de croissance(49) de la lignée granulocytaire. C'est une cytokine qui intervient dans la granulopoïèse et dont le rôle consiste en la multiplication, la maturation et la différenciation des cellules granuleuses. Il favorise la survie de ces cellules.

La biosynthèse du G-CSF est ubiquitaire, elle est effectuée par les monocytes / macrophages ainsi que par les cellules endothéliales et les fibroblastes. Elle peut être induite par les cytokines pro-inflammatoires, comme l'interleukine-1 ou le TNF- $\alpha$ , mais aussi par le lipopolysaccharide.

Les cibles du G-CSF sont le CFU-GEMM, les progéniteurs engagés (CFU-GM) ainsi que les polynucléaires neutrophiles.

#### 4) Mécanisme d'action moléculaire du G-CSF

Afin d'exercer son action physiologique, le G-CSF doit se fixer sur son récepteur, qui est un récepteur de cytokines présent sur la membrane des cellules cibles : CFU-GEMM, progéniteurs engagés et polynucléaires neutrophiles.

La fixation du G-CSF induit la dimérisation du récepteur, qui provoque la phosphorylation et l'activation des tyrosines kinases JAK1 et JAK2, qui elles-mêmes induisent la phosphorylation de protéines présentes sur le récepteur du G-CSF et de facteurs de transcription Stat. Cela conduit à la dimérisation et à la migration des protéines Stat vers le noyau, puis à l'induction de la transcription, permettant la prolifération de la lignée granuleuse(50).

## B - Généralités

### 1) Définitions

#### a) Neutropénie et agranulocytose

La neutropénie correspond à une diminution du nombre de polynucléaires neutrophiles. Les valeurs normales de ces polynucléaires neutrophiles sont comprises entre  $2,0 \times 10^9/L$  (ou  $2000/mm^3$ ) et  $7,0 \times 10^9/L$  (ou  $7000/mm^3$ ). On parle donc de neutropénie dès lors que le taux de polynucléaires neutrophiles devient inférieur à  $2 \times 10^9/L$ (51).

L'agranulocytose correspond quant à elle à un taux de polynucléaires neutrophiles inférieur à  $0,5 \times 10^9/L$  (ou  $500/mm^3$ ).

Selon la sévérité de l'atteinte, on distingue quatre grades de neutropénie. Ils sont classés en fonction des taux de polynucléaires neutrophiles et sont présentés dans le Tableau 4 ci-dessous.

	<b>Grade 1</b>	<b>Grade 2</b>	<b>Grade 3</b>	<b>Grade 4</b>
<b>Taux de Polynucléaires Neutrophiles</b>	> 1,5x10 <sup>9</sup> /L	1,0 à 1,5x10 <sup>9</sup> /L	0,5 à 1,0x10 <sup>9</sup> /L	< 0,5x10 <sup>9</sup> /L

Tableau 4 : Les quatre grades de la neutropénie(52)

#### b) Neutropénie fébrile

Selon la Société Européenne d'Oncologie Médicale (ESMO), la neutropénie fébrile est définie comme :

- une température orale supérieure à 38,3°C en une prise unique ou supérieure à 38°C en deux prises à un intervalle de 2 heures ;
- et un taux de polynucléaires neutrophiles inférieur à 0,5x10<sup>9</sup>/L.

Le principal risque de la neutropénie fébrile est la survenue d'infections bactériennes, virales, fongiques ou parasitaires. Ce risque est majeur si le taux de polynucléaires neutrophiles devient inférieur à 0,1x10<sup>9</sup>/L(53).

## 2) Epidémiologie

La neutropénie fébrile est l'une des complications les plus graves et importantes de la chimiothérapie. En effet, elle provoque une perte d'efficacité du traitement anticancéreux du fait de la nécessité de retarder et de diminuer les doses de celui-ci.

#### a) Quelques chiffres

Au cours d'une chimiothérapie, la plupart des schémas thérapeutiques sont associés à 6 à 8 jours de neutropénie. La survenue d'une neutropénie fébrile dépend du type de cancer et de la durée de l'aplasie :

- lorsque la durée de la neutropénie est inférieure à 5 à 7 jours, comme c'est le cas au cours des chimiothérapies ayant pour but de traiter une tumeur solide,

un lymphome ou un myélome, l'incidence de la neutropénie fébrile est comprise entre 10 et 50% ;

- lorsque la durée de la neutropénie est supérieure à 7 à 10 jours, comme c'est le cas au cours des chimiothérapies ayant pour but de traiter une hémopathie maligne (comme une leucémie), l'incidence de la neutropénie fébrile est alors supérieure à 80%(54,55).

Selon l'ESMO, la neutropénie fébrile est responsable d'une morbidité considérable puisque 20 à 30% des patients développeront des complications infectieuses qui nécessiteront une hospitalisation, avec une mortalité globale qui est de 10% à l'hôpital(53).

#### b) Facteurs de risque

Il a été montré que différents facteurs, autres que le traitement anticancéreux lui-même, sont responsables de l'augmentation du risque de neutropénie fébrile et de ses complications. Les plus importants de ces facteurs de risque sont les suivants :

- un âge supérieur à 65 ans ;
- un cancer à un stade avancé ;
- un état général ou nutritionnel dégradé ;
- un antécédent de neutropénie fébrile au cours d'une précédente cure de chimiothérapie ;
- des troubles cardiovasculaire, hépatiques, rénaux ou hématologiques préexistants ;
- une absence d'antibioprophylaxie ou d'utilisation de G-CSF(53,56).

### 3) Les protocoles de chimiothérapies à haut risque

De par leur action cytotoxique sur les cellules à développement rapide, qui permet d'agir sur les cellules cancéreuses, les chimiothérapies induisent secondairement une myélotoxicité. Cela peut entraîner des effets indésirables tels que la neutropénie.

Il existe un lien important entre l'intensité de la chimiothérapie (et donc le dosage des traitements) et la sévérité de la neutropénie (qui a une influence directe sur l'incidence de la neutropénie fébrile)(53). Afin d'identifier les protocoles les plus à risque et de

prédire la survenue d'une neutropénie fébrile, les différents schémas thérapeutiques ont été classés en trois groupes selon le pourcentage de risque de provoquer une neutropénie fébrile :

- haut risque : > 20% ;
- risque intermédiaire : 10-20% ;
- faible risque : < 10%.

Le tableau suivant regroupe, en fonction du type de cancer, les protocoles de chimiothérapie à haut risque de provoquer une neutropénie fébrile, avec le pourcentage de risque associé :

Type de cancer	Protocoles de chimiothérapie	Pourcentage de risque de provoquer une neutropénie fébrile
<b>Cancer du sein</b>	AC suivi par Docétaxel	5-25%
	Docétaxel suivi par AC	40%
	Doxorubicine/Docétaxel	33-48%
	Doxorubicine/Paclitaxel	21-32%
	TAC	22-25%
	DD / DDG FEC	71 / 59%
<b>Cancer du poumon à petites cellules</b>	AC	10-20%
	ACE	24-57
	Topotécan	28%
	ICE	24%
	VICE	70%
	DDG ACE	34-56%
<b>Cancer du poumon non à petites cellules</b>	DDG ICE	34-56%
	Docétaxel / Carboplatine	26%
	Etoposide / Cisplatine	54%
	Cisplatine / Vinorelbine / Cétuximab	22%
	VIG	25%
<b>Cancer de l'ovaire</b>	Docétaxel	33%
	Paclitaxel	22%
<b>Cancer des voies urinaires</b>	Paclitaxel / Carboplatine	25%
	MVAC	26%
<b>Tumeurs des cellules germinales</b>	BOP suivi de VIP-B	46%
	VeIP	67%
<b>Cancer gastrique métastaté</b>	LVFU	20%
	LVFU – Cisplatine	40%
	LVFU – Irinotécan	24%
	DCF	29%
	TC	21%
	TCF	41%
<b>Autres cancers</b>	MAID (sarcome)	58%
	Paclitaxel / Cisplatine (cancer du col utérin)	28%
	TIC (cancer de la tête et du cou)	30%

Tableau 5 : Tableau représentant les protocoles de chimiothérapies à haut risque de provoquer une neutropénie fébrile(57). Ce tableau n'étant pas exhaustif, une annexe (Annexe 2) est disponible avec le tableau complet de l'étude, regroupant les protocoles de chimiothérapies en fonction de leur pourcentage de risque d'induire une neutropénie.

**Légende :** **DD** = dose-dense (chimiothérapies rapprochées dans le temps) ; **DDG** = dose-dense with G-CSF (chimiothérapies rapprochées dans le temps associées à une administration de G-CSF) ; **AC** = Doxorubicine / Cyclophosphamide ; **TAC** = Docétaxel / Doxorubicine / Cyclophosphamide ; **FEC** = Cyclophosphamide / Epirubicine / Fluorouracile ; **ACE** = Doxorubicine / Cyclophosphamide ; Etoposide ; **ICE** = Ifosfamide / Carboplatine / Etoposide ; **VICE** = Vincristine / ICE ; **VIG** = Vinorelbine / Ifosfamide / Gemcitabine ; **MVAC** = Méthotrexate / Vinblastine / Doxorubicine / Cisplatine ; **BOP suivi de VIP-B** = Bléomycine / Vincristine / Cisplatine suivi de Cisplatine / Ifosfamide / Etoposide / Bléomycine ; **VeIP** = Vinblastine / Ifosfamide / Cisplatine ; **LVFU** = Leucovorine précédant Fluorouracile ; **DCF** = Docétaxel / Cisplatine / Fluorouracile ; **TC** = Docétaxel / Cyclophosphamide ; **TCF** = Docétaxel / Cyclophosphamide / Fluorouracile ; **MAID** = Mesna / Doxorubicine / Ifosfamide / Dacarbazine ; **TIC** = Paclitaxel / Ifosfamide / Carboplatine.

#### 4) Le risque infectieux

##### a) La période critique

Le risque infectieux majeur se situe au nadir, moment au cours duquel le taux de polynucléaires neutrophiles est au plus bas. Le nadir est atteint 8 à 14 jours après la fin de la dernière cure de chimiothérapie, puis, le taux de leucocytes remonte spontanément en moins de trois semaines dans la plupart des cas(52). Cependant, si le taux de leucocytes n'est pas suffisamment remonté avant la séance de chimiothérapie suivante, l'oncologue peut se voir dans l'obligation de retarder et / ou de diminuer le dosage des traitements anticancéreux suivants. Il est donc indispensable de contrôler régulièrement la formule leucocytaire au cours d'une chimiothérapie.

##### b) La classification des fièvres

Au cours d'une neutropénie fébrile induite par une chimiothérapie, trois cas de figure se distinguent suite à l'apparition d'une fièvre d'origine infectieuse.

- Dans la majorité des cas (environ 60% des patients), aucune étiologie infectieuse n'est documentée chez les patients. Aucun germe n'est identifié par les différents prélèvements biologiques et aucun foyer infectieux n'est retrouvé, il s'agit donc d'une fièvre d'origine inexpliquée.
- Chez environ 10% des patients, un foyer infectieux est mis en évidence, mais aucun germe n'est retrouvé. On parle alors de fièvre cliniquement documentée.
- Enfin, concernant les 30% de patients restants, un germe est clairement identifié, en présence ou non d'un foyer clinique infectieux. On parle alors de fièvre microbiologiquement documentée.

c) Micro-organismes responsables et sites d'infections

La prédominance des germes responsables d'infections au cours de neutropénie fébrile chimio-induite diffère selon les époques. Des prélèvements sanguins obtenus à partir de nombreux patients neutropéniques au cours des quarante dernières années permettent de mettre en évidence cette évolution.

Dans les années 1960 et 1970, au début du développement de la chimiothérapie, on observait une prédominance des bactéries à Gram négatif. Ensuite, dans les années 1980 et 1990, les bactéries à Gram positif ont été plus souvent mises en cause. Cela s'explique par une utilisation accrue des cathéters veineux en plastique, qui créent une porte d'entrée infectieuse et favorisent la colonisation par la flore cutanée à Gram positif.

Aujourd'hui, les bactéries les plus souvent isolées dans les hémocultures sont les staphylocoques à coagulase négative. En revanche, les entérobactéries (*Enterobacter sp*, *Klebsiella sp* et *Escherichia coli*) ainsi que les bacilles à Gram négatif (comme *Pseudomonas aeruginosa*) sont moins souvent retrouvés (voir Tableau 6 ci-dessous).

Bactéries à Gram positive	Bactéries à Gram négative
Staphylocoques à coagulase négative	<i>Escherichia coli</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (y compris méticilline résistant)	<i>Klebsiella sp</i>
<i>Enterococcus sp</i> (y compris vancomycine résistant)	<i>Enterobacter sp</i>
<i>Streptococcus viridans</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Citrobacter species</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i>	<i>Acinetobacter species</i>
	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>

Tableau 6 : Les principaux agents bactériens pathogènes responsables d'infections chez les patients atteints de neutropénie fébrile

Concernant les sites d'infections les plus fréquents, on retrouve majoritairement le tractus digestif, les poumons ainsi que la peau. Enfin, des bactériémies surviennent chez 10 à 25% des patients, celles-ci apparaissent principalement chez les patients atteints de neutropénie sévère et prolongée(58,59).

## 5) Conduite à tenir pour les patients

En raison de la chute du taux de polynucléaires neutrophiles induite par la chimiothérapie, les patients devront être vigilants sur certains points afin de réduire le risque infectieux.

### a) Alimentation

Toute nourriture étant susceptible de renfermer des micro-organismes, en particulier la nourriture crue, doit être éliminée de l'alimentation des patients sous chimiothérapie ayant provoqué une neutropénie. Cela concerne en particulier :

- la viande crue ou peu cuite (steaks tartares, salades composées de viande crue...);
- le poisson cru (sushis, sashimis) ;
- les œufs crus ;
- les fromages n'ayant pas subi d'opération de pasteurisation ;
- les légumes crus ou les fruits frais, congelés ou séchés ;
- les herbes crues.

### b) Blessures

Toute blessure chez un patient atteint de neutropénie accroît fortement le risque d'infection, on préconisera donc chez les patients sous chimiothérapie :

- d'éviter les activités présentant un risque de chute (vélo, ski...);
- de ne pas pratiquer de sport violent ;
- de porter des gants lors des activités de cuisine, de jardinage ou de bricolage, afin d'éviter toute coupure ou brûlure ;
- d'utiliser un rasoir électrique lors du rasage, afin d'éviter de se couper ;
- de nettoyer à l'eau et au savon et de désinfecter toute coupure ou écorchure.

### c) Autres conseils

Il est également conseillé pour les patients d'éviter les lavements, les suppositoires ainsi que la prise de température rectale (afin d'éviter toute blessure), de bien laver les légumes et les fruits, d'éviter de toucher des plantes ou des fleurs fraîches, de

s'éloigner des personnes malades de la grippe, d'un rhume ou de toutes autres infections.

Par ailleurs, il est préférable – sauf cas d'urgence – d'éviter tout soin dentaire, et de prévenir le dentiste de la neutropénie et du traitement en cours.

Enfin, il est conseillé aux patients de consulter leur oncologue avant de réaliser toute vaccination.

#### d) Situations à risque

En raison de la chimiothérapie et du risque de neutropénie sous-jacente, il sera conseillé aux patients d'être attentifs à leur température corporelle, mais de ne la prendre que lorsqu'ils se sentent fébriles.

### C - Recommandations sur l'utilisation des G-CSF dans la prise en charge des neutropénies en oncologie

Afin de parfaire la prise en charge des neutropénies en cancérologie, de nombreux facteurs doivent être pris en compte par les oncologues. Pour ce faire, l'EORTC (*European Organisation for Research and Treatment of Cancer*) et l'ASCO (*American Society of Clinical Oncology*) ont émis des recommandations qui permettent d'optimiser l'utilisation des G-CSF au cours des protocoles de chimiothérapies.

#### 1) Prophylaxie primaire

##### a) Situations générales

La prophylaxie primaire est recommandée pour la prévention de la neutropénie fébrile chez les patients qui présentent un haut risque de déclarer celle-ci. Ce haut risque est lié à l'âge, aux caractéristiques de la maladie, aux antécédents médicaux du patient, ainsi qu'à la myélotoxicité du protocole de chimiothérapie mis en place.

Actuellement, la pratique médicale courante consiste en l'utilisation de schémas thérapeutiques qui, en raison de leur efficacité et de leur faible risque de neutropénie fébrile, ne requièrent pas l'emploi de G-CSF.

En effet, en l'absence de facteurs particuliers, la plupart des protocoles de chimiothérapies présentent un risque de neutropénie fébrile inférieur à 20%.

En revanche, l'utilisation de G-CSF est requise et recommandée lors de la mise en place d'une chimiothérapie à haute dose ou intensive, et lorsque le risque de neutropénie fébrile est estimé à environ 20% ou plus. Cela permet de maintenir la densité et l'intensité de la chimiothérapie dans les situations où une diminution du dosage ou un retard de chimiothérapie – du fait de la neutropénie fébrile – pourrait conduire à un mauvais pronostic(57,60).

De plus, afin de déterminer si l'utilisation de G-CSF est nécessaire ou non pour un patient donné, le protocole de chimiothérapie n'est pas le seul facteur pris en compte. En effet, les facteurs de risque liés aux patients ainsi que l'objectif du traitement (curatif, palliatif, augmentation de la survie ou contrôle des symptômes) sont également pris en considération. Ces facteurs sont également pris en compte lorsque le schéma de chimiothérapie est associé à un risque de neutropénie fébrile compris entre 10 et 20%, afin d'évaluer le risque global individuel(57,60).

Concernant les facteurs de risque liés au patient, une évaluation globale du risque de neutropénie fébrile doit être effectuée avant l'administration de chaque cycle de chimiothérapie. Une attention particulière doit être portée aux patients âgés (65 ans ou plus), ainsi qu'aux patients présentant des antécédents de neutropénie fébrile ou un cancer à un stade avancé(57).

#### b) En cas de facteurs de risque préexistants

Dans certaines situations, des chimiothérapies moins agressives mais utilisées chez des patients présentant des facteurs de risque de neutropénie fébrile nécessitent exceptionnellement l'utilisation de G-CSF en prophylaxie primaire. Les patients concernés sont ceux à haut risque de développer des complications infectieuses et qui possèdent l'un ou plusieurs des facteurs de risque suivants :

- un âge supérieur à 65 ans ;
- un état général ou nutritionnel dégradé ;
- un antécédent de neutropénie fébrile ;
- un traitement préalable lourd comprenant la radiothérapie ;
- la combinaison de plusieurs chimiothérapies ;
- une cytopénie suite au développement d'une tumeur dans la moelle osseuse ;

- la présence d'une ou de plusieurs portes d'entrées infectieuses ou d'une infection active ;
- un cancer à un stade avancé(60).

## 2) Prophylaxie secondaire

L'utilisation de G-CSF en prophylaxie secondaire est recommandée pour les patients dont le premier cycle de chimiothérapie – au cours duquel aucun G-CSF n'a été utilisé – a provoqué une neutropénie. Cette prophylaxie secondaire doit être utilisée en particulier chez les patients pour qui une diminution de la dose du traitement anticancéreux pourrait compromettre les chances de survie globale ou de rémission. Pour les autres patients et dans de nombreuses situations cliniques, une réduction de la dose ou un retard dans la chimiothérapie peut constituer une alternative raisonnable(60).

## 3) En cas de neutropénie

Chez les patients neutropéniques apyrétiques, l'utilisation de G-CSF n'est pas recommandée en cancérologie solide. Cette utilisation n'est pas non plus systématique chez les patients atteints de neutropénie fébrile.

Cependant, les G-CSF doivent être envisagés chez les patients atteints de neutropénie fébrile et qui présentent un haut risque de complication infectieuse, ou qui possèdent de mauvais facteurs pronostics. Les caractéristiques à haut risque comprennent :

- un âge supérieur à 65 ans ;
- une neutropénie prolongée (plus de 10 jours) et / ou profonde (moins de  $0,1 \times 10^9 / L$ ) ;
- une pathologie non contrôlée ;
- une pneumonie ;
- une hypotension associée à une dysfonction d'organes (syndrome de sepsis) ;
- une infection fongique invasive ;
- une hospitalisation au moment du développement de la fièvre(60).

#### 4) Chimiothérapie intensive à haut dosage

Les G-CSF permettent une augmentation faible à modérée de la densité et de l'intensité des schémas de chimiothérapie. Ainsi, lorsque la réduction de l'intensité et de la densité de la chimiothérapie est connue pour conduire à un mauvais pronostic, le G-CSF en prophylaxie primaire peut être utilisé pour maintenir une chimiothérapie intensive à haut dosage. Cela peut être effectué lorsqu'un patient reçoit une chimiothérapie potentiellement curative, un traitement adjuvant ou quand le traitement a pour objectif de prolonger la survie(57,60).

La Figure 13 représente l'arbre décisionnel permettant de choisir l'utilisation ou non d'un G-CSF, en fonction des caractéristiques du patient et de la chimiothérapie :

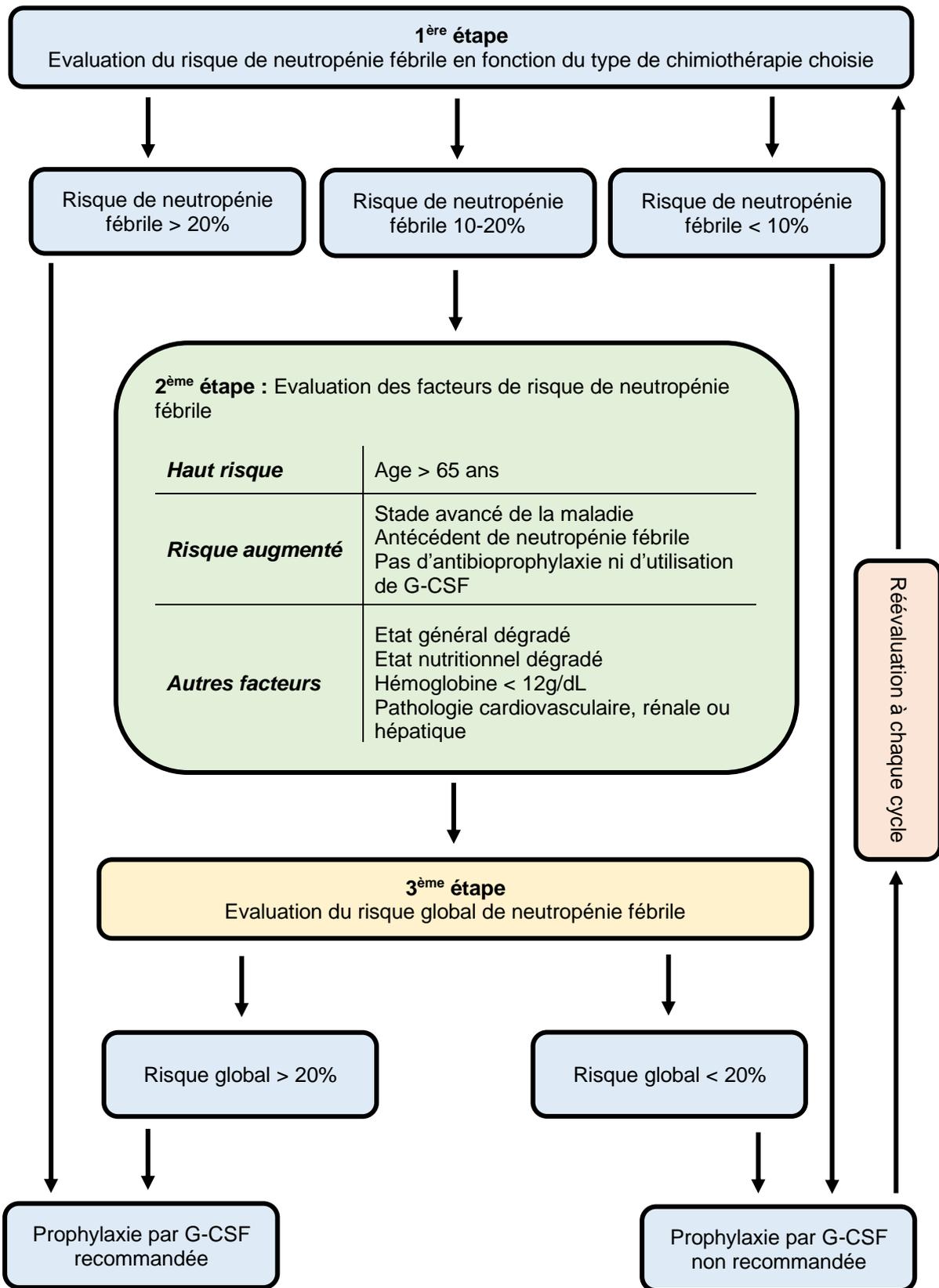


Figure 13 : Arbre décisionnel permettant de choisir l'utilisation du G-CSF en prophylaxie primaire ou non

## 5) Autres recommandations spécifiques

### a) G-CSF en complément d'une greffe de progéniteurs

Selon l'ASCO, il est recommandé d'utiliser des G-CSF à la suite d'une greffe de cellules souches progénitrices autologues – afin de stimuler ces cellules – et lorsque cette greffe est réalisée conjointement à une chimiothérapie. L'administration de G-CSF est associée dans ce cas précis à une réduction de la durée d'hospitalisation et des coûts médicaux, ainsi qu'à une limitation des risques de complications telles que des infections récurrentes, une prise de greffe retardée ou incomplète, ou encore la transfusion d'érythrocytes ou de thrombocytes(60).

### b) G-CSF chez les patients recevant une radiothérapie avec ou sans chimiothérapie concomitante

Les G-CSF doivent être évités chez les patients recevant une radiothérapie et une chimiothérapie concomitante. En l'absence de chimiothérapie, l'utilisation des G-CSF peut être envisagée chez les patients recevant une radiothérapie seule, dans les cas où des retards de traitements consécutifs à la neutropénie sont attendus(60).

### c) G-CSF chez les personnes âgées

Un patient âgé (65 ans et plus) correspond à l'une des conditions pour laquelle l'utilisation prophylactique des G-CSF est recommandée, quel que soit le risque de la neutropénie. En effet, plusieurs études ont montré que le risque de neutropénie à la suite d'une chimiothérapie augmentait avec l'âge. Par ailleurs, la mortalité associée aux infections neutropéniques est également accrue chez les patients âgés.

D'autres stratégies ont été testées, comme la réduction des doses. Cependant, cette stratégie est associée à une réduction de la réponse et de la survie dans de nombreuses études chez des patients âgés atteints de lymphome et bénéficiant d'une chimiothérapie curative. Elle n'est donc pas recommandée dans cette catégorie de patients.

Une autre stratégie consiste en la sélection des patients en fonction de leur état de forme et de performance. Cependant, elle présente des inconvénients importants

notamment en raison de la fiabilité limitée de l'association entre l'état de forme du patient et son risque de neutropénie fébrile. Pour que la sélection des patients devienne une alternative utile à l'utilisation des G-CSF, il est nécessaire de prendre en compte d'autres facteurs de risque afin d'identifier les personnes âgées présentant un risque de neutropénie fébrile(60).

d) G-CSF en population pédiatrique

L'utilisation des G-CSF en pédiatrie est presque toujours guidée par des protocoles cliniques. Comme chez les adultes, l'utilisation des G-CSF en prophylaxie primaire est recommandée chez les patients à risque de neutropénie fébrile. De la même manière, l'utilisation de G-CSF en prophylaxie secondaire est réservée aux patients à haut risque de neutropénie fébrile.

Cependant, chez les enfants atteints de leucémie lymphoïde aiguë, il est recommandé d'utiliser les G-CSF avec prudence car il existe un risque potentiel de leucémie myéloïde secondaire ou de syndrome myélodysplasique(60).

e) Recommandations concernant l'initiation, la durée, le dosage et l'administration des G-CSF

Le patient devrait bénéficier de son G-CSF 24 à 72 heures après l'administration de sa chimiothérapie myélotoxique. S'il bénéficie d'un traitement à haut dosage et d'une greffe de cellules souches autologues, le G-CSF peut alors être administré entre 24 et 120 heures après le traitement anticancéreux.

De plus, le traitement par G-CSF doit être poursuivi jusqu'à atteindre un nombre absolu de polynucléaires neutrophiles d'au moins  $2 \text{ à } 3 \times 10^9 / \text{L}$ .

Enfin, chez l'adulte, les doses de G-CSF recommandées sont de  $5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$  et la voie d'administration est la voie sous-cutanée.

Concernant le G-CSF pégylé (Pegfilgrastim), il doit être administré une fois 24 heures après la première cure de chimiothérapie(60).

## II - Anémie en oncologie

### A - Erythroïèse

#### 1) La lignée érythrocytaire

L'érythroïèse est un processus se déroulant dans la moelle osseuse et dont le but est la production d'érythrocytes. Le principal facteur de croissance de l'érythroïèse est l'érythropoïétine (EPO). Il s'agit d'une hormone qui agit au niveau de la moelle osseuse – en particulier sur les BFU-E matures, les CFU-E, les proérythroblastes ainsi que sur les érythroblastes basophiles primaires et secondaires – qui permet d'augmenter le nombre d'hématies circulantes (voir Figure 14 ci-après).

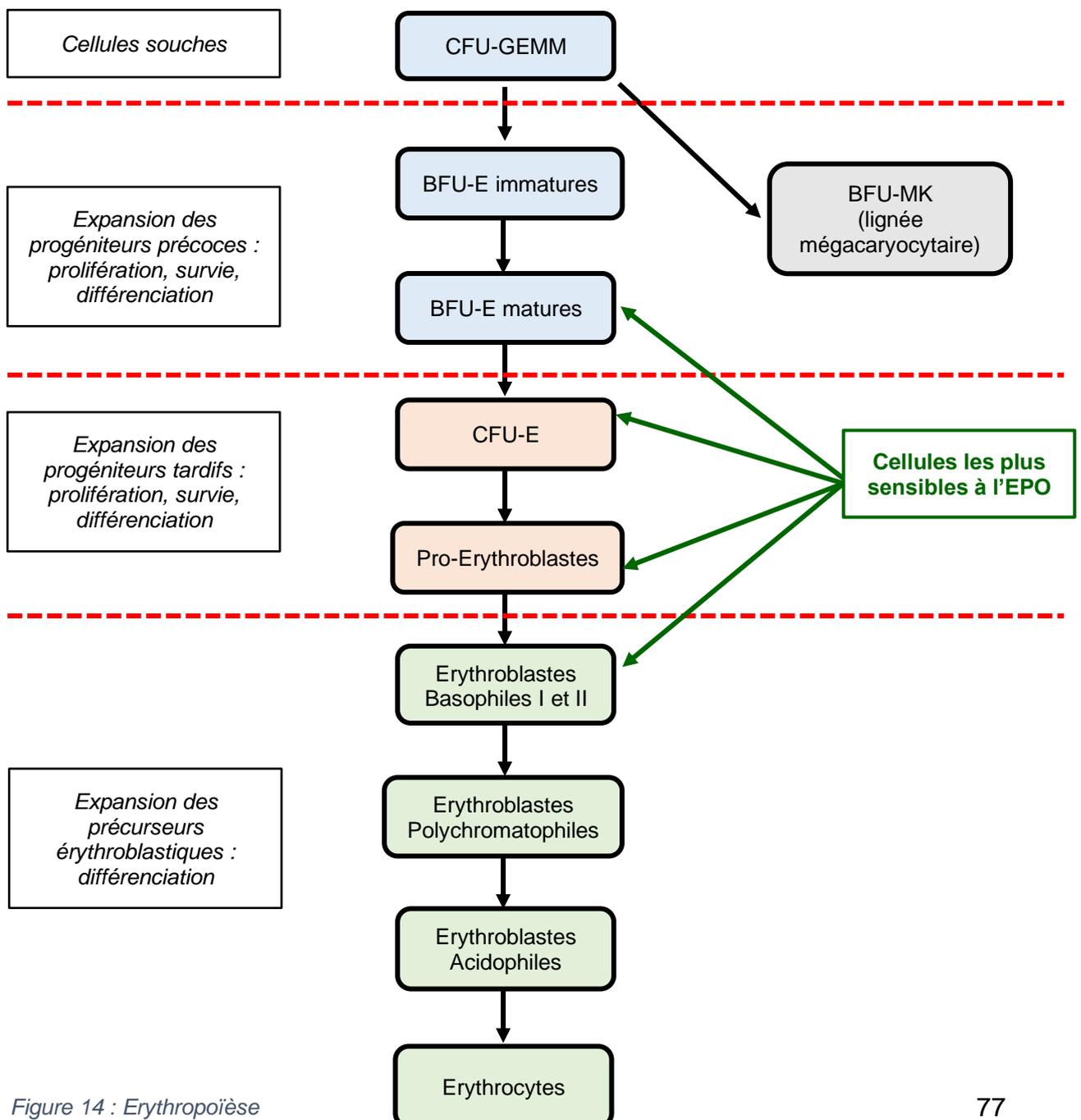


Figure 14 : Erythroïèse

## 2) Physiologie de l'EPO

L'érythropoïétine est le principal facteur de régulation de l'érythropoïèse. C'est une hormone qui est produite majoritairement par les reins, plus précisément par les cellules péritubulaires interstitielles, qui correspondent à des fibroblastes du cortex rénal. Cette hormone peut également être produite au niveau hépatique, mais de façon minoritaire (environ 10% du total).

Comme vu précédemment, les cibles de l'EPO sont principalement les BFU-E matures, les CFU-E, les proérythroblastes ainsi que les érythroblastes basophiles primaires et secondaires.

## 3) Régulation de l'érythropoïèse

À l'état normal, les progéniteurs les plus sensibles à l'érythropoïétine sont les érythroblastes. Cela s'explique par leur richesse en récepteur de l'EPO (EPO-R). Dans ces conditions physiologiques normales, les érythroblastes prolifèrent et se différencient.

La production d'EPO au niveau rénal est stimulée par une anémie ou une hypoxie rénale. Dans ces conditions, les taux d'érythropoïétine circulante peuvent être multipliés par 1000. Cela permet d'améliorer l'oxygénation des tissus par accroissement du taux sanguin d'érythrocytes.

Afin de réguler correctement le taux d'hématies, il existe un rétrocontrôle négatif qui permet de ralentir et de contrôler le nombre de globules rouges. Ce sont les érythroblastes polychromatophiles et acidophiles, par expression de Fas-Ligand (Fas-L) – dont le rôle est d'induire un signal de mort cellulaire – qui permettent le rétrocontrôle négatif par action sur les proérythroblastes ainsi que sur les érythroblastes basophiles, qui expriment eux le récepteur Fas (Fas-R). En effet, l'interaction entre Fas-L et Fas-R induit l'apoptose des cellules porteuses de Fas-R (proérythroblastes et érythroblastes basophiles)(48,61).

## B - Généralités

### 1) Définition et grades

L'anémie correspond à une diminution du nombre d'érythrocytes dans le sang, ce qui conduit à une baisse de la concentration en hémoglobine, protéine située à l'intérieur des hématies et dont le rôle est de transporter l'oxygène vers les différents tissus de l'organisme.

Chez l'homme, le taux d'hémoglobine doit être compris entre 130 et 170 g/L (ou entre 13 et 17 g/dL), tandis que chez la femme, la norme doit être comprise entre 120 et 160 g/L (ou entre 12 et 16 g/dL).

On parlera donc d'anémie lorsque le taux d'hémoglobine sera inférieur à 13 g/dL chez l'homme, et inférieur à 12 g/dL chez la femme(62).

Enfin, l'OMS a défini différents grades de l'anémie qui correspondent donc à plusieurs niveaux de gravité, en fonction du taux d'hémoglobine. Ces différents paliers sont présentés dans le Tableau 7 :

	<b>Grade 0 Aucune</b>	<b>Grade 1 Légère</b>	<b>Grade 2 Modérée</b>	<b>Grade 3 Sévère</b>	<b>Grade 4 Urgence vitale</b>
<b>Taux d'hémoglobine en g/dL</b>	> 11	9,5 – 10,5	8 – 9,4	6,5 – 7,9	< 6,5

Tableau 7 : Les différents grades de l'anémie d'après l'OMS

### 2) Symptômes

Le symptôme principal de l'anémie ressentie par les patients est la fatigue. Cependant, en raison de la mauvaise oxygénation des tissus de l'ensemble de l'organisme, il existe de multiples manifestations :

- une pâleur ainsi qu'une froideur de la peau en raison d'un défaut de perfusion cutanée, ainsi qu'une pâleur des lèvres et des ongles, et des frissons ;
- une perturbation de l'humeur accompagnée d'une détérioration des fonctions cognitives (difficultés de concentration et / ou difficultés à se souvenir) ;

- une tachycardie, un essoufflement au repos et à l'effort, voire une décompensation cardiaque ;
- une diminution de la perfusion rénale avec une possible survenue d'œdèmes ;
- une perturbation du transit intestinal (diarrhée et / ou constipation) ;
- des troubles menstruels, une impuissance ainsi qu'une baisse de libido ;
- l'apparition d'une immunodépression.

Ces symptômes sont classés en fonction des différents grades de l'anémie (voir Tableau 8 ci-dessous).

Anémie légère 9,5 – 10,5 g/dL	Anémie modérée 8 – 9,4 g/dL	Anémie sévère 6,5 – 7,9 g/dL
Fatigue	Fatigue ++	Epuisement, étourdissements, vertiges
Baisse de la perfusion tissulaire	Difficulté de concentration	Humeur dépressive
Tachycardie	Tachycardie, palpitations	Perturbation du sommeil
Baisse de la libido	Dyspnée d'effort	Altération des fonctions cognitives
Vasodilatation périphérique	Pâleur, froideur	Dyspnée de repos
		Décompensation cardiaque
		Oligurie, œdèmes

Tableau 8 : Symptômes de l'anémie en fonction de sa sévérité(63)

### 3) Epidémiologie : quelques chiffres

Chez les patients atteints de cancer, l'anémie est très fréquemment retrouvée, que ça soit lors de la découverte de la maladie ou après le début d'une chimiothérapie. En effet, l'anémie survient chez plus de 40% des patients cancéreux, et l'incidence peut encore s'accroître et atteindre 90% chez les patients traités par anticancéreux.

L'étude ECAS (*European Cancer Anaemia Survey*), portant sur plus de 15 000 patients atteints de cancer, suivis pendant 6 mois et issus de 24 pays différents, a évalué la proportion des anémies dans le cancer à 66% au cours du développement de tumeurs solides et à 72% au cours de l'évolution des hémopathies malignes.

Par ailleurs, les anémies – définies par une concentration en hémoglobine inférieure à 12 g/dL – sont plus fréquentes chez les patients bénéficiant d’une chimiothérapie (51%) ou d’une chimiothérapie associée à une radiothérapie (44%) que ceux traités uniquement par radiothérapie (29%) ou ceux qui ne sont pas traités (32%).

Malheureusement, l’anémie contribue à la détérioration de la qualité de vie des patients, en participant à la fatigue induite par la maladie. De plus, l’anémie est considérée comme un facteur pronostique défavorable(64,65).

#### 4) Etiologies

##### a) Une complication multifactorielle

Différentes causes peuvent être à l’origine d’une anémie dans le cadre d’un cancer. La maladie en elle-même peut provoquer une baisse des érythrocytes, tout comme une perte de sang, la présence d’une tumeur se développant dans la moelle osseuse, un traitement par chimiothérapie, une irradiation suite aux traitements ou encore un déficit en fer ou en vitamines (en particulier la vitamine B12)(62).

Le Tableau 9 résume les différents mécanismes responsables de l’anémie :

<b><i>Etiologie</i></b>	<b><i>Mécanisme principal</i></b>	<b><i>Origine</i></b>
Inflammation	Sécrétion de cytokines par le système immunitaire (TNF, INF $\gamma$ , IL-6)	Centrale
Toxicité hématologique du traitement	Chimiothérapies Radiothérapie (impliquant des zones où a lieu l’hématopoïèse : bassin, vertèbres...)	Centrale
Carence martiale	Hémorragies occultes (digestives, gynécologiques)	Centrale
Envahissement médullaire	Métastases (cancers du sein, de la prostate) Hémopathies malignes	Centrale
Carences vitaminiques	Dénutrition (folates) Chirurgie (estomac et vitamine B12) Autoanticorps (Biermer et vitamine B12)	Centrale
Hémolyse	Autoanticorps Microangiopathies (induite par agents de chimiothérapie)	Périphérique

Tableau 9 : Tableau représentant les principales étiologies ainsi que les principaux mécanismes de l’anémie en oncologie(64)

b) Chimiothérapies à risque d'anémie : quelques exemples

Le Tableau 10 ci-dessous présente quelques exemples de protocoles de chimiothérapies à risque de provoquer une anémie :

<b>Cancer</b>	<b>Agents anticancéreux</b>	<b>Grades 1 et 2</b>	<b>Grades 3 et 4</b>
<b>Poumon non à petites cellules</b>	Docétaxel	73-85%	2-10%
	Paclitaxel + Carboplatine	10-59%	5-34%
<b>Poumon à petites cellules</b>	Topotécan	NR	32%
	Cisplatine + Etoposide	59%	16-55%
	Etoposide – Ifosfomide – Cisplatine	NR	52%
<b>Sein</b>	Paclitaxel	93%	7%
	Vinorelbine	67-71%	5-14%
	Paclitaxel + Daunorubicine	78-84%	8-11%
<b>Ovaire</b>	Cisplatine + Cyclophosphamide	43%	9%
<b>Tête et cou</b>	Cisplatine	NR	11%
	5-FU	NR	11%
	5-FU + Carboplatine	42%	14%
<b>Colorectal</b>	5-FU	50-54%	5-8%
	Irinotécan	60%	8%

Tableau 10 : Incidence de l'anémie en fonction de la chimiothérapie utilisée dans certains types de cancers(66)

c) Facteurs de risque

Plusieurs facteurs peuvent être responsables d'une anémie. Ces facteurs sont les suivants :

- troubles de la nutrition : un déficit d'apport en vitamine B12 (ou acide folique), précurseur de l'hémoglobine, ou un déficit d'apport en fer peut être responsable de la survenue d'une anémie. C'est notamment le cas chez les personnes âgées qui se nourrissent de manière insuffisante et chez qui cela conduit à des carences ;

- les enfants : au cours de leur croissance, ils nécessitent des besoins élevés en fer ;
- la présence d'un ou de plusieurs ulcères gastriques provoquant des pertes sanguines ;
- la gastrite, pouvant conduire à une malabsorption de la vitamine B12 ;
- la présence d'une thalassémie, pathologie génétique induisant un défaut dans la synthèse de l'hémoglobine ;
- la drépanocytose, maladie héréditaire qui détériore la synthèse de l'hémoglobine ;
- personnes atteintes de lymphome ;
- les femmes ayant des menstruations intenses ou prolongées ;
- les femmes enceintes ou allaitantes, qui ont un besoin en fer accru ;
- les personnes atteintes d'un cancer sous chimiothérapie ;
- les personnes sous anticoagulants(67) ;

### 5) Conduite à tenir

Au cours d'une anémie, la fatigue et la faiblesse sont les deux symptômes majeurs ressentis par les patients qui en sont atteints. Il sera donc indispensable de conseiller à ces patients :

- de se reposer le plus possible et de restreindre les activités prolongées et épuisantes afin d'économiser de l'énergie ;
- de réaliser de courtes siestes au cours de la journée, ainsi que prendre des périodes de pause au moment d'activités fatigantes, dans le but d'atténuer leur état de fatigue ;
- de se faire aider par les membres de leur famille au cours des activités quotidiennes s'ils se sentent trop fatigués ;
- de classer les activités par priorité et par fatigabilité ;

D'autres conseils pourront être prodigués, comme :

- avoir une alimentation équilibrée et riche en fer en privilégiant les viandes rouges cuites, le foie et les légumes verts ;

- en cas de vertiges, se déplacer lentement et éviter les changements de position trop brutaux ;
- enfin, éviter de se blesser car tout saignement pourrait aggraver l'anémie(62).

## C - Recommandations et place des EPO dans la prise en charge des anémies

Comme vu précédemment, l'anémie est fréquemment retrouvée chez les patients atteints de cancer, qu'elle soit causée par la maladie elle-même ou qu'elle soit chimio-induite. Pour cette raison, l'EORTC (*European Organisation for Research and Treatment of Cancer*) a émis un ensemble de recommandations afin d'assurer une prise en charge optimale de l'anémie. Celles-ci sont listées ci-dessous :

1. Les causes de l'anémie, autres que le cancer et le traitement anticancéreux, doivent être évaluées et, les carences en fer, les saignements, les déficits nutritionnels ainsi que toute hémolyse doivent être traités avant d'initier un traitement par érythropoïétine.
2. Chez les patients cancéreux recevant un traitement par chimiothérapie et / ou par radiothérapie, un traitement par érythropoïétine recombinante doit être débuté à un taux d'hémoglobine compris entre 9 et 11 g/dL, en prenant en compte les symptômes de l'anémie.
3. Chez les patients cancéreux souffrant d'anémie et ne recevant ni chimiothérapie, ni radiothérapie, un traitement par une érythropoïétine recombinante doit être initié si le taux d'hémoglobine est compris entre 9 et 11 g/dL, en tenant compte des symptômes de l'anémie.
4. Les patients pour qui le taux d'hémoglobine est inférieur à 9 g/dL doivent bénéficier d'une évaluation pour leur besoin en transfusions, en association à un traitement par EPO.
5. Les érythropoïétines recombinantes peuvent être envisagées chez les patients atteints d'anémie asymptomatique présentant un taux d'hémoglobine  $\leq 11,9$

g/dL, dans le but de prévenir toute aggravation et en prenant en compte les facteurs individuels comme le type et l'intensité de la chimiothérapie, le taux d'hémoglobine de départ...

6. L'utilisation d'érythropoïétines recombinantes n'est pas recommandée pour prévenir l'anémie chez les patients suivant une chimiothérapie et / ou une radiothérapie et présentant un taux d'hémoglobine normal en début de traitement.
7. Il n'y a pas de preuve mettant en évidence une amélioration de la réponse aux EPO lorsqu'on supplémente les patients en fer par voie orale. En revanche, une augmentation de la réponse aux EPO a été mise en évidence lors d'une supplémentation en fer par voie intraveineuse.
8. Les personnes âgées disposent des mêmes bénéfices d'un traitement par une érythropoïétine recombinante que les patients jeunes.
9. La concentration cible en hémoglobine doit être comprise entre 12 et 13 g/dL.
10. Les deux objectifs majeurs des EPO sont l'amélioration de la qualité de vie des patients ainsi que la prévention des transfusions.
11. L'utilisation des érythropoïétines dans le but d'améliorer la survie ou la réponse au traitement n'est pas recommandée car il n'existe pas de preuves pour l'étayer.
12. Dans des limites raisonnables de poids corporel, il faut utiliser les EPO à dose fixe.
13. Il est recommandé de choisir la posologie des érythropoïétines en fonction du logigramme représenté dans la figure n°15. En revanche, la décision d'augmenter les doses chez des patients ne répondant pas au traitement après

4 à 8 semaines ne peut pas faire l'objet d'une recommandation générale et doit être examinée au cas par cas.

14. Il est nécessaire de poursuivre le traitement aussi longtemps que le taux d'hémoglobine reste  $\leq 12-13$  g/dL et que l'amélioration des symptômes persiste. Chez les patients atteignant la concentration cible d'hémoglobine, il convient de rechercher, au cas par cas et par paliers successifs, la posologie d'entretien efficace la plus faible possible.
15. Bien que l'injection hebdomadaire d'érythropoïétine alfa à la dose de 40 000 UI soit d'usage courant, il n'existe que peu de preuves pour soutenir ce schéma posologique. L'utilisation d'érythropoïétine bêta (30 000 UI) a quant à elle fait la preuve de son efficacité chez les patients atteints d'une affection hématologique maligne non myéloïde. Enfin, l'administration hebdomadaire de darbépoïétine alfa – à un dosage de 2,25  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) peut être recommandée. Cependant, il n'existe que des preuves limitées permettant d'appuyer l'administration de darbépoïétine alfa toutes les deux, trois ou quatre semaines.
16. L'administration, à des posologies initiales plus élevées, des érythropoïétines recombinantes ne peut être recommandée actuellement comme une approche de référence pour l'érythropoïétine alfa, l'érythropoïétine bêta et la darbépoïétine alfa.
17. Il n'existe aucun facteur prédictif de la réponse aux EPO applicable à la pratique clinique quotidienne : un taux faible d'érythropoïétine sérique (en particulier au cours des affections hématologiques malignes) et le seul facteur prédictif avéré qui ait une certaine importance. Sa valeur doit être interprétée selon la gravité de l'anémie au moment du dosage. Des études sont nécessaires pour connaître la valeur prédictive de l'hepcidine, la CRP (protéine C réactive) ainsi que d'autres facteurs.

18. Chez les patients bénéficiant d'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques, les effets des EPO recombinantes ne sont pas encore prouvés de façon convaincante et ils ne peuvent donc pas être recommandés.
19. Chez les patients ayant reçu une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, l'impact clinique des EPO recombinantes est limité et ils ne peuvent être recommandés sans effectuer une évaluation.
20. La crainte d'une érythroblastopénie ne doit pas conduire à priver de traitement par une protéine érythropoïétique les patients atteints de cancer.
21. Lorsque l'on utilise une protéine érythropoïétique pour traiter l'anémie chez les patients atteints de cancer, l'analyse combinée de toutes les données des études montre que le risque d'événements thrombo-emboliques est multiplié par 1,6(68).

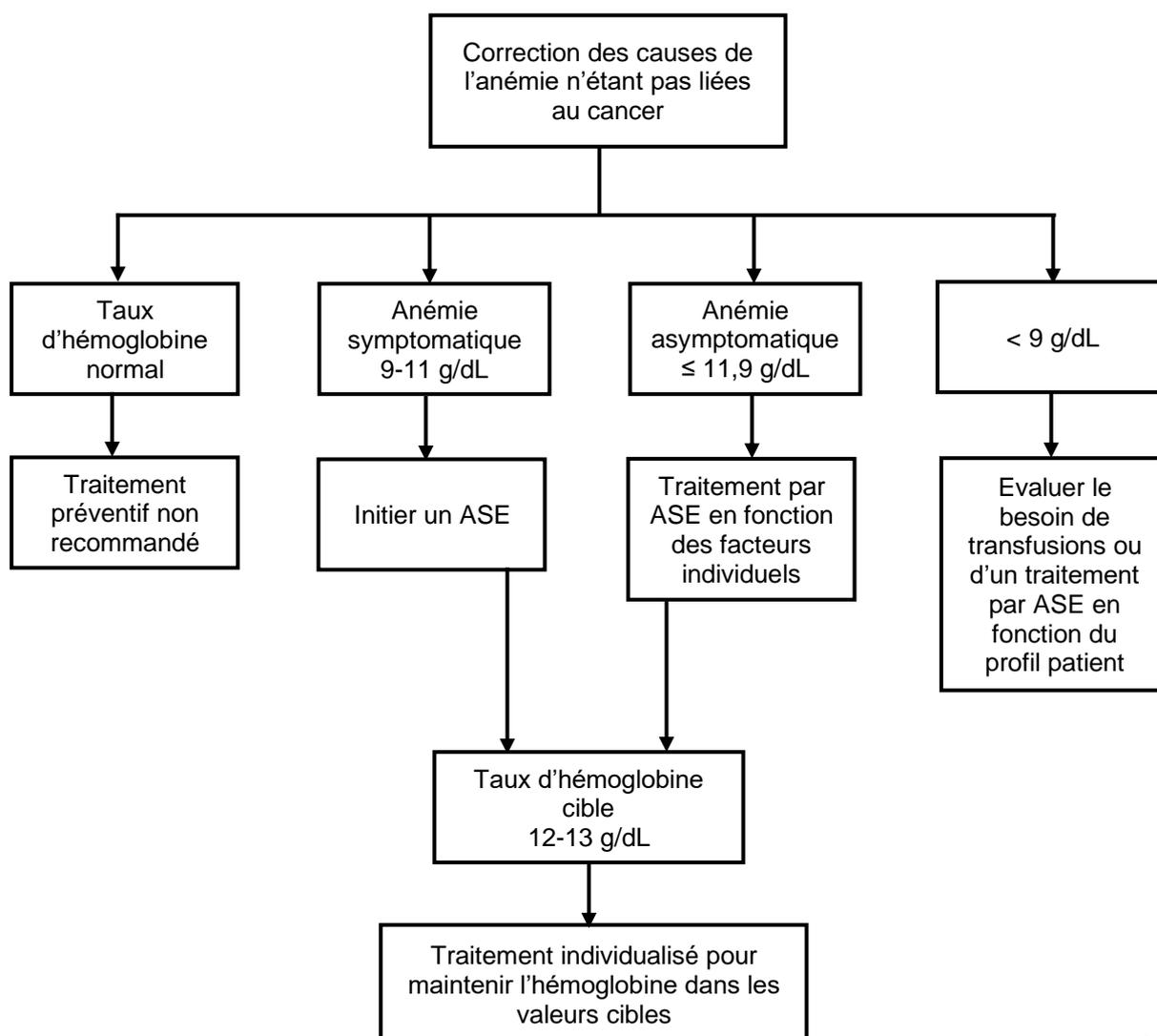


Figure 15 : Arbre décisionnel concernant l'utilisation d'un ASE en fonction du taux d'hémoglobine chez les patients cancéreux



## **Partie III : Optimisation des dépenses de santé liées aux PHMEV (Prescriptions Hospitalières Médicamenteuses Effectuées en Ville)**

---

Avant de débiter, nous tenons à préciser que l'étude des coûts prend en compte leur réévaluation datant du 30 Septembre 2020.

### **I - PRESCRIPTIONS HOSPITALIERES MEDICAMENTEUSES EFFECTUEES EN VILLE**

#### **A - Définition**

Les PHEV ou Prescriptions Hospitalières Exécutées en Ville correspondent à des prescriptions réalisées par des praticiens hospitaliers. Elles peuvent être rédigées en sortie d'hospitalisation, pour des séjours en ambulatoire ou non, lors d'une consultation externe ou au cours d'un passage aux urgences.

Celles-ci correspondent à des prescriptions de médicaments, d'actes d'auxiliaires médicaux, de biologie, de dispositifs médicaux et de transports de malades.

Dans le cadre des PHEV, la délivrance des médicaments ou la réalisation des actes prescrits ont lieu en ville et non pas à l'hôpital.

Lorsque l'on s'intéresse uniquement au suivi des médicaments, on parle alors de Prescriptions Hospitalières Médicamenteuses Exécutées en Ville ou PHMEV.

#### **B - Contexte**

##### **1) En fonction du type de prescription et du type de prescripteur**

En 2016, les PHEV représentaient environ un quart (24%) de l'ensemble des prescriptions effectuées en ville, correspondant à un montant de 11,7 milliards d'euros remboursés.

Par ailleurs, entre 2004 et 2016, les prescriptions hospitalières de médicaments délivrés en ville (PHMEV) ont augmenté de 8% en moyenne par an.

En fonction de la nature de la prescription, la proportion des prescriptions hospitalières dans l'ensemble des prescriptions exécutées en ville est différente.

Parmi les prescriptions hospitalières effectuées en ville, trois postes de dépenses se démarquent : le transport de malades, (dont 51% des montants remboursés relèvent de prescriptions hospitalières), la prescription de dispositifs médicaux (30%), ainsi que les médicaments d'officine (30%) (voir Figure 16).

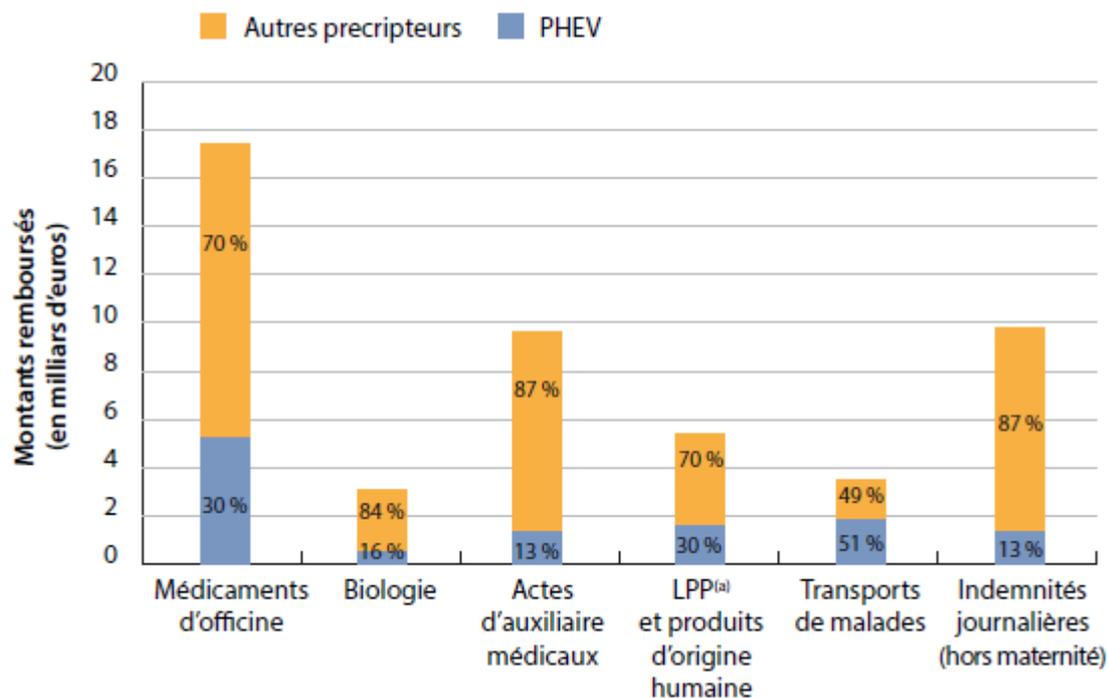


Figure 16 : Prescriptions effectuées en ville : pour chaque type de prescription, répartition des montants remboursés selon le type de prescripteur, en 2016(69)

De plus, 45% des montants remboursés de PHEV correspondent à des médicaments délivrés dans les officines. En comparaison, cette part s'élève à 33% pour les autres prescripteurs (libéraux, salariés de centres de santé ou d'établissement de soins privés...), ce que l'on retrouve dans la Figure 17 ci-dessous.

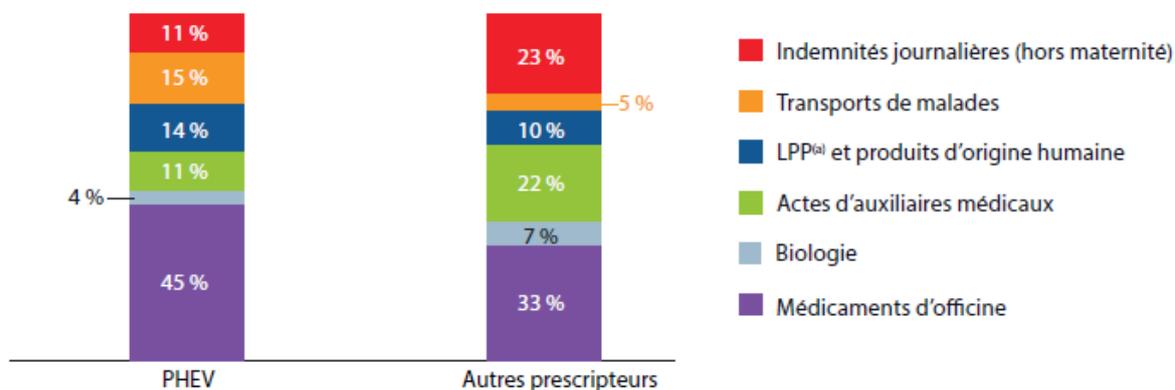


Figure 17 : Prescriptions exécutées en ville : pour chaque type de prescripteur, répartition des montants remboursés selon la nature de la prescription, en 2016(69)

En 2016, les PHMEV ont représenté 5,2 milliards d'euros remboursés pour les seuls médicaments d'officine (ce montant comprenant les honoraires de dispensation pour chaque boîte de médicaments remboursables) (voir Tableau 11 ci-après).

	PHEV (en milliards d'euros)	Autres prescripteurs (en milliards d'euros)
Médicaments d'officine	5,244	12,218
Biologie	0,502	2,609
Actes d'auxiliaires médicaux	1,257	8,261
LPP <sup>(a)</sup> et produits d'origine humaine	1,619	3,756
Transports de malades	1,793	1,736
Indemnités journalières (hors maternité)	1,326	8,541

Tableau 11 : Prescriptions exécutées en ville : pour chaque type de prescription, répartition des montants remboursés selon le type de prescripteur, en 2016(69)

## 2) En fonction du type d'établissement

En 2016, plus de la moitié des PHMEV étaient à l'origine des centres hospitaliers régionaux (voir Figure 19 ci-dessous) :

- 38% étaient le fait des centres hospitaliers ;
- 30 % provenaient des autres CHR ;
- 22% des PHMEV provenaient des AP (Assistance Publique – Hôpitaux de Paris et de Marseille) et des HCL (Hospices civils de Lyon) ;
- les centres de lutte contre le cancer représentaient quant à eux 3% des PHMEV.

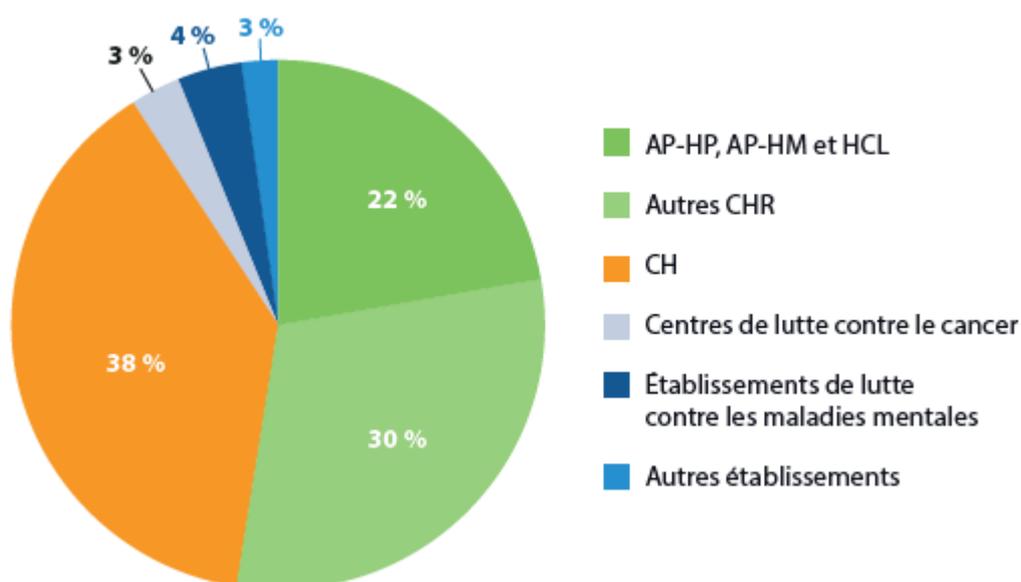


Figure 18 : Prescriptions hospitalières de médicaments délivrés en ville : répartition des montants remboursés selon le type d'établissement prescripteur, en 2016(69)

Les médicaments prescrits dans les établissements de santé sont spécifiques. Cela permet d'expliquer que les PHMEV ont actuellement une croissance plus dynamique que celle des prescriptions de médicaments réalisées en ville. Effectivement, les médicaments inclus dans ces prescriptions sont associés à des pathologies graves et / ou lourdes (cancers, sclérose en plaques, polyarthrite rhumatoïde, hépatites...) dont les traitements sont coûteux et font l'objet d'innovations thérapeutiques importantes. Par ailleurs, on constate que, entre 2012 et 2016, les taux d'évolution des montants remboursés ont augmenté pour tous les types d'établissements, sauf pour les établissements de lutte contre les maladies mentales (voir Figure 19 ci-dessous).

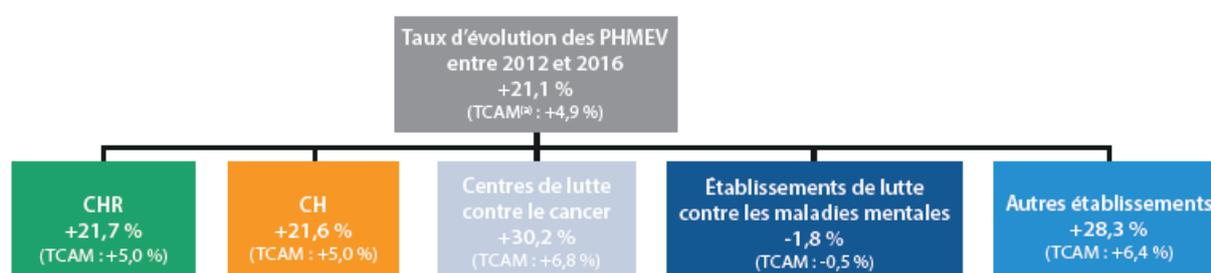


Figure 19 : Prescriptions hospitalières de médicaments délivrés en ville : décomposition du taux d'évolution des montants remboursés entre 2012 et 2016, par type d'établissement prescripteur(69)

À titre d'exemple, les PHMEV des centres hospitaliers ont augmenté de 21,6% entre 2012 et 2016, ce qui représente un taux de croissance annuel de 5%.

Concernant les centres de lutte contre le cancer, les PHMEV ont elles augmenté de 30,2% entre 2012 et 2016, ce qui correspond à un taux de croissance annuel de 7,5%(69).

## C - Obligations des établissements de santé

En termes d'obligations, les établissements de santé sont soumis au contrat d'amélioration de la qualité et de l'efficacité des soins (CAQES). Ce contrat correspond à un accord tripartite entre l'agence régionale de santé (ARS), l'organisme local d'assurance maladie, et l'établissement de santé en question. Il comporte un volet obligatoire qui est relatif au bon usage des médicaments, des produits et prestations, ainsi qu'un ou plusieurs volets additionnels.

L'objectif du contrat est de définir les engagements de l'établissement de santé et des professionnels qui y exercent dans un but d'amélioration de la qualité, la sécurité et la

pertinence des soins et des prescriptions, mais également dans un but de maîtrise des dépenses.

Chacun des volets de ce contrat fait l'objet d'une évaluation annuelle par les différentes parties, cette évaluation pouvant mener à l'application de sanctions financières si les objectifs n'ont pas été atteints.

L'article 10-3 du contrat d'amélioration de la qualité et de l'efficacité des soins stipule que « *l'établissement s'engage à mettre en place des actions visant à :*

- *promouvoir la prescription de médicaments dans le répertoire générique ;*
- *promouvoir la prescription de médicaments biosimilaires dans les classes autant que possible ;*
- *mettre en œuvre les moyens nécessaires à la maîtrise de l'évolution de la part des dépenses de médicaments génériques et biosimilaires »* (voir Figure 20).

Par ailleurs, l'article 10-4 de ce contrat indique que « *l'établissement doit mettre en œuvre l'ensemble des actions d'amélioration de la qualité des pratiques hospitalières en termes de prescription et d'organisation de ces prescriptions nécessaires pour assurer le respect du taux d'évolution des dépenses des prescriptions effectuées en établissements de santé de médicament et de la liste des produits et prestation remboursées sur l'enveloppe de soins de ville »*(70).

Ces articles permettent de mettre en évidence que les établissements de santé ont pour obligation de promouvoir au maximum les médicaments biosimilaires, et qu'ils ont également pour obligation de contrôler et de limiter les dépenses liées aux prescriptions hospitalières médicamenteuses effectuées en ville.

Enfin, il est également important de préciser que chacune de ces obligations dispose d'un indicateur permettant leur évaluation.

Art. 10-3: Engagements relatifs aux prescriptions de médicaments dans le répertoire générique et biosimilaires	
Obligations	Indicateurs
Promouvoir la prescription de médicaments dans le répertoire générique	Taux de prescription dans le répertoire des génériques pour les PHEV : nombre de boîtes-(en excluant le paracétamol du calcul) dans le répertoire des génériques en PHEV / nombre total de boîtes prescrites en PHEV
Promouvoir la prescription de médicaments biosimilaires dans les classes autant que possible	- Taux de prescription des biosimilaires : Nombre d'UCD de médicaments biosimilaires prescrites par les praticiens de l'établissement / Nombre d'UCD prescrites de médicaments biologiques appartenant à la liste de référence des groupes biologiques similaires, pour les prescriptions intra hospitalières Ce taux est calculé séparément pour les médicaments des classes suivantes : EPO, anti TNF, insuline glargine, G-CSF  - Taux de prescription des biosimilaires : Nombre de boîtes de médicaments biosimilaires prescrites par les praticiens de l'établissement / Nombre de boîtes prescrites de médicaments biologiques appartenant à la liste de référence des groupes biologiques similaires, pour les PHEV Ce taux est calculé séparément pour les médicaments des classes suivantes : EPO, anti TNF, insuline glargine, G-CSF
Part d'achat de génériques et bio similaires	Part d'achat de génériques et biosimilaires :  - Nombre d'UCD délivrées appartenant au répertoire des génériques / nombre d'UCD totales délivrées aux services de l'établissement de santé  - Nombre d'UCD délivrées de médicaments biosimilaires / nombre d'UCD de médicaments biologiques appartenant à la liste de référence des groupes biologiques similaires délivrées aux services de l'établissement de santé

Figure 20 : Article 10-3 relatif aux engagements des établissements de santé vis-à-vis génériques et des biosimilaires(71)

## II - Biosimilaires des G-CSF et économies de santé

### A - Marché des G-CSF en oncologie

Actuellement en France, trois molécules possèdent une Autorisation de Mise sur le Marché en oncologie. On distingue le Lenograstim et le Filgrastim – nécessitant une injection quotidienne – du Pegfilgrastim, pour lequel une injection unique est suffisante (voir Tableau 12 ci-après).

Date d'AMM	Nom commercial	DCI	Laboratoire	Injection	Statut
Décembre 1996	<b>Granocyte</b> <sup>®</sup>	Lenograstim	CHUGAI	Quotidienne	Princeps
Mars 2002	<b>Neupogen</b> <sup>®</sup>	Filgrastim	AMGEN	Quotidienne	Princeps
Septembre 2008	<b>Tevagrastim</b> <sup>®</sup>	Filgrastim	TEVA	Quotidienne	Biosimilaire
Février 2009	<b>Zarzio</b> <sup>®</sup>	Filgrastim	SANDOZ	Quotidienne	Biosimilaire
Juin 2010	<b>Nivestim</b> <sup>®</sup>	Filgrastim	HOSPIRA	Quotidienne	Biosimilaire
Septembre 2014	<b>Accofil</b> <sup>®</sup>	Filgrastim	ACCORD	Quotidienne	Biosimilaire
Août 2002	<b>Neulasta</b> <sup>®</sup>	Pegfilgrastim	AMGEN	Unique	Princeps
Septembre 2018	<b>Pelgraz</b> <sup>®</sup>	Pegfilgrastim	ACCORD	Unique	Biosimilaire
Novembre 2018	<b>Fulphila</b> <sup>®</sup>	Pegfilgrastim	MYLAN	Unique	Biosimilaire
Novembre 2018	<b>Pelmeg</b> <sup>®</sup>	Pegfilgrastim	MUNDIPHARMA	Unique	Biosimilaire
Novembre 2018	<b>Ziextenzo</b> <sup>®</sup>	Pegfilgrastim	SANDOZ	Unique	Biosimilaire
Décembre 2019	<b>Cegfila</b> <sup>®</sup>	Pegfilgrastim	BIOGARAN	Unique	Biosimilaire

Tableau 12 : G-CSF disponibles en France

## 1) G-CSF « quotidiens »

### a) Lenograstim

Le Lenograstim (rHu-G-CSF) est une protéine glycosylée comprenant 174 acides aminés. Il s'agit d'une cytokine qui a pour but de stimuler les progéniteurs des polynucléaires neutrophiles. Cela provoque une augmentation du nombre de ces polynucléaires neutrophiles dans le sang périphérique dans les 24 heures suivant son administration.

Disponible en ville depuis Septembre 2004, le **Granocyte**<sup>®</sup> est le seul médicament biologique contenant pour principe actif le Lenograstim(72). Il a été commercialisé par le laboratoire Chugai et est produit par la technique de l'ADN recombinant dans des cellules d'ovaire de hamster chinois.

En oncologie, deux dosages peuvent être utilisés : le 13 MUI/ml et le 34 MUI/ml. Le Granocyte<sup>®</sup> est indiqué dans « la réduction de la durée des neutropénies sévères et des complications associées chez les patients au cours des chimiothérapies établies, connues pour être associées à une incidence significative de neutropénies fébriles ».

Après chimiothérapie cytotoxique, la posologie recommandée est de 150 µg/m<sup>2</sup>/jour, et le traitement peut avoir une durée maximale de 28 jours. L'administration doit être réalisée par voie sous-cutanée à l'aide d'une seringue préremplie(73,74).

#### b) Filgrastim : princeps

Le filgrastim (r-metHuG-CSF) appartient également au groupe des cytokines. C'est un facteur de croissance leucocytaire qui entraîne une augmentation du nombre des polynucléaires neutrophiles circulants. Il s'agit d'une protéine non glycosylée de 175 acides aminés, comportant une méthionine supplémentaire fixée sur l'extrémité N-terminale.

Le chef de file du Filgrastim est le **Neupogen**<sup>®</sup>, du laboratoire Amgen. Il est lui aussi produit par la technique de l'ADN recombinant, mais dans *Escherichia coli*. Disponible dans les officines depuis Juin 2006, il existe en deux dosages : le 30 MUI et le 48 MUI en seringue préremplie de 0,5 ml(75). En oncologie, il est indiqué dans « la réduction de la durée des neutropénies et de l'incidence des neutropénies fébriles chez les patients traités par une chimiothérapie cytotoxique pour une pathologie maligne (à l'exception des leucémies myéloïdes chroniques et des syndromes myélodysplasiques), et dans la réduction de la durée des neutropénies chez les patients recevant une thérapie myélosuppressive suivie de greffe de moelle et présentant un risque accru de neutropénie sévère prolongée ».

La posologie recommandée est de 0,5 MU/kg/jour (soit 5µg/kg/jour) après une chimiothérapie cytotoxique. Lorsque le patient bénéficie d'une chimiothérapie pour une tumeur solide, un lymphome ou une leucémie lymphoïde, la durée de traitement maximale recommandée est de 14 jours. En revanche, à la suite d'un traitement d'induction ou de consolidation pour une leucémie aiguë myéloïde, la durée du traitement peut s'étendre jusqu'à 38 jours. Cela dépend de plusieurs facteurs, comme la dose, le schéma et le type de traitement anticancéreux utilisé. Le Neupogen<sup>®</sup> se présente en ville sous forme de seringues préremplies et doit être administré par voie sous-cutanée(76,77).

c) Filgrastim : biosimilaires

Depuis le passage du brevet du Neupogen® dans le domaine public en Août 2006 – il disposait par ailleurs d'un certificat de protection jusqu'au 15 Juillet 2008 – plusieurs biosimilaires ont été développés(78). En effet, quatre biosimilaires du Neupogen® sont désormais disponibles en France, ils peuvent eux aussi être utilisés en oncologie.

Développé par le laboratoire Teva, le **Tevagrastim**® est le premier biosimilaire du Neupogen® à être commercialisé. Il a obtenu sa première autorisation de mise sur le marché le 15 Septembre 2008.

En oncologie, il possède la même indication que le Neupogen®. Il est également disponible en seringues préremplies de 30 ou de 48 MUI/ml. Son administration se fait par voie sous-cutanée, à une posologie de 0,5 MU/kg/jour(79).

Par la suite, le **Zarzio**® obtient sa première autorisation de mise sur le marché. Il a été développé par le laboratoire Sandoz. Il possède la même indication que Neupogen® en oncologie, et est également disponible en seringues préremplies de 30 ou de 48 MUI/ml, il est administrable par voie sous-cutanée, la posologie recommandée est de 0,5 MU/kg/jour(80).

Le 8 Juin 2010, le laboratoire Hospira obtient une AMM pour son biosimilaire du Neupogen®, le **Nivestim**®. Il est disponible en seringues préremplies de 30 ou de 48 MUI/ml, mais également de 12 MUI/ml, facilitant les administrations pédiatriques. Les injections sont réalisées par voie sous-cutanée. Son indication en oncologie est identique à celle du Neupogen®, et la posologie recommandée est de 0,5 MU/kg/jour(81).

Enfin, le laboratoire Accord a obtenu une AMM pour l'**Accofil**®, son biosimilaire du Neupogen®, le 18 Septembre 2014. Accofil® est disponible en seringues préremplies de 30 ou 48 MUI/ml, et la posologie recommandée est de 0,5 MU/kg/jour. Il possède la même indication que le Neupogen® en oncologie, et la voie d'administration est la voie sous-cutanée(82).

Chacun de ces biosimilaires – comme le Neupogen® – a été produit par la technique de l'ADN recombinant dans *Escherichia coli*.

## 2) G-CSF en injection unique : Pegfilgrastim

Le Pegfilgrastim appartient à la classe des immunostimulants, c'est un facteur de stimulation des colonies. Il s'agit du G-CSF humain recombinant (filgrastim), qui a été conjugué à une molécule de polyéthylène glycol (PEG), qui permet d'obtenir une forme à durée prolongée de filgrastim, permettant ainsi une injection unique.

Le chef de file du Pegfilgrastim en France est le **Neulasta**<sup>®</sup>. Il a été développé par le laboratoire Amgen. Il est produit par la technique de l'ADN recombinant dans *Escherichia coli*, puis il est conjugué au polyéthylène glycol (PEG).

Le Neulasta<sup>®</sup> est disponible en seringues ou en stylos préremplis de 6 mg. Il est indiqué dans « la réduction de la durée des neutropénies et de l'incidence des neutropénies fébriles chez les patients adultes traités par une chimiothérapie pour une pathologie maligne (à l'exception des leucémies myéloïdes chroniques et des syndromes myélodysplasiques) ».

La posologie recommandée est d'une dose de 6 mg pour chaque cycle de chimiothérapie, administrée au moins 24 heures après la chimiothérapie cytotoxique(83).

Depuis peu, plusieurs biosimilaires ont été mis sur le marché, il s'agit :

- du Pelgraz<sup>®</sup> qui a été développé par le laboratoire Accord et a obtenu son AMM le 2 Septembre 2018(84) ;
- du Fulphila<sup>®</sup> qui a été développé par le laboratoire Mylan et a obtenu son AMM en Novembre 2018(85) ;
- du Pelmeg<sup>®</sup> qui a quant à lui été développé par le laboratoire Mundipharma et a obtenu son AMM en Novembre 2018 également(86) ;
- du Ziextenzo<sup>®</sup> qui a été commercialisé par le laboratoire Sandoz, et qui a lui aussi obtenu son AMM en Novembre 2018(87).

Chacun de ces biosimilaires est disponible en seringues préremplies de 6mg. Comme le Neulasta<sup>®</sup>, la posologie recommandée est de 6 mg pour chaque cycle de chimiothérapie moins de 24 heures après celle-ci. De plus, ils sont produits par la même technique que leur médicament biologique de référence et ils possèdent la même indication.

A noter que très récemment, deux nouveaux biosimilaires du Neulasta® ont été mis sur le marché, il s'agit du Grasustek® et du Cegfila®, mais ils ne seront pas développés dans la thèse.

## B - Outil de prise de décision destiné aux prescripteurs

Cette étude des coûts ayant été réalisée à une date donnée, la réévaluation régulière des prix des médicaments pourra conduire à la modification des résultats finaux.

Dans cette partie, le but est de déterminer, en fonction de la typologie de chaque patient, quelle spécialité est la moins chère en ville. Cette démarche vise à promouvoir la prescription des biosimilaires dans le cadre des PHMEV, afin de réaliser des économies de santé.

### 1) Prix unitaires TTC des G-CSF en ville

Dans un premier temps, nous avons répertorié le prix public unitaire de chaque spécialité et de chaque dosage disponible en ville (voir Tableau 13 ci-dessous et Figure 21 ci-dessous). Cela permettra par la suite de déterminer en fonction de la posologie et de la typologie du patient, quel G-CSF sera le mieux adapté.

	12 MU	30 MU	48 MU	13 MU	34 MU	6 mg
Granocyte®				41,74€	83,05€	
Neupogen®		80,58€	111,20€			
Tevagrastim®		68,50€	111,20€			
Zarzio®		68,50€	111,20€			
Nivestim®	34,65€	68,50€	111,20€			
Accofil®		68,50€	111,20€			
Neulasta®						790,84€
Pelgraz®						600,61€
Fulphila®						600,61€
Pelmeg®						600,61€
Ziextenzo®						600,61€
Cegfila®						600,61€

Tableau 13 : Prix unitaires des G-CSF en ville(88)

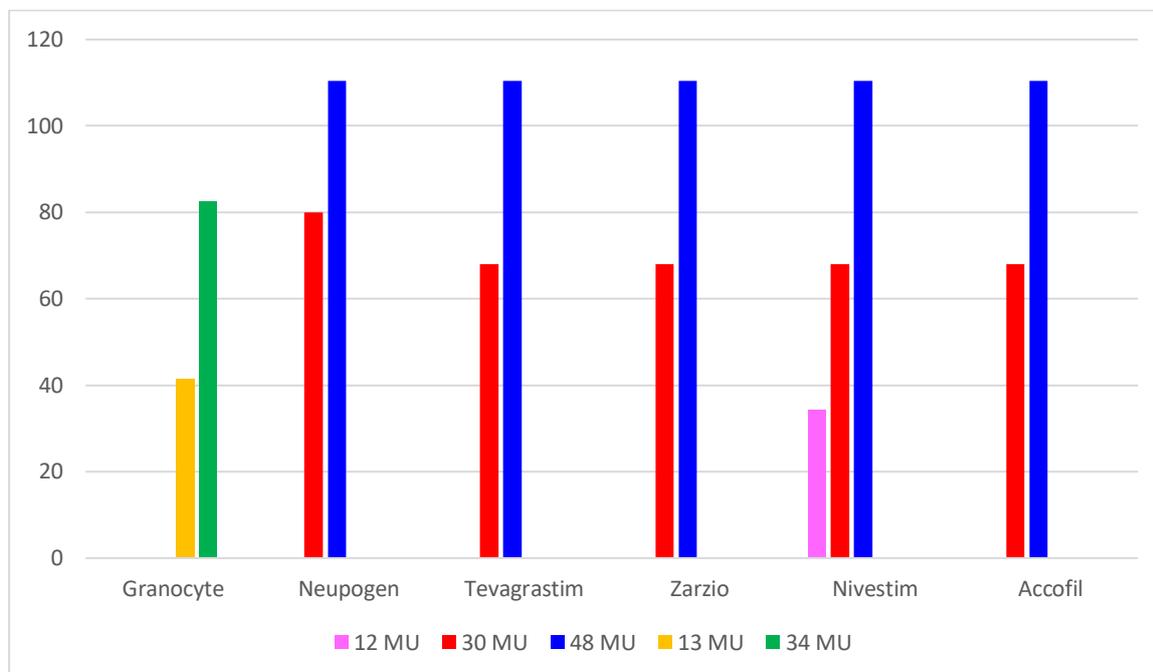


Figure 21 : Graphique comparant les prix unitaires TTC des G-CSF quotidiens en ville

Le graphique permet de montrer que, d'une manière générale, les prix des biosimilaires du Filgrastim 30 MU sont moins élevés que celui du Granocyte® 34 MU, lui-même plus faible que les coûts des biosimilaires du Filgrastim 48 MU.

Filgrastim 30 MU biosimilaires < Granocyte® 34 MU < Filgrastim 48 MU

En raison de son coût qui est significativement plus élevé que les spécialités à base de Filgrastim et de Lenograstim, le Neulasta® ne figure pas sur ce graphique.

## 2) Posologies des G-CSF quotidiens

Les posologies des G-CSF quotidiens sont déterminées en fonction de la surface corporelle pour le Lenograstim et en fonction du poids pour le Filgrastim.

Le Lenograstim est utilisé à une posologie de 150 µg/m<sup>2</sup>/jour. Les deux dosages permettent de traiter des patients ayant des surfaces corporelles différentes :

- Une seringue de Granocyte® 13 MU contient 105 µg de Lenograstim, ce qui permet de traiter des patients qui ont une surface corporelle allant jusque 0,7 m<sup>2</sup>(89).

- Une seringue de Granocyte® 34 MU contient 263 µg de Lenograstim, ce qui permet de traiter des patients qui ont une surface corporelle allant jusqu'à 1,8 m<sup>2</sup>(90).

Le Filgrastim est lui utilisé à une posologie de 5 µg/kg/jour. Trois dosages permettent de traiter des patients présentant des intervalles de poids différents :

- Une seringue de Filgrastim 12 MU (uniquement pour le Nivestim®) contient 120 µg de Filgrastim, ce qui permet de traiter des patients qui ont un poids allant jusqu'à 24 kg(91).
- Une seringue de Filgrastim 30 MU (Neupogen® et biosimilaires) contient 300 µg de Filgrastim, ce qui permet de l'utiliser jusqu'à 60 kg(92).
- Une seringue de Filgrastim 48 MU (Neupogen® et biosimilaires) contient 480 µg de Filgrastim, ce qui permet de l'utiliser jusqu'à 95 kg(93).

	FILGRASTIM 12					FILGRASTIM 30						FILGRASTIM 48					100	105	110				
	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80				85	90	95	
50	0,3	0,4	0,5	0,5	0,6	0,6	0,7	0,7	0,8	0,8	0,9	0,9	1,0	1,0	1,0	1,1	1,1	1,1	1,1	1,2	1,2	1,2	
55	0,3	0,4	0,5	0,6	0,6	0,7	0,7	0,8	0,8	0,9	0,9	1,0	1,0	1,0	1,1	1,1	1,1	1,2	1,2	1,2	1,2	1,3	1,3
60	0,3	0,4	0,5	0,6	0,6	0,7	0,8	0,8	0,9	0,9	1,0	1,0	1,0	1,0	1,1	1,1	1,2	1,2	1,2	1,3	1,3	1,3	1,4
65	0,3	0,4	0,5	0,6	0,7	0,7	0,8	0,8	0,9	1,0	1,0	1,0	1,1	1,1	1,2	1,2	1,2	1,3	1,3	1,3	1,3	1,4	1,4
70	0,3	0,4	0,5	0,6	0,7	0,8	0,8	0,9	0,9	1,0	1,0	1,1	1,1	1,2	1,2	1,2	1,3	1,3	1,3	1,4	1,4	1,4	1,5
75	0,3	0,5	0,6	0,6	0,7	0,8	0,9	0,9	1,0	1,0	1,1	1,1	1,2	1,2	1,3	1,3	1,3	1,4	1,4	1,4	1,4	1,5	1,5
80	0,3	0,5	0,6	0,7	0,7	0,8	0,9	0,9	1,0	1,1	1,1	1,2	1,2	1,2	1,3	1,3	1,4	1,4	1,4	1,5	1,5	1,5	1,6
85	0,3	0,5	0,6	0,7	0,8	0,8	0,9	1,0	1,0	1,1	1,1	1,2	1,2	1,3	1,3	1,4	1,4	1,5	1,5	1,5	1,5	1,6	1,6
90	0,4	0,5	0,6	0,7	0,8	0,9	0,9	1,0	1,1	1,1	1,2	1,2	1,3	1,3	1,4	1,4	1,5	1,5	1,5	1,5	1,6	1,6	1,7
95	0,4	0,5	0,6	0,7	0,8	0,9	1,0	1,0	1,1	1,1	1,2	1,3	1,3	1,4	1,4	1,5	1,5	1,5	1,6	1,6	1,6	1,7	1,7
100	0,4	0,5	0,6	0,7	0,8	0,9	1,0	1,1	1,1	1,2	1,2	1,3	1,3	1,4	1,4	1,5	1,5	1,6	1,6	1,6	1,7	1,7	1,7
105	0,4	0,5	0,7	0,8	0,9	0,9	1,0	1,1	1,1	1,2	1,3	1,3	1,4	1,4	1,5	1,5	1,6	1,6	1,6	1,7	1,7	1,8	1,8
110	0,4	0,6	0,7	0,8	0,9	1,0	1,0	1,1	1,2	1,2	1,3	1,4	1,4	1,5	1,5	1,6	1,6	1,6	1,7	1,7	1,7	1,8	1,8
115	0,4	0,6	0,7	0,8	0,9	1,0	1,1	1,1	1,2	1,3	1,3	1,4	1,4	1,5	1,5	1,6	1,6	1,6	1,7	1,7	1,8	1,8	1,9
120	0,4	0,6	0,7	0,8	0,9	1,0	1,1	1,2	1,2	1,3	1,4	1,4	1,5	1,5	1,6	1,6	1,7	1,7	1,8	1,8	1,9	1,9	1,9
125	0,4	0,6	0,7	0,8	0,9	1,0	1,1	1,2	1,3	1,3	1,4	1,4	1,5	1,6	1,6	1,7	1,7	1,8	1,8	1,9	1,9	1,9	2,0
130	0,4	0,6	0,7	0,8	1,0	1,0	1,1	1,2	1,3	1,3	1,4	1,5	1,5	1,6	1,6	1,7	1,8	1,8	1,9	1,9	1,9	1,9	2,0
135	0,4	0,6	0,8	0,9	1,0	1,1	1,1	1,2	1,3	1,4	1,4	1,5	1,6	1,6	1,7	1,7	1,8	1,8	1,9	1,9	1,9	2,0	2,0
140	0,4	0,6	0,8	0,9	1,0	1,1	1,2	1,2	1,3	1,4	1,5	1,5	1,6	1,6	1,7	1,8	1,8	1,9	1,9	2,0	2,0	2,0	2,1
145	0,4	0,6	0,8	0,9	1,0	1,1	1,2	1,3	1,3	1,4	1,5	1,6	1,6	1,7	1,7	1,8	1,9	1,9	2,0	2,0	2,0	2,1	2,1
150	0,5	0,6	0,8	0,9	1,0	1,1	1,2	1,3	1,4	1,4	1,5	1,6	1,6	1,7	1,8	1,8	1,9	1,9	2,0	2,0	2,0	2,1	2,1
155	0,5	0,7	0,8	0,9	1,0	1,1	1,2	1,3	1,4	1,5	1,5	1,6	1,7	1,7	1,8	1,9	1,9	2,0	2,0	2,1	2,1	2,1	2,2
160	0,5	0,7	0,8	0,9	1,1	1,2	1,2	1,3	1,4	1,5	1,6	1,6	1,7	1,8	1,8	1,9	1,9	2,0	2,1	2,1	2,1	2,2	2,2
165	0,5	0,7	0,8	1,0	1,1	1,2	1,3	1,4	1,4	1,5	1,6	1,7	1,7	1,8	1,9	1,9	2,0	2,0	2,1	2,1	2,1	2,2	2,2
170	0,5	0,7	0,8	1,0	1,1	1,2	1,3	1,4	1,5	1,5	1,6	1,7	1,8	1,8	1,9	1,9	2,0	2,1	2,1	2,1	2,2	2,2	2,3
175	0,5	0,7	0,9	1,0	1,1	1,2	1,3	1,4	1,5	1,6	1,6	1,7	1,8	1,8	1,9	2,0	2,0	2,1	2,1	2,1	2,2	2,2	2,3
180	0,5	0,7	0,9	1,0	1,1	1,2	1,3	1,4	1,5	1,6	1,7	1,7	1,8	1,9	1,9	2,0	2,1	2,1	2,1	2,2	2,2	2,2	2,3
185	0,5	0,7	0,9	1,0	1,1	1,2	1,3	1,4	1,5	1,6	1,7	1,8	1,8	1,9	2,0	2,0	2,1	2,1	2,2	2,2	2,2	2,3	2,3
190	0,5	0,7	0,9	1,0	1,1	1,3	1,4	1,5	1,5	1,6	1,7	1,8	1,9	1,9	2,0	2,1	2,1	2,2	2,2	2,2	2,3	2,3	2,4
195	0,5	0,7	0,9	1,0	1,2	1,3	1,4	1,5	1,6	1,6	1,7	1,8	1,9	1,9	2,0	2,1	2,1	2,2	2,2	2,3	2,3	2,3	2,4
200	0,5	0,7	0,9	1,1	1,2	1,3	1,4	1,5	1,6	1,7	1,7	1,8	1,9	2,0	2,0	2,1	2,2	2,2	2,2	2,3	2,3	2,4	2,4
	LENOG. 13		LENOGRASTIM 34																				

Figure 22 : Les G-CSF selon la typologie des patients

La Figure 22 représente les différentes catégories morphologiques des patients. Le but sera d'associer, pour chacune de ces catégories, la spécialité la moins coûteuse en ville.

L'encadré vert de ce graphique représente lui les caractéristiques morphologiques les plus fréquemment rencontrées, et c'est en nous basant sur ces caractéristiques les plus fréquentes que nous déterminerons par la suite quel G-CSF devra être associé à une catégorie de patients donnée.

### 3) Quel G-CSF pour quel patient ?

	45	50	55	60	65	70	75	80	85
155	1,4	1,5	1,5	1,6	1,7	1,7	1,8	1,9	1,9
160	1,4	1,5	1,6	1,6	1,7	1,8	1,8	1,9	1,9
165	1,4	1,5	1,6	1,7	1,7	1,8	1,9	1,9	2,0
170	1,5	1,5	1,6	1,7	1,8	1,8	1,9	1,9	2,0
175	1,5	1,6	1,6	1,7	1,8	1,8	1,9	2,0	2,0
180	1,5	1,6	1,7	1,7	1,8	1,9	1,9	2,0	2,1
185	1,5	1,6	1,7	1,8	1,8	1,9	2,0	2,0	2,1
190	1,5	1,6	1,7	1,8	1,9	1,9	2,0	2,1	2,1

Figure 23 : Typologie des patients les plus rencontrés

La Figure 23 représentant les typologies des patients les plus rencontrées permet de distinguer trois grandes catégories de patients. Chacune de ces catégories est associée au G-CSF qui est à la fois le plus adapté et le moins cher en ville :

- Les patients avec un poids inférieur à 60 kg, pour lesquels on prescrira un biosimilaire du Filgrastim 30 MUI.
- Les patients avec un poids supérieur à 60 kg et une surface corporelle inférieure ou égale à 1,8 m<sup>2</sup>, pour lesquels on prescrira le Granocyte<sup>®</sup> 34 MU.
- Les patients avec un poids supérieur à 60 kg et une surface corporelle supérieure à 1,8 m<sup>2</sup>, pour lesquels on prescrira un biosimilaire du Filgrastim 48 MUI ou le Neupogen<sup>®</sup> 48 MUI.

	45	50	55	60	65	70	75	80	85
155	F30	F30	F30	F30	G34	G34	G34	F48	F48
160	F30	F30	F30	F30	G34	G34	G34	F48	F48
165	F30	F30	F30	F30	G34	G34	F48	F48	F48
170	F30	F30	F30	F30	G34	G34	F48	F48	F48
175	F30	F30	F30	F30	G34	G34	F48	F48	F48
180	F30	F30	F30	F30	G34	F48	F48	F48	F48
185	F30	F30	F30	F30	G34	F48	F48	F48	F48
190	F30	F30	F30	F30	F48	F48	F48	F48	F48

Figure 24 : G-CSF associé à une catégorie morphologique donnée

#### 4) Ordonnances « types »

Cette réflexion a permis d'établir des ordonnances « types » adaptées pour chacune des catégories de patients déterminée précédemment (voir Figures 25, 26 et 27 ci-après).

Ces ordonnances « types » constituent des outils d'aide à la prise de décision destinés aux prescripteurs, qui pourront alors prescrire les spécialités les moins chères en ville et ainsi contribuer aux économies des dépenses de santé dans le cadre des PHMEV.

**cerfa**  
n° 14465\*01

**Ordonnance bizona**  
Articles L. 322-3, 3° et 4°, L. 324-1 et R. 161-45 du Code de la sécurité sociale.

Identification du prescripteur (nom, prénom et identifiant)	Identification de la structure (raison sociale du cabinet, de l'établissement n° AM, FINESS ou SIRET)
--	--

Poids ≤ 60 kg

n° d'immatriculation (à compléter par l'assuré(e))

---

Prescriptions relatives au traitement de l'affection de longue durée reconnue (liste ou hors liste)  
(AFFECTION EXONÉRANTE)

---

<b>Filgrastim 30 MU :</b> <ul style="list-style-type: none"><li>✓ ACCOFIL 30 MU : 68,50€</li><li>✓ NIVESTIM 30 MU : 68,50€</li><li>✓ ZARZIO 30 MU : 68,50€</li><li>✓ TEVAGRASTIM 30 MU : 68,50€</li></ul>
---

---

Prescriptions SANS RAPPORT avec l'affection de longue durée  
(MALADIES INTERCURRENTES)

---

Figure 25 : Ordonnance type pour les patients ayant un poids ≤ 60 kg

Identification du prescripteur <i>(nom, prénom et identifiants)</i>	Identification de la structure <i>(raison sociale du cabinet, de l'établissement n° AM, FINESSE ou SIRET)</i>
<div style="border: 1px solid black; background-color: #d9e1f2; padding: 5px; width: fit-content; margin: 0 auto;"> <p>Poids &gt; 60 kg Surface corporelle ≤ 1,8 m<sup>2</sup></p> </div>	
<p><small>n° d'immatriculation (à compléter par l'assuré(e))</small></p>	
<p>Prescriptions relatives au traitement de l'affection de longue durée reconnue (liste ou hors liste) (AFFECTION EXONÉRANTE)</p>	

**Lenograstim 34 MU :**  
✓ **GRANOCYTE 34 MU : 83,05€**

Prescriptions SANS RAPPORT avec l'affection de longue durée  
(MALADIES INTERCURRENTES)

Figure 26 : Ordonnance type pour les patients ayant un poids > 60 kg et une surface corporelle ≤ 1,8 m<sup>2</sup>

Identification du prescripteur <i>(nom, prénom et identifiants)</i>	Identification de la structure <i>(raison sociale du cabinet, de l'établissement n° AM, FINESSE ou SIRET)</i>
<div style="border: 1px solid black; background-color: #d9e1f2; padding: 5px; width: fit-content; margin: 0 auto;"> <p>Poids &gt; 60 kg Surface corporelle &gt; 1,8 m<sup>2</sup></p> </div>	
<p><small>n° d'immatriculation (à compléter par l'assuré(e))</small></p>	
<p>Prescriptions relatives au traitement de l'affection de longue durée reconnue (liste ou hors liste) (AFFECTION EXONÉRANTE)</p>	

**Filgrastim 48 MU :**  
 ✓ **ACCOFIL 48 MU : 111,20€**  
 ✓ **NIVESTIM 48 MU : 111,20€**  
 ✓ **ZARZIO 48 MU : 111,20€**  
 ✓ **TEVAGRASTIM 48 MU : 111,20€**  
 ✓ **NEUPOGEN 48 MU : 111,20€**

Prescriptions SANS RAPPORT avec l'affection de longue durée  
(MALADIES INTERCURRENTES)

Figure 27 : Ordonnance type pour les patients ayant un poids > 60 kg et une surface corporelle > 1,8 m<sup>2</sup>

### 5) Un mot du Pegfilgrastim

Comme vu précédemment, le Pegfilgrastim est un G-CSF pégylé, ce qui lui confère une longue durée d'action lui permettant une injection unique après un cycle de chimiothérapie. Cependant, cette molécule présente un coût significativement plus élevé que celui des G-CSF « quotidiens », et ce malgré la commercialisation récente de biosimilaires du Neulasta® (Pelgraz®, Fulphila®, Pelmeg®, Ziextenzo®, Cegfila®). De plus, les 5 jours de G-CSF non pégylé sont en général suffisants. C'est pour ces raisons qu'il n'est pas utilisé au Centre Oscar Lambret.

## III - Biosimilaires de l'EPO et économies de santé

### A - Marché de l'EPO en oncologie

À ce jour en France, plusieurs spécialités disposent d'une Autorisation de Mise sur le Marché :

- l'Eporex® (Epoétine alfa) et ses biosimilaires que nous pouvons diviser en deux sous-groupes : le Binocrit® (Epoétine alfa) d'une part, et le Retacrit® (Epoétine zêta) d'autre part ;
- le Néorecormon® (Epoétine bêta) ;
- l'Eporatio® (Epoétine thêta) ;
- l'Aranesp® (Darbépoétine alfa) (voir Tableau 14).

Ces EPO, qui sont des analogues de l'érythropoïétine humaine, se distinguent par l'ajout de chaînes glycosylées.

A noter qu'il existe également deux autres biosimilaires de l'Eporex® : le Silapo®, qui est identique au Retacrit®, et l'Epoetine alfa Hexal®, qui est lui identique au Binocrit®. Ces deux biosimilaires ne sont pas commercialisés en France.

Date d'AMM	Nom commercial	DCI	Laboratoire	Statut
Février 1994	<b>Eprex®</b>	Epoétine alfa	JANSSEN	Princeps
Août 2007	<b>Binocrit®</b>	Epoétine alfa	SANDOZ	Biosimilaire
Décembre 2007	<b>Retacrit®</b>	Epoétine zêta	HOSPIRA	Biosimilaire
Juillet 1997	<b>Néorecormon®</b>	Epoétine bêta	ROCHE	Princeps
Octobre 2009	<b>Eporatio®</b>	Epoétine thêta	RATIOPHARM	Princeps
Juin 2001	<b>Aranesp®</b>	Darbépoétine alfa	AMGEN	Princeps

Tableau 14 : EPO disponibles en France

### 1) Epoétine alfa

L'époétine alfa (EPO recombinante humaine) est produite par la technique de l'ADN recombinant à l'aide de cellules ovariennes de hamsters chinois. Elle présente une séquence de 165 acides aminés qui est identique à celle de l'EPO urinaire humaine. De plus, elle correspond à une hormone glycoprotéique qui a pour rôle de réguler la production des érythrocytes, elle permet leur prolifération.

Deux spécialités sont composées d'époétine alfa : il s'agit de l'Eprex® et de l'un de ses biosimilaires, le Binocrit®.

L'Eprex® a obtenu son AMM en Février 1994, il est commercialisé par le laboratoire Janssen. En oncologie, il est indiqué chez « les adultes traités par chimiothérapie pour des tumeurs solides, un lymphome malin ou un myélome multiple, et à risque de transfusion en raison de leur état général pour le traitement de l'anémie et la réduction des besoins transfusionnels ».

De plus, l'Eprex® est disponible en plusieurs dosages : 1000 UI, 2000 UI, 3000 UI, 4000 UI, 5000 UI, 6000 UI, 8000 UI, 10 000 UI, 20 000 UI, 30 000 UI, ainsi que 40 000 UI.

Chez les patients adultes ayant une anémie induite par la chimiothérapie, la dose initiale recommandée est de 150 UI/kg 3 fois par semaine, par voie sous-cutanée. L'Eprex® peut également être administré à une dose initiale de 450 UI/kg une fois par semaine. Une adaptation de la dose devra par la suite être réalisée de manière

appropriée afin de maintenir les valeurs d'hémoglobine dans l'intervalle de concentration désiré, qui est compris entre 10 g/dl et 12 g/dl(94).

Le Binocrit® a quant à lui obtenu son AMM en Août 2007 et est commercialisé par le laboratoire Sandoz. Il possède la même indication que l'Eporex® et est disponible dans les mêmes dosages. Enfin, dans le cadre du traitement des patients adultes ayant une anémie induite par la chimiothérapie, la posologie est identique à celle de l'Eporex®(95).

## 2) Epoétine zêta

L'époétine zêta présente une séquence d'acides aminés et une composition glucidique qui est identique à celle de l'érythropoïétine endogène humaine isolée dans l'urine de patients anémiques. Comme l'époétine alfa, elle est synthétisée grâce à la technique de l'ADN recombinant dans une lignée cellulaire d'ovaire de hamster chinois (CHO). Il s'agit d'une hormone glycoprotéique qui stimule la formation d'érythrocytes.

Le Retacrit® est un médicament biologique dont le principe actif est l'époétine zêta. Il s'agit également d'un biosimilaire de l'Eporex®.

Ce biosimilaire a été développé par le laboratoire Hospira et a obtenu son Autorisation de Mise sur le Marché en Décembre 2007.

En oncologie, il est indiqué dans le « traitement de l'anémie et réduction des besoins transfusionnels chez les patients adultes recevant une chimiothérapie pour des tumeurs solides, un lymphome malin ou un myélome multiple, et à risque de transfusion tel qu'évalué par l'état général du patient ».

Le Retacrit® est lui aussi disponible en plusieurs dosages : 1000 UI, 2000 UI, 3000 UI, 4000 UI, 5000 UI, 6000 UI, 8000 UI, 10 000 UI, 20 000 UI, 30 000 UI et 40 000 UI.

Enfin, la posologie recommandée est identique à celle des médicaments biologiques cités précédemment (Eporex®, Binocrit®)(96).

## 3) Epoétine bêta

L'époétine bêta est produite par la technique de l'ADN recombinant, à l'aide d'une lignée de cellules ovariennes de hamsters chinois (CHO). Il s'agit d'une glycoprotéine dont le but est de stimuler la production des érythrocytes.

La composition en chaînes glycosylées de l'époétine bêta est la même que celle de l'EPO qui est isolée à partir de l'urine de patients anémiques.

La seule spécialité à base d'époétine bêta est le Néorecormon®. Ce princeps est produit par le laboratoire Roche et a obtenu son AMM en Juillet 1997.

Le Néorecormon® est indiqué dans « le traitement de l'anémie symptomatique des patients adultes atteints de tumeurs malignes non myéloïdes et traités par chimiothérapie ».

La posologie initiale recommandée est de 30 000 UI par semaine (ce qui correspond à 450 UI/kg/semaine), administrée en une seule injection sous-cutanée par semaine ou répartie en 3 à 7 injections par semaine. De plus, la variabilité du taux d'hémoglobine pouvant survenir selon les patients doit être prise en charge par une adaptation posologique.

Enfin, le Néorecormon® est disponible en différents dosages : 500 UI, 2000 UI, 3000 UI, 4000 UI, 5000 UI, 6000 UI, 10 000 UI, 20 000 UI, 30 000 UI(97).

#### 4) Epoétine thêta

L'époétine thêta est une EPO qui est produite par la technique de l'ADN recombinant sur des cellules d'ovaires de hamster chinois (CHO). Son rôle est de stimuler la production d'hématies.

L'Eporatio® est la seule spécialité contenant l'époétine thêta. Celle-ci est produite par le laboratoire Ratiopharm qui a obtenu son AMM en Octobre 2009.

L'Eporatio® est indiqué en oncologie dans le « *traitement de l'anémie symptomatique des patients cancéreux adultes atteints de tumeurs malignes non myéloïdes et traités par chimiothérapie* ».

Concernant la posologie, il est recommandé d'administrer initialement 20 000 UI par semaine, par voie sous-cutanée – indépendamment du poids corporel – et de contrôler le taux d'hémoglobine. En fonction des résultats obtenus et donc de la réponse du patient au traitement, l'Eporatio® pourra alors être continué, à la même posologie ou à une posologie supérieure, ou alors arrêté en cas d'absence totale de réponse.

Concernant les dosages de l'Eporatio<sup>®</sup>, il est disponible en seringues préremplies de 1000 UI, de 2000 UI, de 3000 UI, de 4000 UI, de 5000 UI, de 10 000 UI, de 20 000 UI ainsi qu'en dosage de 30 000 UI(98).

### 5) Darbepoétine alfa

La darbepoétine alfa est elle aussi synthétisée par des cellules ovariennes de hamsters chinois grâce à la technique de l'ADN recombinant.

Elle permet la stimulation de l'érythropoïèse de la même façon que l'hormone endogène. Structurellement, la darbepoétine alfa possède 5 chaînes N-glucidiques alors que l'hormone endogène et l'EPO humaine recombinante n'en possèdent que 3, ce qui lui confère une demi-vie terminale plus longue que les EPO recombinantes et donc une plus grande activité *in vivo*.

La seule spécialité à base de Darbepoétine alfa est l'Aranesp<sup>®</sup>. Il a obtenu son AMM en Juin 2001 et a été développé par le laboratoire Amgen.

L'Aranesp<sup>®</sup> est disponible en plusieurs dosages : 10 µg, 20 µg, 30 µg, 40 µg, 50 µg, 60 µg, 80 µg, 100 µg, 130 µg, 150 µg, 300 µg, et 500 µg.

En oncologie, il est indiqué dans « le traitement de l'anémie symptomatique chez des patients adultes atteints de pathologies malignes non myéloïdes et recevant une chimiothérapie ».

La posologie initiale recommandée est de 500 µg (soit 6,75 µg/kg de poids corporel), administrée une fois toutes les 3 semaines, ou de 2,25 µg/kg de poids corporel administré une fois par semaine. Une évaluation de la réponse du patient au traitement doit ensuite être effectuée(99).

## B - Outil de prise de décision destiné aux prescripteurs

Afin de déterminer le coût réel d'un traitement selon la spécialité, nous avons tout d'abord référencé les prix TTC de chacune de ces EPO en ville et selon chaque dosage. Ensuite, la posologie précise de ces spécialités nous a permis de choisir, pour un patient donné, quel serait l'EPO et le dosage les plus adaptés en optimisant le rapport coût / efficacité du traitement. Cela permettra par la suite de définir, pour un patient donné, quelle spécialité sera la plus appropriée et la moins coûteuse en ville.

## 1) Cas de l'Eporex® et de ses biosimilaires (Binocrit®, Retacrit®)

### a) Prix TTC en ville

Les tableaux 15, 16 et 17 ci-dessous représentent les prix TTC en ville de l'Eporex®, du Binocrit® et du Retacrit®.

#### Prix TTC de l'Eporex® en ville

<b>Dosage</b>	<b>Nombre de seringues</b>	<b>Prix</b>	<b>Coût pour 1 seringue</b>
1000 UI	6	36,07€	≈ 6,01€
2000 UI	6	71,73€	≈ 11,96€
3000 UI	6	107,39€	≈ 17,90€
4000 UI	6	143,05€	≈ 23,84€
5000 UI	6	178,68€	≈ 29,78€
6000 UI	6	214,19€	≈ 35,70€
8000 UI	6	285,19€	≈ 47,53€
10 000 UI	6	356,19€	≈ 59,37€
20 000 UI	1	119,28€	119,28€
30 000 UI	1	178,68€	178,68€
40 000 UI	1	237,85€	237,85€

Tableau 15 : Prix TTC de l'Eporex® en ville(88)

#### Prix TTC du Binocrit® en ville

<b>Dosage</b>	<b>Nombre de seringues</b>	<b>Prix</b>	<b>Coût pour 1 seringue</b>
1000 UI	6	36,06€	≈ 6,01€
2000 UI	6	71,71€	≈ 11,95€
3000 UI	6	107,34€	≈ 17,89€
4000 UI	6	142,99€	≈ 23,83€
5000 UI	6	178,62€	≈ 29,77€
6000 UI	6	214,11€	≈ 35,69€
8000 UI	6	285,08€	≈ 47,51€
10 000 UI	6	356,06€	≈ 59,34€
10 000 UI	1	59,82€	59,82€
20 000 UI	1	119,23€	119,23€
30 000 UI	1	178,60€	178,60€
40 000 UI	1	237,75€	237,75€

Tableau 16 : Prix TTC du Binocrit® en ville(88)

### Prix TTC du Retacrit® en ville

<b>Dosage</b>	<b>Nombre de seringues</b>	<b>Prix</b>	<b>Coût pour 1 seringue</b>
1000 UI	6	36,06€	≈ 6,01€
2000 UI	6	71,71€	≈ 11,95€
3000 UI	6	107,34€	≈ 17,89€
4000 UI	6	142,99€	≈ 23,83€
5000 UI	6	178,62€	≈ 29,77€
6000 UI	6	214,11€	≈ 35,69€
8000 UI	6	285,08€	≈ 47,51€
10 000 UI	6	356,06€	≈ 59,34€
20 000 UI	1	119,23€	119,23€
30 000 UI	1	178,60€	178,60€
40 000 UI	1	237,75€	237,75€

Tableau 17 : Prix TTC du Retacrit® en ville(88)

#### b) La posologie

Comme vu précédemment, la posologie de l'Eporex®, du Binocrit® et du Retacrit® est de 150 UI/kg trois fois par semaine ou de 450 UI/kg une fois par semaine, en respectant une dose maximale de 40 000 UI. Cette posologie doit être poursuivie pendant 4 semaines, le taux d'hémoglobine cible à atteindre étant compris entre 10 et 12 g/dL.

Au bout de 4 semaines, si la concentration d'hémoglobine est inférieure à 1g/dL, et si le nombre de réticulocytes a augmenté de moins de 40 000 cellules/ $\mu$ L, il est alors recommandé d'augmenter la dose à 300 UI/kg 3 fois par semaine.

Dans le cas où, après 4 semaines de traitement supplémentaires – à une posologie de 300 UI/kg 3 fois par semaine – la concentration d'hémoglobine a augmenté d'au moins 1 g/dL ou le nombre de réticulocytes a augmenté d'au moins 40 000 cellules/ $\mu$ L, alors la dose de 300 UI/kg 3 fois par semaine doit être maintenue.

Par ailleurs, si le taux d'hémoglobine a augmenté de moins de 1 g/dL et le nombre de réticulocytes a augmenté de moins de 40 000 cellules/ $\mu$ L, on considère la réponse du patient comme étant improbable, et le traitement doit alors être arrêté et le patient doit alors bénéficier d'un changement de traitement(94–96) (voir Figure 28 ci-après).

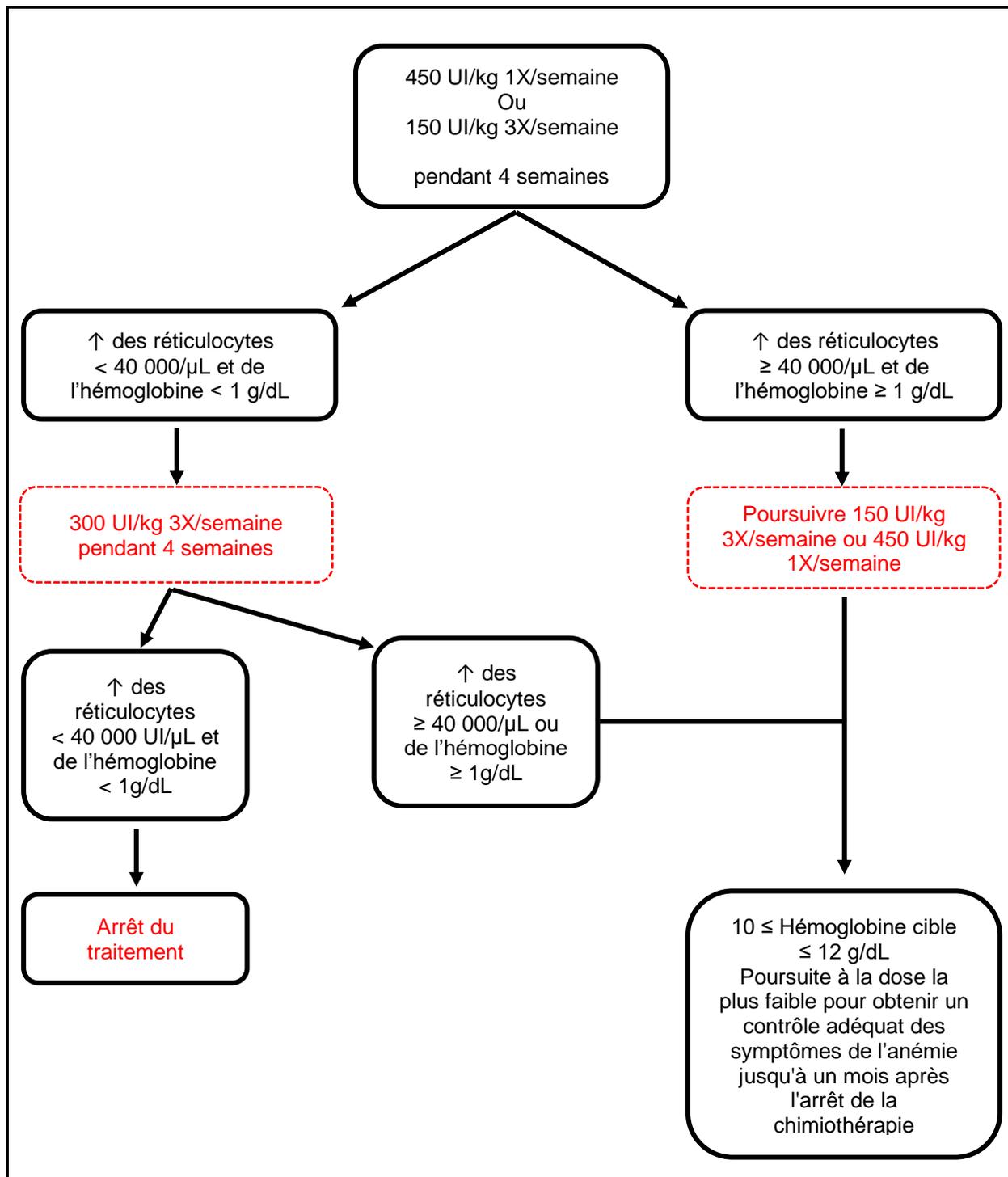


Figure 28 : Arbre décisionnel concernant les posologies de l'Eprex®, du Binocrit® et du Retacrit®

c) Choix du dosage en pratique

Dans le cas de ces spécialités, la posologie dépend du poids du patient. En effet, elle est de 450 UI/kg/semaine pendant 4 semaines, puis pourra être maintenue – en cas de bonne réponse du patient au traitement – ou augmentée à 300 UI/kg trois fois par semaine si la réponse est insuffisante.

Le tableau suivant représente, en fonction du poids, le nombre d'unités internationales – théoriques – que devraient recevoir chaque patient par semaine en fonction du poids et en fonction de la posologie :

Poids du patient	Dose théorique à recevoir selon la posologie	
	450 UI/kg/semaine	300 UI/kg 3 fois/semaine
40 kg	18 000 UI	12 000 UI
45 kg	20 250 UI	13 500 UI
50 kg	22 500 UI	15 000 UI
55 kg	24 750 UI	16 500 UI
60 kg	27 000 UI	18 000 UI
65 kg	29 250 UI	19 500 UI
70 kg	31 500 UI	21 000 UI
75 kg	33 750 UI	22 500 UI
80 kg	36 000 UI	24 000 UI
85 kg	38 250 UI	25 500 UI
90 kg	40 000 UI	27 000 UI
95 kg	40 000 UI	28 500 UI
100 kg	40 000 UI	30 000 UI

Tableau 18 : Tableau récapitulant les posologies théoriques de l'Eprex®, du Binocrit®, et du Retacrit® selon le poids d'un patient donné

Ce tableau permet de mettre en évidence trois principales catégories de patients en fonction de leur poids. En effet, on distingue :

- les patients ayant un poids compris entre 40 et 50 kg ;
- les patients ayant un poids compris entre 55 et 75 kg ;
- les patients ayant un poids compris entre 80 et 100 kg.

Dans la pratique, il est rare que les patients reçoivent la dose exacte – en fonction de leur poids – dont ils devraient bénéficier, pour une raison de complexité vis-à-vis des dosages existants et des coûts de ceux-ci.

C'est pourquoi, en pratique, dans le but de simplifier la prescription et d'optimiser le rapport coût/efficacité du traitement par l'Eporex® ou par ses biosimilaires, un dosage sera associé à chaque catégorie de patients en fonction de la posologie.

Ainsi, à une posologie de 450 UI/kg/semaine :

- les patients ayant un poids compris entre 40 et 50 kg recevront une dose de 20 000 UI par semaine ;
- les patients ayant un poids compris entre 55 et 75 kg recevront une dose de 30 000 UI par semaine ;
- les patients ayant un poids compris entre 80 et 100 kg recevront quant à eux une dose de 40 000 UI par semaine.

Enfin, à une posologie de 300 UI/kg trois fois par semaine :

- les patients ayant un poids compris entre 40 et 50 kg recevront une dose de 15 000 UI (soit une seringue de 10 000 UI et une seringue de 5000 UI) trois fois par semaine ;
- les patients ayant un poids compris entre 55 et 75 kg recevront une dose de 20 000 UI trois fois par semaine ;
- les patients ayant un poids compris entre 80 et 100 kg recevront quant à eux une dose de 30 000 UI trois fois par semaine.

Le tableau suivant récapitule, pour chaque catégorie de poids, le dosage à utiliser afin d'optimiser le rapport coût/efficacité :

Poids	Dosage théorique		Dosage à utiliser en pratique	
	450 UI/kg/sem	300 UI/kg 3X/sem	450 UI/kg/sem	300 UI/kg 3X/sem
40 kg	18 000 UI	12 000 UI	20 000 UI 1X/sem	10 000 UI + 5000 UI 3X/sem
45 kg	20 250 UI	13 500 UI		
50 kg	22 500 UI	15 000 UI		
55 kg	24 750 UI	16 500 UI	30 000 UI 1X/sem	20 000 UI 3X/sem
60 kg	27 000 UI	18 000 UI		
65 kg	29 250 UI	19 500 UI		
70 kg	31 500 UI	21 000 UI		
75 kg	33 750 UI	22 500 UI		
80 kg	36 000 UI	24 000 UI	40 000 UI 1X/sem	30 000 UI 3X/sem
85 kg	38 250 UI	25 500 UI		
90 kg	40 000 UI	27 000 UI		
95 kg	40 000 UI	28 500 UI		
100 kg	40 000 UI	30 000 UI		

Tableau 19 : Tableau récapitulant les posologies théoriques et celles à utiliser en pratique en fonction de chaque catégorie de poids dans le but d'optimiser le rapport coût / efficacité

d) Les coûts des spécialités par semaine selon la posologie et le dosage utilisé

Le tableau suivant regroupe, en fonction des catégories de poids des patients, les coûts de l'Eporex® et de ses biosimilaires en ville par semaine.

Poids	Dosage en pratique		Coûts en ville			
	450 UI/kg/sem	300 UI/kg 3X/sem	Eporex®		Biosimilaires	
			450 UI/kg	300 UI/kg	450 UI/kg	300 UI/kg
40 kg	20 000 UI 1X/sem	10 000 + 5000 UI 3X/sem	119,28€ / sem	(59,37€ + 29,78€) 3X / sem	119,23€ / sem	(59,34€ + 29,77€) 3X / sem
45 kg						
50 kg						
55 kg	30 000 UI 1X/sem	20 000 UI 3X/sem	178,68€ / sem	119,28€ 3X / sem	178,60€ / sem	119,23€ 3X / sem
60 kg						
65 kg						
70 kg						
75 kg						
80 kg	40 000 UI 1X/sem	30 000 UI 3X/sem	237,85€ / sem	178,68€ 3X / sem	237,75€ / sem	178,60€ 3X / sem
85 kg						
90 kg						
95 kg						
100 kg						

Tableau 20 : Tableau représentant le coût par semaine de l'Eporex® et de ses biosimilaires en ville, en fonction de la posologie

Ce tableau permet de distinguer, pour chacune des catégories de poids des patients, le coût en ville par semaine pour les différentes spécialités que sont l'Eporex®, le Binocrit® et le Retacrit®. Nous constatons que l'Eporex® a un coût légèrement plus élevé que ses biosimilaires.

Pour les patients ayant un poids compris entre 40 et 50 kg :

- à une posologie de 450 UI/kg/semaine, le coût pour 4 semaines s'élève à 477,12€ pour l'Eporex® et à 476,92€ pour le Binocrit® et le Retacrit® ;
- à une posologie de 300 UI/kg 3 fois par semaine, le coût s'élève à 1069,74€ pour 4 semaines pour l'Eporex®, tandis qu'il est de 1069,36€ pour les biosimilaires.

Chez les patients présentant un poids compris entre 50 et 80 kg :

- à une posologie de 450 UI/kg/semaine, l'utilisation de l'Eporex<sup>®</sup> a un coût de 714,72€ pour 4 semaines, et l'utilisation de ses biosimilaires présente un coût de 714,40€ par semaine ;
- à une posologie de 300 UI/kg 3 fois par semaine, le coût pour l'Eporex<sup>®</sup> s'élève à 1431,36€ pour 4 semaines, alors que l'utilisation des biosimilaires a un coût de 1430,76€ par semaine.

Enfin, concernant les patients ayant un poids compris entre 80 et 100 kg :

- à une posologie de 450 UI/kg, le coût pour 4 semaines revient à 951,40€ pour l'Eporex<sup>®</sup> et à 951€ pour ses biosimilaires ;
- à une posologie de 300 UI/kg 3 fois par semaine, le coût est de 2144,16€ pour 4 semaines pour l'Eporex<sup>®</sup> et il est de 2143,20€ pour ses biosimilaires.

## 2) Cas du Néorecormon<sup>®</sup>

### a) Prix TTC en ville

Le tableau suivant représente les prix TTC en ville du Néorecormon<sup>®</sup>.

<b>Dosage</b>	<b>Nombre de seringues</b>	<b>Prix</b>	<b>Coût pour 1 seringue</b>
2000 UI	6	76,07€	≈ 12,67€
3000 UI	6	113,89€	≈ 18,98€
4000 UI	6	151,70€	≈ 25,28€
5000 UI	6	189,47€	≈ 31,57€
6000 UI	6	227,14€	≈ 37,86€
10 000 UI	6	377,77€	≈ 62,96€
20 000 UI	6	747,88€	≈ 124,67€
30 000 UI	4	747,88€	≈ 186,97€

Tableau 21 : Prix TTC du Néorecormon<sup>®</sup> en ville(88)

### b) Les posologies

Initialement, la posologie recommandée pour le Néorecormon<sup>®</sup> est de 30 000 UI par semaine (posologie correspondant à 450 UI/kg/semaine). Cette posologie est administrée en une seule injection par semaine, par voie sous-cutanée. Elle peut également être répartie en 3 à 7 injections par semaine.

Au bout de 4 semaines de traitement, une évaluation du taux d'hémoglobine est effectuée.

Si, après 4 semaines de traitement, la concentration d'hémoglobine a augmenté d'au moins 1 g/dL, la dose choisie doit être poursuivie. En revanche, si le taux d'hémoglobine n'a pas augmenté d'au moins 1 g/dL, il est nécessaire d'envisager un doublement de la dose.

Enfin, si après 8 semaines de traitement, le taux d'hémoglobine n'a pas augmenté d'au moins 1 g/dL, une réponse du patient au traitement est alors considérée comme peu probable et le traitement doit être interrompu, le patient doit alors passer sous une autre spécialité. Dans tous les cas, la dose maximale de Néorecormon<sup>®</sup> ne doit jamais dépasser 60 000 UI par semaine (voir Figure 29 ci-dessous).

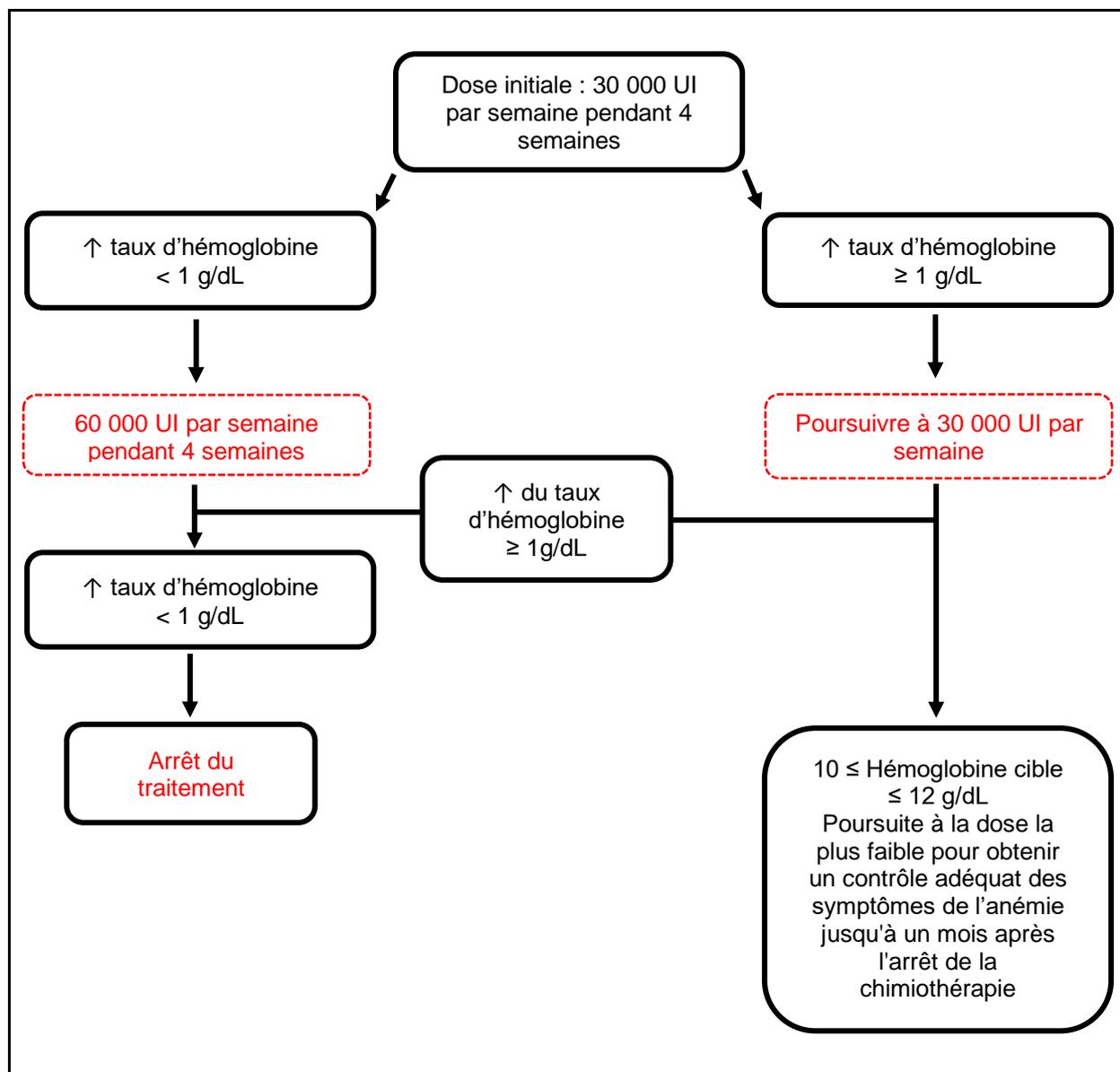


Figure 29 : Arbre décisionnel permettant de déterminer la posologie du Néorecormon<sup>®</sup>

### c) Choix du dosage en pratique

Concernant le Néorecormon<sup>®</sup>, la posologie initiale recommandée est de 30 000 UI par semaine, quel que soit le patient. La dose pourra être injectée en une fois, ou alors répartie en 3 à 7 injections par semaine.

Cependant, en raison de l'existence de seringues préremplies dosées à 30 000 UI, il sera préférable d'utiliser celles-ci et donc de réaliser une seule injection par semaine, afin de limiter les coûts et d'améliorer le confort du patient.

De même, si après les quatre premières semaines de traitement, le patient doit passer à la posologie de 60 000 UI (en raison d'une réponse au traitement jugée insuffisante), il sera alors préférable de lui prescrire deux injections de 30 000 UI par semaine, encore une fois dans le but de limiter les coûts du traitement et d'optimiser la prise en charge du patient.

### d) Coût en fonction de la posologie et du dosage utilisé

Concernant le Néorecormon<sup>®</sup>, il est initialement utilisé à une posologie de 30 000 UI par semaine, ce qui représente un coût en ville de 747,88€ pour 4 semaines. Si une augmentation de la posologie à 60 000 UI par semaine est nécessaire, le coût sera alors de 1495,76€ pour 4 semaines.

## 3) Cas de l'Eporatio<sup>®</sup>

### a) Prix TTC en ville

Le tableau suivant représente les prix TTC de l'Eporatio<sup>®</sup> en ville.

<b>Dosage</b>	<b>Nombre de seringues</b>	<b>Prix</b>
20 000 UI	1	119,23€
30 000 UI	1	178,60€

Tableau 22 : Prix TTC de l'Eporatio<sup>®</sup> en ville(88)

### b) La posologie

Concernant l'Eporatio<sup>®</sup>, la posologie initiale recommandée est de 20 000 UI par semaine. Cette posologie est indépendante du poids corporel. Après 4 semaines, une évaluation de la réponse du patient au traitement doit être effectuée.

Si, au bout de 4 semaines de traitement, ce taux a augmenté d'au moins 1 g/dL, la dose en cours doit être maintenue. En revanche, si le taux d'hémoglobine n'a pas augmenté d'au moins 1 g/dL, il est alors nécessaire d'envisager de doubler la dose à 40 000 UI par semaine.

Encore une fois, si au bout de 4 semaines de traitement supplémentaires, l'augmentation de l'hémoglobine demeure insuffisante, il est recommandé d'augmenter la dose à 60 000 UI par semaine. Cette dose de 60 000 UI par semaine est la dose maximale à ne pas dépasser.

Enfin, si après 12 semaines de traitement, le taux d'hémoglobine n'a pas augmenté d'au moins 1 g/dL, le traitement doit alors être stoppé, une réponse du traitement à l'Eporatio® étant improbable. Le patient devra donc changer de traitement.

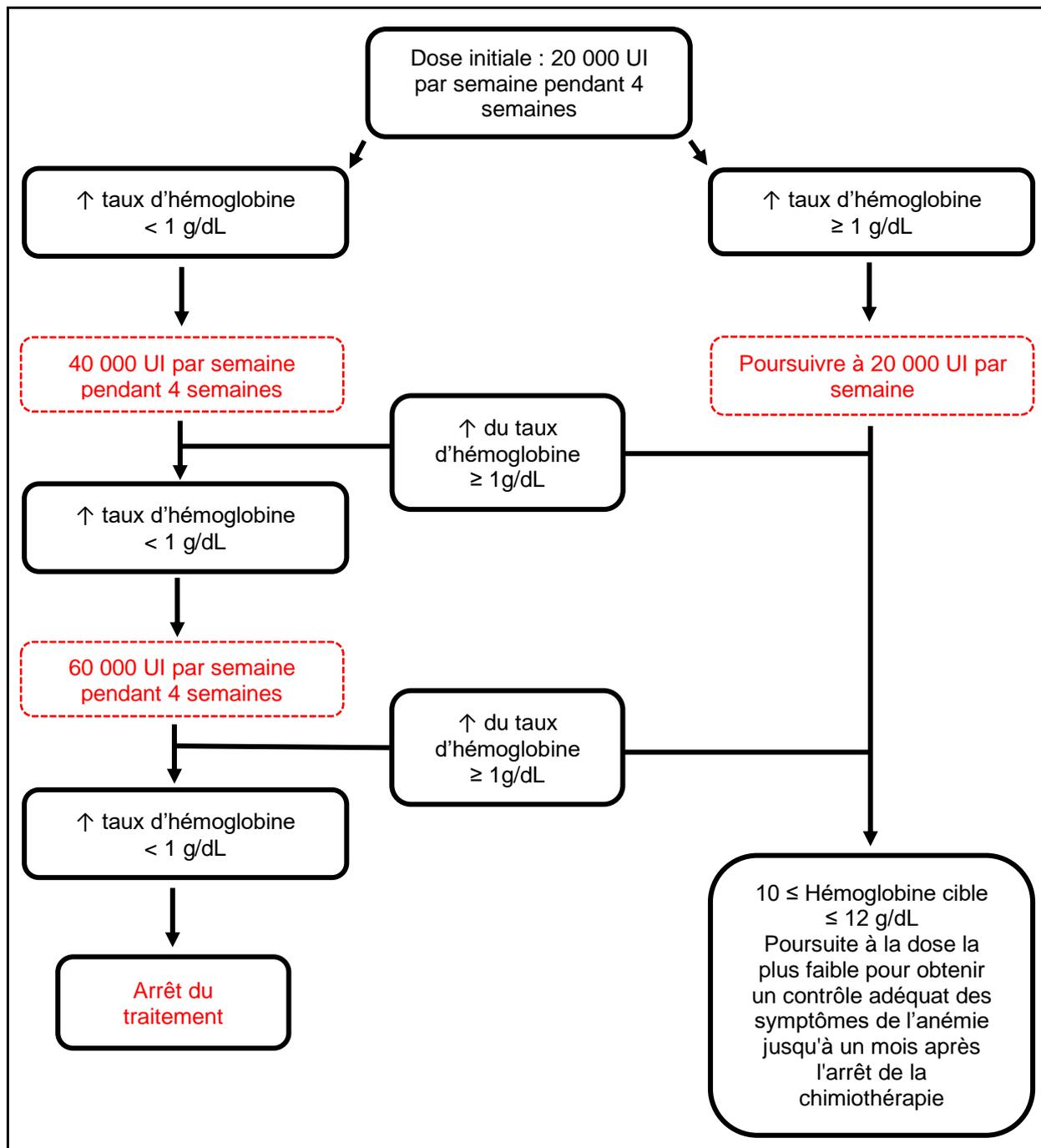


Figure 30 : Arbre décisionnel permettant de déterminer la posologie de l'Eporatio®

### c) Choix du dosage en pratique

Cette spécialité n'existant qu'en deux dosages (20 000 et 30 000 UI), leur choix en est donc facilité.

En effet, à la posologie initiale de 20 000 UI par semaine, il conviendra d'utiliser la seringue dosée à 20 000 UI une fois par semaine. Si, au bout de 4 semaines de traitement, il est nécessaire de passer à la posologie de 40 000 UI par semaine, il sera alors nécessaire de prescrire deux seringues dosées à 20 000 UI par semaine. Encore

une fois, si après 4 semaines de traitement à 40 000 UI, les résultats sont jugés insatisfaisants, alors le patient sera passé à une posologie de 60 000 UI et il conviendra donc de prescrire deux seringues dosées à 30 000 UI par semaine.

d) Coût en fonction de la posologie et du dosage utilisé

La posologie initiale de l'Eporatio® étant de 20 000 UI par semaine, le coût en début de traitement sera alors de 476,92€ pour 4 semaines.

Si, au bout de 4 semaines de traitement à 20 000 UI par semaine, il est nécessaire d'augmenter la posologie à 40 000 UI par semaine, le coût s'élèvera alors à 953,84€ pour 4 semaines.

Encore une fois, s'il est nécessaire d'augmenter la posologie à 60 000 UI par semaine, il conviendra alors de prescrire deux seringues dosées à 30 000 UI pour un coût de 1428,80€ pour 4 semaines.

4) Cas de l'Aranesp®

a) Prix TTC en ville

Le tableau suivant représente les prix TTC en ville de l'Aranesp® selon le dosage.

<b>Dosage</b>	<b>Nombre de seringues</b>	<b>Prix</b>
10 µg	1	12,84€
20 µg	1	25,59€
30 µg	1	38,23€
40 µg	1	50,84€
50 µg	1	63,43€
60 µg	1	76,03€
80 µg	1	101,25€
100 µg	1	126,45€
130 µg	1	164,27€
150 µg	1	189,40€
300 µg	1	377,64€
500 µg	1	628,63€

Tableau 23 : Prix TTC de l'Aranesp® en ville(88)

### b) La posologie

Comme nous l'avons vu précédemment, la posologie initiale recommandée est de 500 µg (soit 6,75 µg/kg de poids corporel), administrée une fois toutes les 3 semaines, ou de 2,25 µg/kg de poids corporel administré une fois par semaine. Une évaluation de la réponse du patient au traitement doit ensuite être effectuée.

Si la situation clinique (taux d'hémoglobine, fatigue) ne s'est pas améliorée au bout de 9 semaines de traitement, la poursuite de celui-ci peut s'avérer inefficace et un changement d'EPO s'impose. Enfin, le traitement doit être arrêté 4 semaines après la fin de la chimiothérapie (voir Figure 31).

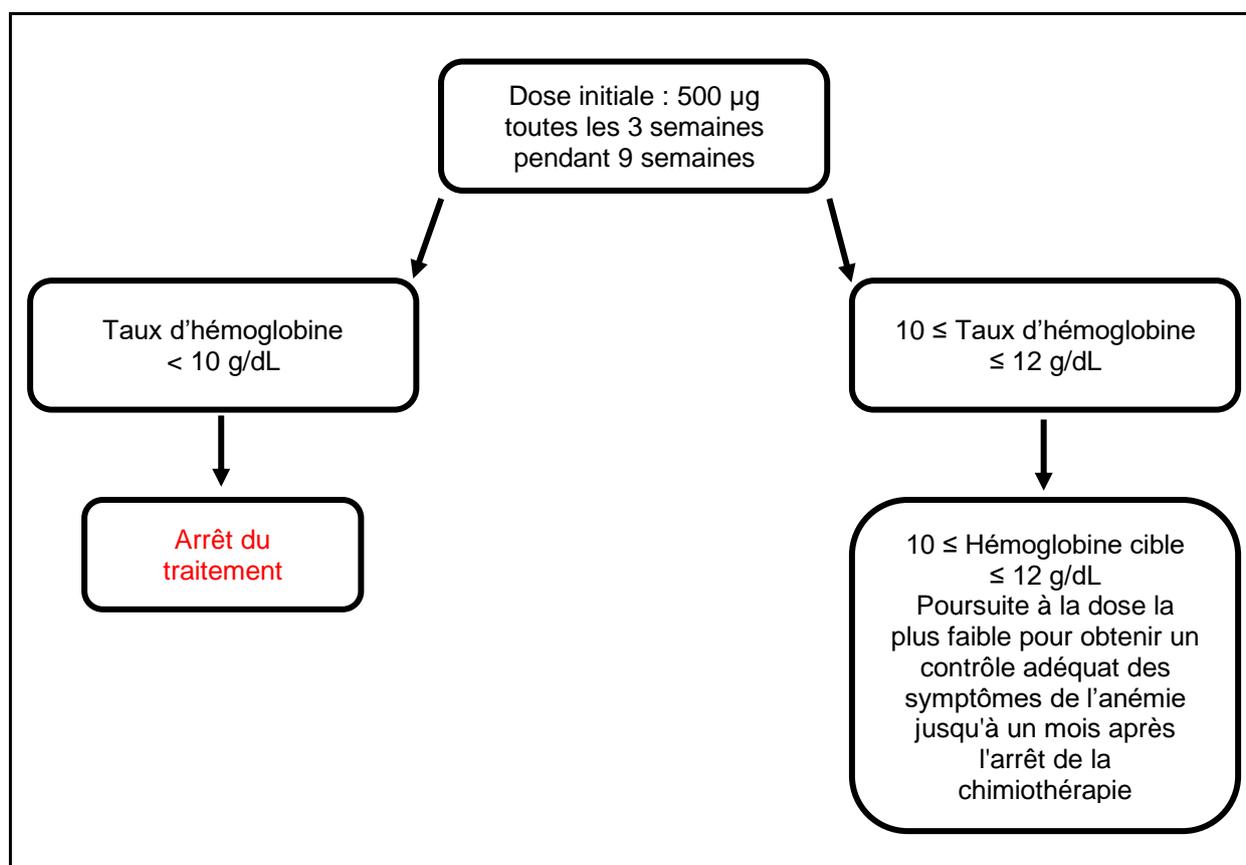


Figure 31 : Arbre décisionnel permettant de déterminer la posologie de l'Aranesp®

### c) Choix du dosage en pratique

La posologie de l'Aranesp® étant de 500 µg toutes les 3 semaines – pendant 9 semaines – il conviendra donc pour cette spécialité de prescrire la seringue dosée à 500 µg une fois toutes les 3 semaines.

d) Coût en fonction de la posologie et du dosage utilisé

L'Aranesp® devant être utilisé à une posologie de 500 µg toutes les 3 semaines, le coût pour l'utilisation de cette spécialité reviendra donc à 628,63€ toutes les 3 semaines, ce qui correspond à 209,54€ par semaine.

5) Coûts globaux des différentes spécialités en fonction des catégories de patients

Précédemment, nous avons expliqué en détails les posologies de chacune des spécialités à base d'EPO. De plus, nous avons déterminé le coût par semaine de ces spécialités en fonction de chaque posologie recommandée.

Désormais, nous allons déterminer le coût global du traitement pour chaque spécialité, en fonction encore une fois des différentes posologies, des catégories de patients, mais aussi en fonction de la durée du traitement. Pour cela, nous reprendrons les arbres décisionnels permettant de choisir la posologie de chacune des spécialités vues précédemment.

Cela permettra de comparer les coûts de l'ensemble des traitements et donc de choisir, pour un patient donné, quelle spécialité sera la plus économique. Cela permettra ainsi de mettre en place des « ordonnances types ».

a) Cas de l'Epres<sup>®</sup> et de ses biosimilaires (Binocrit<sup>®</sup>, Retacrit<sup>®</sup>)

Les figures 32, 33 et 34 représentent les coûts globaux de traitements par Epres<sup>®</sup>, Retacri<sup>®</sup> et Binocroit<sup>®</sup> en fonction des différentes catégories de patients.

Chez les patients de 40 à 50 kg

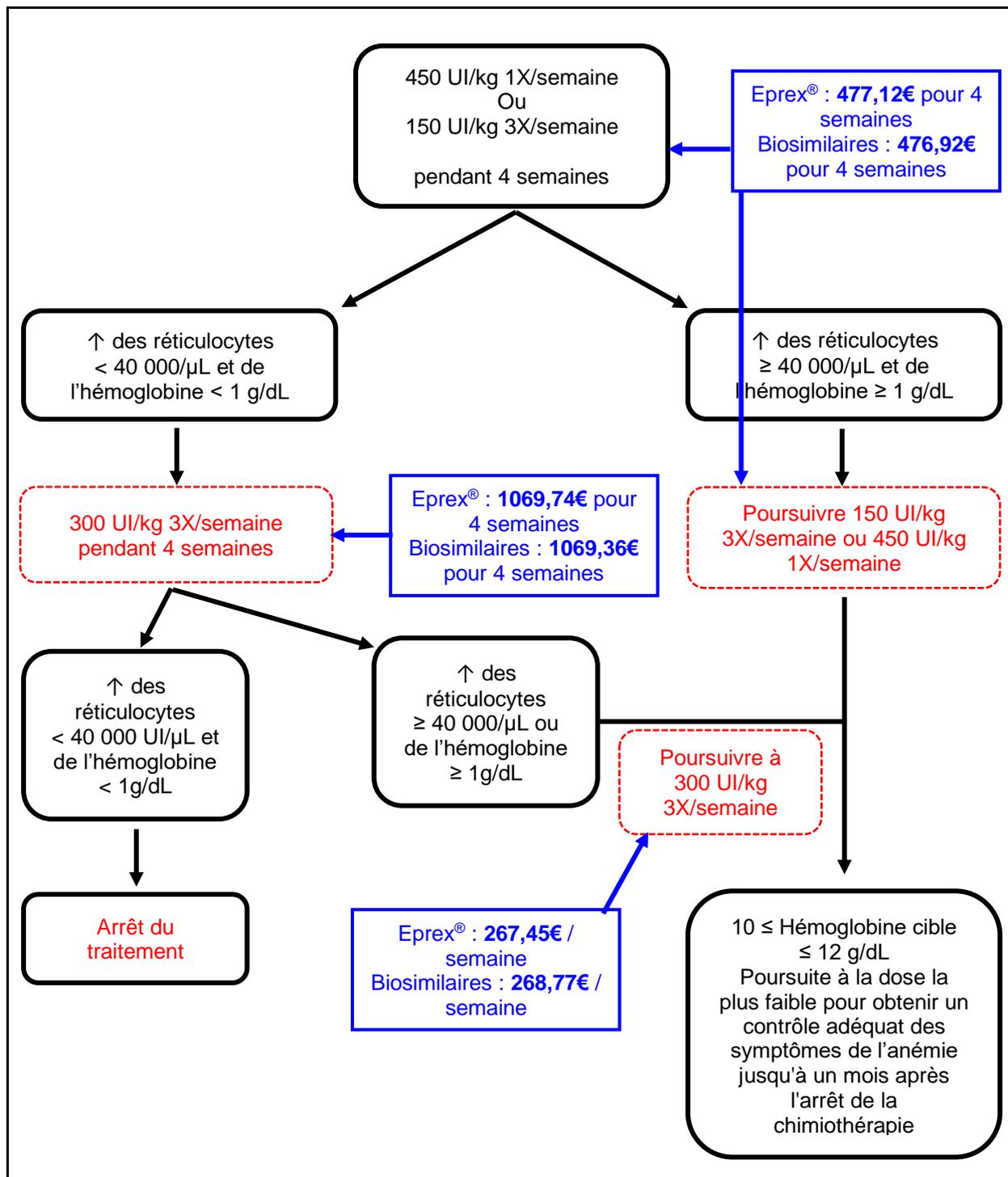


Figure 32 : Coût global de l'Epres<sup>®</sup> et de ses biosimilaires (Binocrit<sup>®</sup>, Retacrit<sup>®</sup>) chez les patients de 40 à 50 kg

Chez les patients de 50 à 80 kg

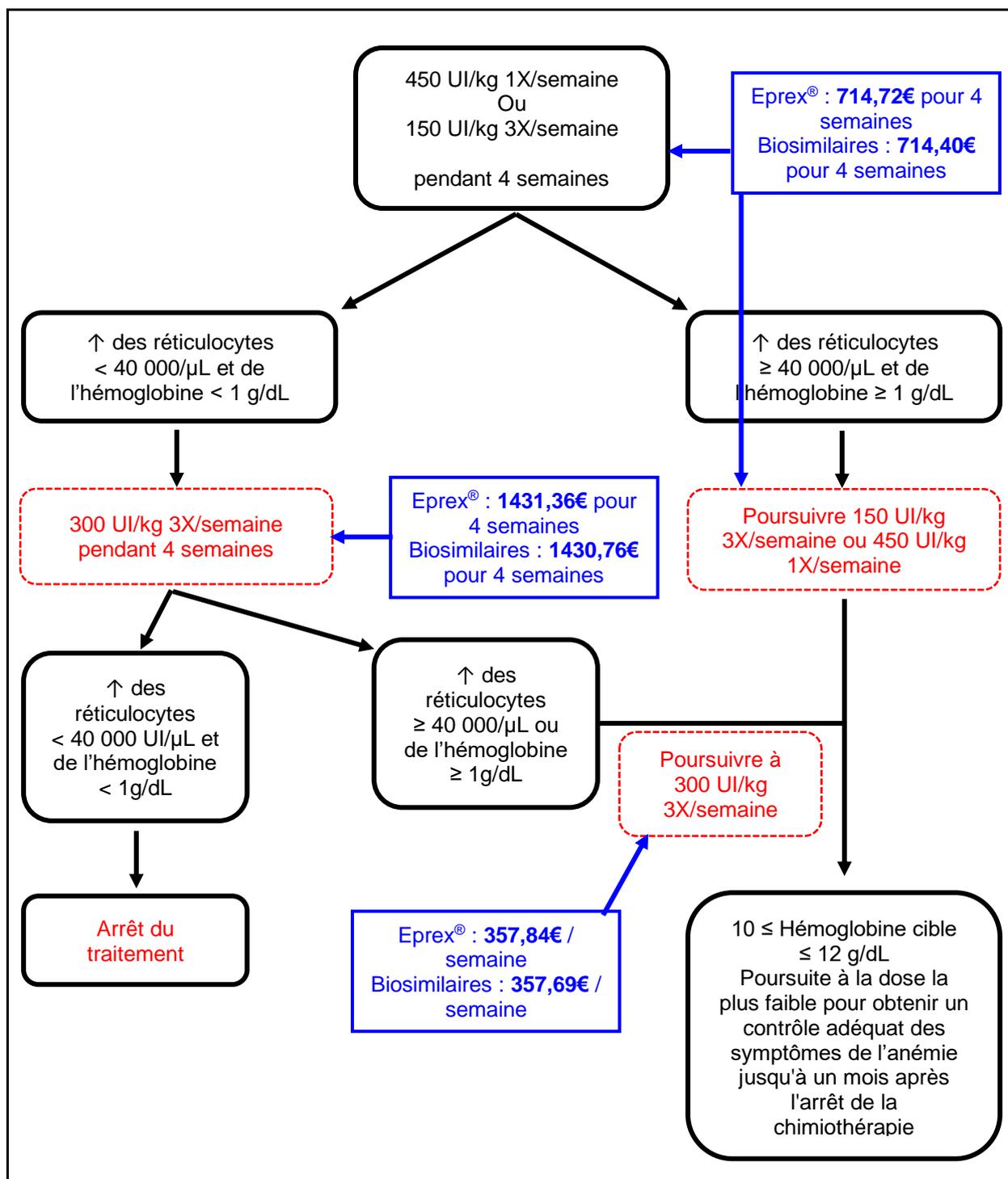


Figure 33 : Coût global de l'Epres® et de ses biosimilaires (Binocrit®, Retacrit®) chez les patients de 50 à 80 kg

Chez les patients de 80 à 100 kg

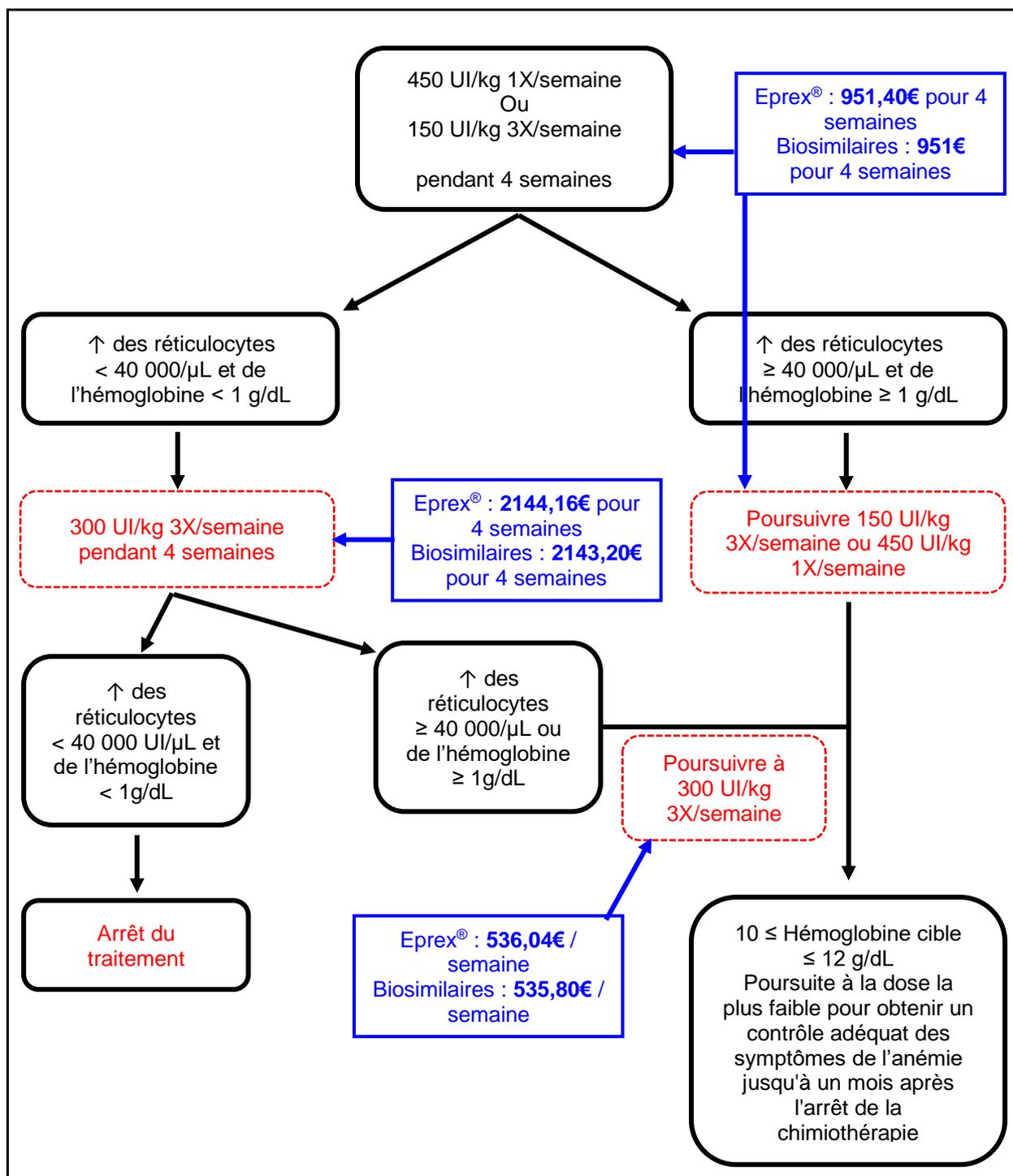


Figure 34 : Coût global de l'Epres® et de ses biosimilaires (Binocrit®, Retacrit®) chez les patients de 80 à 100 kg

b) Cas du Néorecormon®

La figure suivante représente le coût global du traitement par le Néorecormon®.

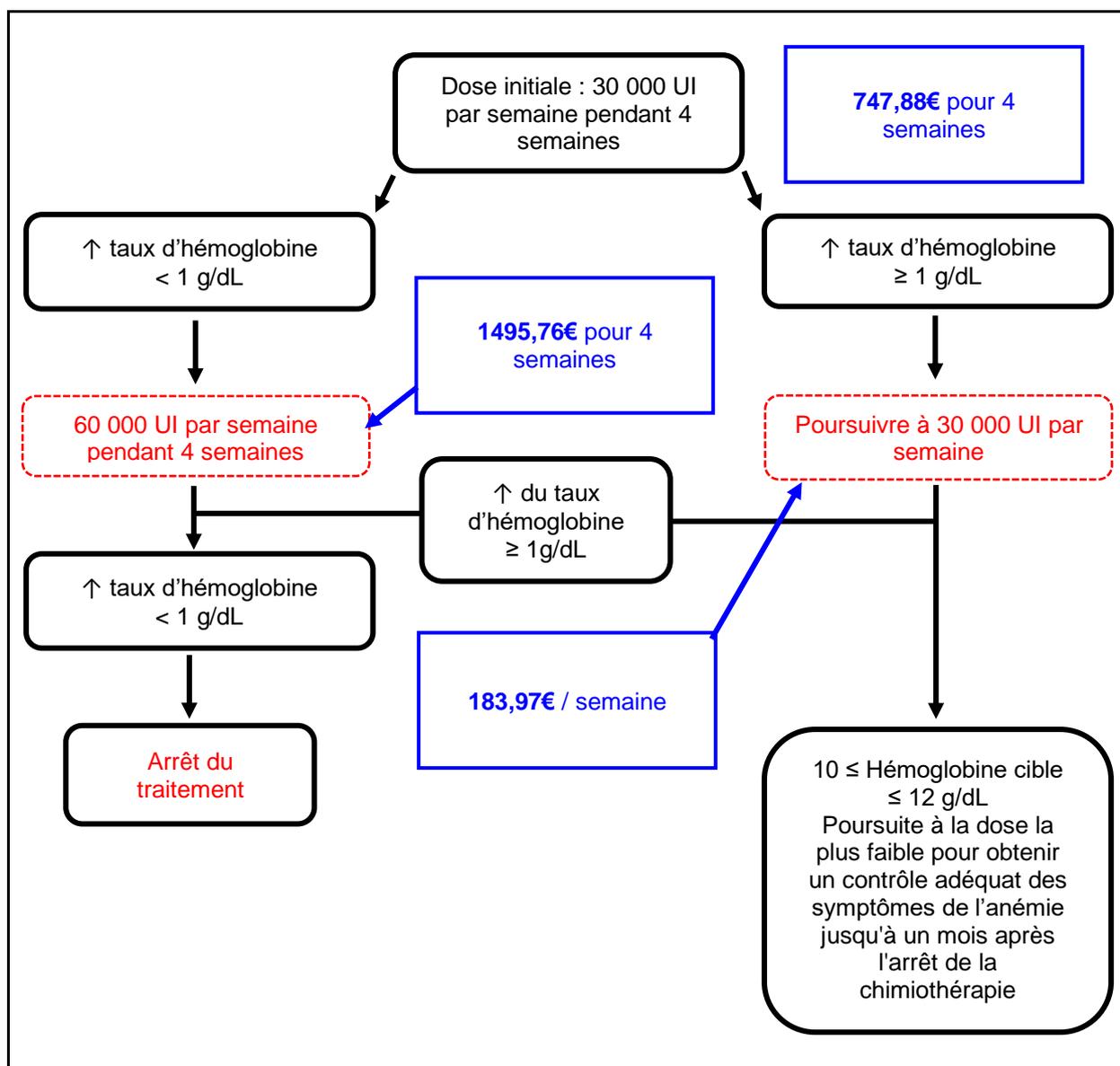


Figure 35 : Coût global du traitement par le Neorecormon® quel que soit le poids du patient

c) Cas de l'Eporatio®

La figure suivante représente le coût global du traitement par l'Eporatio®.

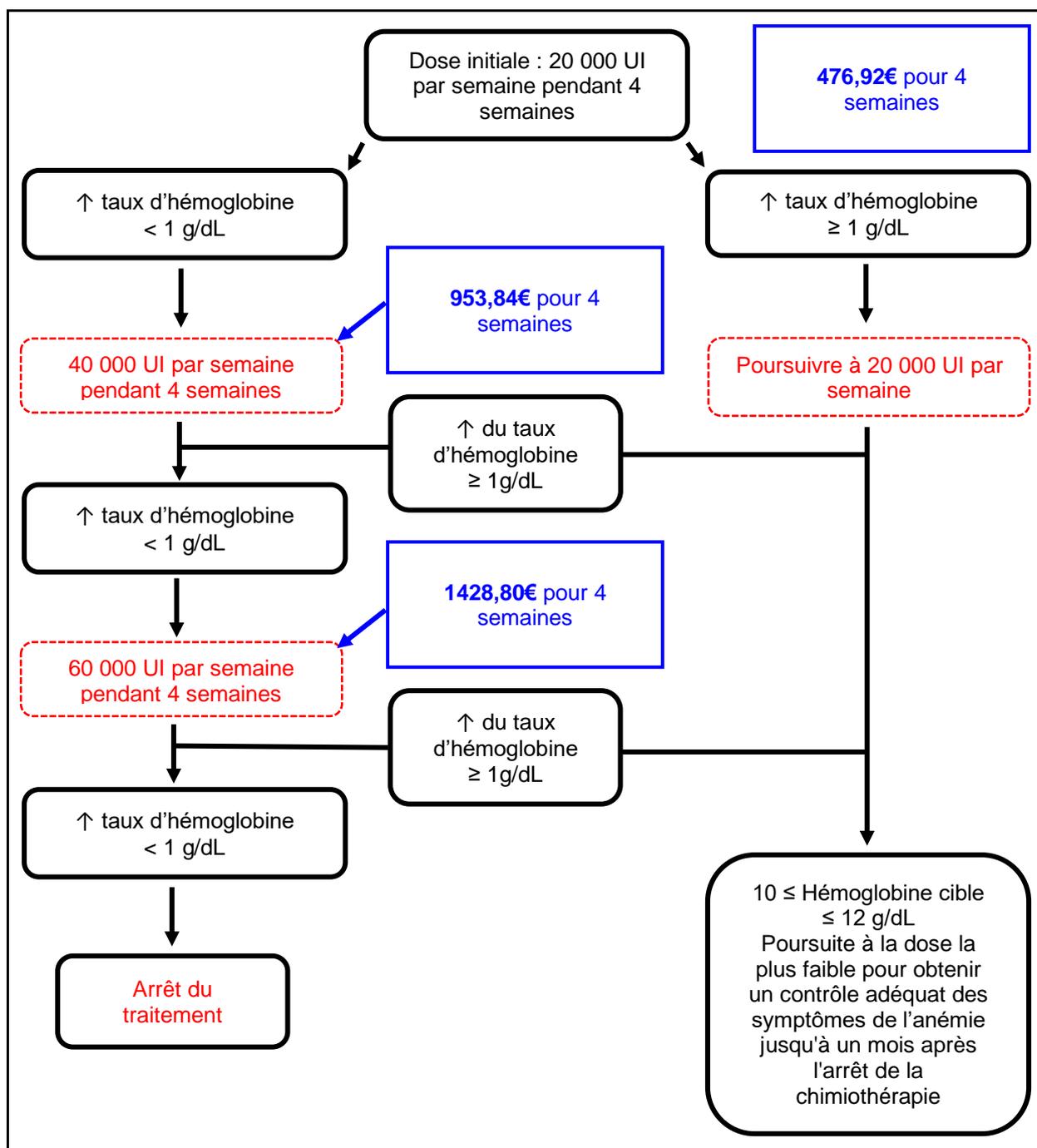


Figure 36 : Coût global du traitement par l'Eporatio® quel que soit le poids du patient

#### d) Cas de l'Aranesp®

La figure suivante représente le coût global d'un traitement par l'Aranesp®.

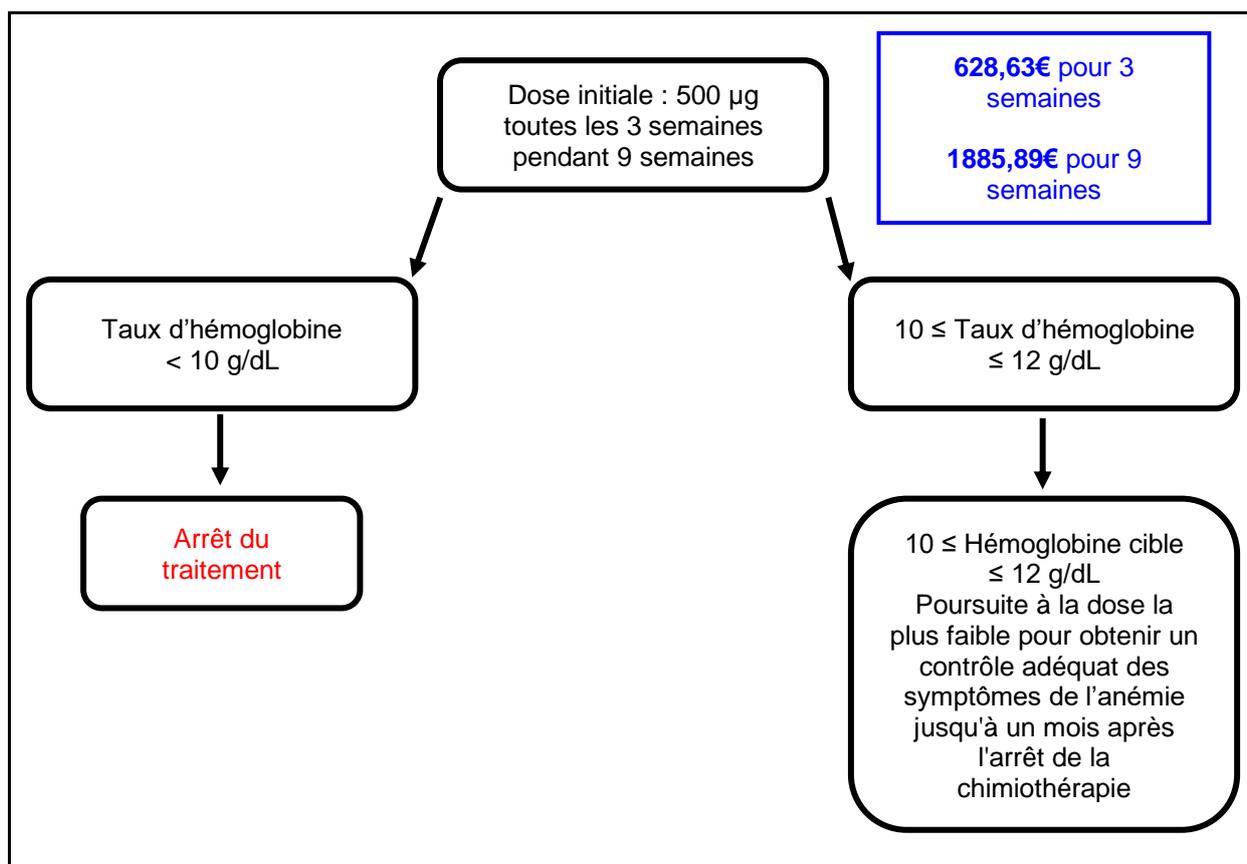


Figure 37 : Coût global du traitement par l'Aranesp® quel que soit le poids du patient

#### 6) Ordonnances types

La détermination du coût global des traitements pour chacune des spécialités existantes nous permettra maintenant d'établir, pour un patient donné, quelle doit être la spécialité à utiliser en première intention afin d'optimiser les coûts de traitement. En cas d'échec du traitement de première intention, nous pourrions également établir quelle spécialité devra être utilisée en deuxième, troisième voire en quatrième intention.

##### a) Patients de 40 à 50 kg

Les logigrammes mettant en évidence le coût global des différentes spécialités, en fonction de la posologie et de la réponse du patient au traitement, ont permis de classer ces spécialités en fonction de leur coût.

Chez les patients ayant un poids compris entre 40 et 50 kg, on obtient le classement suivant :

$$\text{Eporatio}^{\text{®}} \leq \text{Eprex}^{\text{®}}, \text{Binocrit}^{\text{®}}, \text{Retacrit}^{\text{®}} < \text{Néorecormon}^{\text{®}} < \text{Aranesp}^{\text{®}}$$

Ainsi, la spécialité la moins coûteuse est l'Eporatio<sup>®</sup>. A l'inverse, celle dont le coût est le plus élevé est l'Aranesp<sup>®</sup>. En effet, un traitement par l'Aranesp<sup>®</sup> induit un coût certain de 2066,94€ pour 9 semaines.

En première intention, nous estimons donc préférable d'utiliser l'Eporatio<sup>®</sup> ou l'Eprex<sup>®</sup> et ses biosimilaires (Binocrit<sup>®</sup>, Retacrit<sup>®</sup>) à un dosage de 20 000 UI une fois par semaine pendant 4 semaine (voir Figure 38).

**cerfa**  
n° 12708\*02

## ordonnance de médicaments, de produits ou de prestations d'exception

article R. 163-2, 3ème alinéa et R. 165-1 dernier alinéa du Code de la sécurité sociale  
article L. 115 du Code des pensions militaires d'invalidité et des victimes de guerre

**VOLET 1**  
à conserver  
par l'assuré(e)

**personne recevant les soins et assuré(e) (voir notice au verso du volet 1)**

**personne recevant les soins** (la ligne "nom et prénom" est obligatoirement remplie par le médecin)

nom et prénom

(nom de famille (de naissance) suivi du nom d'usage (facultatif et s'il y a lieu))

numéro d'immatriculation

date de naissance

**assuré(e)** (à remplir si la personne recevant les soins n'est pas l'assuré(e))

nom et prénom

(nom de famille (de naissance) suivi du nom d'usage (facultatif et s'il y a lieu))

numéro d'immatriculation

adresse de l'assuré(e)

**identification du prescripteur et de la structure dans laquelle il exerce**

nom et prénom

raison sociale

adresse

numéro d'identification

n° structure

identifiant

médicament, indiqu  
 produit ou prestati  
s'il s'agit d'un médic

**Eporatio® 20 000 UI  
ou Eprex® 20 000 UI  
ou Binocrit® 20 000 UI  
ou Retacrit® 20 000 UI**

1 injection par semaine pendant 4 semaines

s'il s'agit d'un produ

durée du traitement, le cas échéant

**conditions de prise en charge**

maladie  soins en rapport avec une ALD : oui  non  soins dispensés au titre de l'art. L. 115

accident du travail ou maladie professionnelle  date

Je soussigné(e), Docteur..... atteste que la prescription concernant le patient susvisé est conforme aux indications et aux conditions de prescription et d'utilisation prévues par la fiche d'information thérapeutique établie par la Haute Autorité de Santé. S'il existe, le volet patient de ladite fiche a été remis par mes soins à ce patient.

si prescription initiale par un établissement, date limite de la prochaine consultation dans l'établissement

date

signature du prescripteur

Figure 38 : Prescription en 1ère intention d'une EPO chez les patients de 40 à 50 kg

En cas de réponse insuffisante du patient à l'Eprex®, au Binocrit® ou au Retacrit® 20 000 UI après 4 semaines de traitement, il conviendra alors de passer sur l'Eporatio® 20 000 UI. A l'inverse, en cas de réponse insuffisante à l'Eporatio® 20 000 UI, deux solutions sont possibles :

- passer à l'Eprex® ou à l'un de ses biosimilaires à un dosage de 20 000 UI ;
- ou augmenter le dosage de l'Eporatio® à 40 000 UI par semaine pendant 4 semaines (voir Figure 39).

**cerfa** n° 12708\*02 **ordonnance de médicaments, de produits ou de prestations d'exception** **VOLET 1 à conserver par l'assuré(e)**

article R. 163-2, 3ème alinéa et R. 165-1 dernier alinéa du Code de la sécurité sociale  
 article L. 115 du Code des pensions militaires d'invalidité et des victimes de guerre

personne recevant les soins et assuré(e) (voir notice au verso du volet 1)

personne recevant les soins (la ligne "nom et prénom" est obligatoirement remplie par le médecin)

nom et prénom  
 (nom de famille (de naissance) suivi du nom d'usage (facultatif et s'il y a lieu))

numéro d'immatriculation **1**

date de naissance

assuré(e) (à remplir si la personne recevant les soins n'est pas l'assuré(e))

nom et prénom  
 (nom de famille (de naissance) suivi du nom d'usage (facultatif et s'il y a lieu))

numéro d'immatriculation

adresse de l'assuré(e)

identification du prescripteur et de la structure dans laquelle il exerce

nom et prénom

raison sociale

adresse **2**

numéro de structure

identifiant

médicament, indication  
 produit ou prestation  
 s'il s'agit d'un médicament

médicament, indication  
 produit ou prestation  
 s'il s'agit d'un produit

durée du traitement, le cas échéant

maladie  soins en rapport avec une ALD : oui  non  soins dispensés au titre de l'art. L. 115

accident du travail ou maladie professionnelle  date

Je soussigné(e), Docteur....., atteste que la prescription concernant le patient susvisé est conforme aux indications et aux conditions de prescription et d'utilisation prévues par la fiche d'information thérapeutique établie par la Haute Autorité de Santé. S'il existe, le volet patient de ladite fiche a été remis par mes soins à ce patient.

si prescription initiale par un établissement, date limite de la prochaine consultation dans l'établissement

date signature du prescripteur

**Si échec Eprex<sup>®</sup>, Binocrit<sup>®</sup> ou Retacrit<sup>®</sup> 20 000 UI :**  
**Eporatio<sup>®</sup> 20 000 UI**

**Si échec Eporatio<sup>®</sup> 20 000 UI :**  
**Eporatio<sup>®</sup> 40 000 UI**  
**ou Eprex<sup>®</sup>, Binocrit<sup>®</sup>, Retacrit<sup>®</sup> 20 000 UI**

**1 injection par semaine pendant 4 semaines**

Figure 39 : Prescription en deuxième intention d'une EPO chez les patients de 40 à 50 kg

Encore une fois, si après l'échec de l'Eprex<sup>®</sup> (ou de ses biosimilaires), l'Eporatio<sup>®</sup> 20 000 UI ne se montre pas efficace, il sera alors nécessaire de passer à l'Eporatio<sup>®</sup> 40 000 UI.

De même, si après l'échec de l'Eporatio<sup>®</sup> 20 000 UI, l'Eprex<sup>®</sup> ou l'un de ses biosimilaires s'avère inefficace à une posologie de 20 000 UI une fois par semaine pendant 4 semaines, il conviendra alors d'augmenter la posologie à 15 000 UI trois fois par semaine pendant 4 semaines.

Enfin, si les résultats obtenus avec l'Eporatio<sup>®</sup> 40 000 UI ne se montrent pas assez efficaces, une augmentation de son dosage à 60 000 UI devra alors être envisagée (voir Figure 40).

**cerfa**  
n° 12708\*02

## ordonnance de médicaments, de produits ou de prestations d'exception

article R. 163-2, 3ème alinéa et R. 165-1 dernier alinéa du Code de la sécurité sociale  
article L. 115 du Code des pensions militaires d'invalidité et des victimes de guerre

**VOLET 1**  
à conserver  
par l'assuré(e)

**personne recevant les soins et assuré(e) (voir notice au verso du volet 1)**

**personne recevant les soins** (la ligne "nom et prénom" est obligatoirement remplie par le médecin)

nom et prénom  
 (nom de famille (de naissance) suivi du nom d'usage (facultatif et s'il y a lieu))

numéro d'immatriculation  **1**

date de naissance

**assuré(e)** (à remplir si la personne recevant les soins n'est pas l'assuré(e))

nom et prénom  
 (nom de famille (de naissance) suivi du nom d'usage (facultatif et s'il y a lieu))

numéro d'immatriculation

adresse de l'assuré(e)

**1 Informations patient**  
 Nom, prénoms, date de naissance  
 Taille et poids (si nécessaire)

**identification du prescripteur et de la structure dans laquelle il exerce**

nom et prénom  raison sociale

adresse  **2**

identifiant  n° structure

médicament,  
 produit ou prestation  
 s'il s'agit d'un médicament

médicament,  
 produit ou prestation  
 s'il s'agit d'un produit ou d'une prestation

durée du traitement

maladie

accident du travail ou maladie professionnelle  date

Je soussigné(e), Docteur....., atteste que la prescription concernant le patient susvisé est conforme aux indications et aux conditions de prescription et d'utilisation prévues par la fiche d'information thérapeutique établie par la Haute Autorité de Santé. S'il existe, le volet patient de ladite fiche a été remis par mes soins à ce patient.

si prescription initiale par un établissement, date limite de la prochaine consultation dans l'établissement

date  signature du prescripteur

**Si échec Eporatio® 40 000 UI :**  
**Eporatio® 60 000 UI**  
 1 injection par semaine pendant 4 semaines

**Si échec Eprex® ou Binocrit® ou Retacrit® 20 000 UI :**  
**Eprex®, Binocrit®, Retacrit® 10 000 UI + 5000 UI**  
 1 injection de 10 000 UI et 1 injection de 5000 UI  
 3X/semaine pendant 4 semaines

Figure 40 : Prescription en troisième intention d'une EPO chez les patients de 40 à 50 kg

Enfin, en dernière intention, en cas d'échec à la fois de l'Eporatio® et de l'Eprex® ou de l'un de ses biosimilaires (Binocrit®, Retacrit®), le Néorecormon® ou l'Aranesp® pourront être utilisés (voir Figure 41).

**cerfa**  
n° 12708\*02

## ordonnance de médicaments, de produits ou de prestations d'exception

article R. 163-2, 3ème alinéa et R. 165-1 dernier alinéa du Code de la sécurité sociale  
article L. 115 du Code des pensions militaires d'invalidité et des victimes de guerre

**VOLET 1**  
à conserver  
par l'assuré(e)

**personne recevant les soins et assuré(e) (voir notice au verso du volet 1)**

**personne recevant les soins** (la ligne "nom et prénom" est obligatoirement remplie par le médecin)

nom et prénom

(nom de famille (de naissance) suivi du nom d'usage (facultatif et s'il y a lieu))

numéro d'immatriculation

date de naissance

**assuré(e)** (à remplir si la personne recevant les soins n'est pas l'assuré(e))

nom et prénom

(nom de famille (de naissance) suivi du nom d'usage (facultatif et s'il y a lieu))

numéro d'immatriculation

adresse de l'assuré(e)

**1 Informations patient**  
Nom, prénoms, date de naissance  
Taille et poids (si nécessaire)

**identification du prescripteur et de la structure dans laquelle il exerce**

nom et prénom

raison sociale

adresse

numéro d'identification

numéro structure

**Faire pratiquer par une IDE :**

**Si échec Eporatio® et Eprex® ou Binocrit® ou Retacrit® :**

**Néorecormon® 30 000 UI**  
1 injection par semaine pendant 4 semaines

**ou Aranesp® 500 µg**  
1 injection toutes les 3 semaines pendant 9 semaines

médicament,  
 produit ou prestation  
s'il s'agit d'un médicament,  
s'il s'agit d'un produit ou d'une prestation,  
durée du traitement  
maladie   
accident du travail ou maladie professionnelle  date

Je soussigné(e), Docteur....., atteste que la prescription concernant le patient susvisé est conforme aux indications et aux conditions de prescription et d'utilisation prévues par la fiche d'information thérapeutique établie par la Haute Autorité de Santé. S'il existe, le volet patient de ladite fiche a été remis par mes soins à ce patient.

si prescription initiale par un établissement, date limite de la prochaine consultation dans l'établissement

date

signature du prescripteur

Figure 41 : Prescription en dernière intention d'une EPO chez les patients de 40 à 50 kg

b) Patients de 50 à 80 kg

Encore une fois, les logigrammes vus précédemment nous ont permis – pour cette catégorie de patients – de classer les différentes spécialités en fonction de leur coût. Ce classement est le suivant :

Eporatio® < Eprex® ou Binocrit® ou Retacrit® < Néorecormon® < Aranesp®

Chez les patients ayant un poids compris entre 50 et 80 kg, la spécialité la moins coûteuse est l'Eporatio®. Pour les mêmes raisons que précédemment, l'Aranesp® est considérée comme la spécialité la plus onéreuse.



personne recevant les soins et assuré(e) (voir notice au verso du volet 1)

personne recevant les soins (la ligne "nom et prénom" est obligatoirement remplie par le médecin)

nom et prénom

(nom de famille (de naissance) suivi du nom d'usage (facultatif et s'il y a lieu))

numéro d'immatriculation

date de naissance

assuré(e) (à remplir si la personne recevant les soins n'est pas l'assuré(e))

nom et prénom

(nom de famille (de naissance) suivi du nom d'usage (facultatif et s'il y a lieu))

numéro d'immatriculation

adresse de l'assuré(e)

1 Informations patient  
Nom, prénoms, date de naissance  
Taille et poids (si nécessaire)

identification du prescripteur et de la structure dans laquelle il exerce

nom et prénom

raison sociale

adresse

numéro d'immatriculation

identifiant

n° structure  
(AM, PNEISS ou SIRET)

à compléter par le prescripteur

médicament, indication

produit ou prestation

s'il s'agit d'un médicament

s'il s'agit d'un produit

durée du traitement, le cas échéant

*Faire pratiquer par une IDE :*

**Si échec de l'Eporatio® 20 000 UI :**  
**Eporatio® 40 000 UI**

**1 injection par semaine pendant 4 semaines**

conditions de prise en charge

maladie  soins en rapport avec une ALD : oui  non  soins dispensés au titre de l'art. L. 115

accident du travail ou maladie professionnelle  date

Je soussigné(e), Docteur..... atteste que la prescription concernant le patient susvisé est conforme aux indications et aux conditions de prescription et d'utilisation prévues par la fiche d'information thérapeutique établie par la Haute Autorité de Santé. S'il existe, le volet patient de ladite fiche a été remis par mes soins à ce patient.

si prescription initiale par un établissement, date limite de la prochaine consultation dans l'établissement

date

signature du prescripteur

Figure 43 : Prescription en deuxième intention d'une EPO chez les patients de 50 à 80 kg

Enfin, si l'Eporatio® au dosage de 40 000 UI n'est toujours pas efficace et ne permet pas d'atteindre le résultat cible, une dernière augmentation de posologie pourra être proposée. Ainsi, il sera recommandé de passer à l'Eporatio® 60 000 UI une fois par semaine pendant 4 semaines.

**cerfa**  
n° 12708\*02

## ordonnance de médicaments, de produits ou de prestations d'exception

article R. 163-2, 3ème alinéa et R. 165-1 dernier alinéa du Code de la sécurité sociale  
article L. 115 du Code des pensions militaires d'invalidité et des victimes de guerre

**VOLET 1**  
à conserver  
par l'assuré(e)

**personne recevant les soins et assuré(e) (voir notice au verso du volet 1)**

**personne recevant les soins** (la ligne "nom et prénom" est obligatoirement remplie par le médecin)

nom et prénom  
*(nom de famille (de naissance) suivi du nom d'usage (facultatif et s'il y a lieu))*

numéro d'immatriculation  **1**

date de naissance

**assuré(e)** (à remplir si la personne recevant les soins n'est pas l'assuré(e))

nom et prénom  
*(nom de famille (de naissance) suivi du nom d'usage (facultatif et s'il y a lieu))*

numéro d'immatriculation

adresse de l'assuré(e)

**1 Informations patient**  
Nom, prénoms, date de naissance  
Taille et poids (si nécessaire)

**identification du prescripteur et de la structure dans laquelle il exerce**

nom et prénom

raison sociale

adresse

numéro d'immatriculation  **2**

numéro structure   
*(AM, PNEUSS ou SIRET)*

**à compléter par le prescripteur**

médicament, indication  
 produit ou prestation

s'il s'agit d'un médicament

s'il s'agit d'un produit

durée du traitement, le cas échéant

**conditions de prise en charge**

maladie  soins en rapport avec une ALD : oui  non  soins dispensés au titre de l'art. L. 115

accident du travail ou maladie professionnelle  date

Je soussigné(e), Docteur..... atteste que la prescription concernant le patient susvisé est conforme aux indications et aux conditions de prescription et d'utilisation prévues par la fiche d'information thérapeutique établie par la Haute Autorité de Santé. S'il existe, le volet patient de ladite fiche a été remis par mes soins à ce patient.

si prescription initiale par un établissement, date limite de la prochaine consultation dans l'établissement

date  signature du prescripteur

Figure 44 : Prescription en troisième intention d'une EPO chez les patients de 50 à 80 kg

c) Patients de 80 à 100 kg

Chez les patients présentant un poids compris entre 80 et 100 kg, la réflexion est identique à celle ayant été utilisée pour les patients de 50 à 80 kg.

En effet, la spécialité la moins coûteuse restant toujours l'Eporatio® pour cette catégorie de patients. En revanche, le coût de l'Eporex® et de ses biosimilaires est fortement accru, ce qui en fait le deuxième traitement le plus onéreux après l'Aranesp®. Chez les patients de 80 à 100 kg, on obtient le classement suivant :

Eporatio® < Néorecormon® < Eporax® ou Binocrit® ou Retacrit® < Aranesp®

Ainsi, en première intention, nous recommandons d'utiliser pour cette troisième catégorie de patients, l'Eporatio® 20 000 UI une fois par semaine pendant 4 semaines.

**cerfa**  
n° 12708\*02

## ordonnance de médicaments, de produits ou de prestations d'exception

article R. 163-2, 3ème alinéa et R. 165-1 dernier alinéa du Code de la sécurité sociale  
article L. 115 du Code des pensions militaires d'invalidité et des victimes de guerre

**VOLET 1**  
à conserver  
par l'assuré(e)

**personne recevant les soins et assuré(e) (voir notice au verso du volet 1)**

**personne recevant les soins** (la ligne "nom et prénom" est obligatoirement remplie par le médecin)

nom et prénom  
*(nom de famille (de naissance) suivi du nom d'usage (facultatif et s'il y a lieu))*

numéro d'immatriculation  **1**

date de naissance

**assuré(e)** (à remplir si la personne recevant les soins n'est pas l'assuré(e))

nom et prénom  
*(nom de famille (de naissance) suivi du nom d'usage (facultatif et s'il y a lieu))*

numéro d'immatriculation

adresse de l'assuré(e)

**1 Informations patient**  
Nom, prénoms, date de naissance  
Taille et poids (si nécessaire)

**identification du prescripteur et de la structure dans laquelle il exerce**

nom et prénom

raison sociale

adresse

numéro de téléphone

identifiant

n° structure  
*(AM, FINESSE ou SIRET)*

**à compléter par le prescripteur**

médicament, indication  
 produit ou prestation

s'il s'agit d'un médicament

s'il s'agit d'un produit

durée du traitement, le cas échéant

**conditions de prise en charge**

maladie  soins en rapport avec une ALD : oui  non  soins dispensés au titre de l'art. L. 115

accident du travail ou maladie professionnelle  date

Je soussigné(e), Docteur..... atteste que la prescription concernant le patient susvisé est conforme aux indications et aux conditions de prescription et d'utilisation prévues par la fiche d'information thérapeutique établie par la Haute Autorité de Santé. S'il existe, le volet patient de ladite fiche a été remis par mes soins à ce patient.

si prescription initiale par un établissement, date limite de la prochaine consultation dans l'établissement

date  signature du prescripteur

Faire pratiquer par une IDE :

**Eporatio® 20 000 UI**

1 injection par semaine pendant 4 semaines

Figure 45 : Prescription en première intention d'une EPO pour les patients de 80 à 100 kg

En deuxième intention, en cas d'échec de l'Eporatio® 20 000 UI, il sera préférable d'augmenter la posologie est de passer à l'Eporatio® 40 000 UI une fois par semaine pendant 4 semaines.

# ordonnance de médicaments, de produits ou de prestations d'exception

article R. 163-2, 3ème alinéa et R. 165-1 dernier alinéa du Code de la sécurité sociale  
article L. 115 du Code des pensions militaires d'invalidité et des victimes de guerre

VOLET 1  
à conserver  
par l'assuré(e)

personne recevant les soins et assuré(e) (voir notice au verso du volet 1)

personne recevant les soins (la ligne "nom et prénom" est obligatoirement remplie par le médecin)

nom et prénom

(nom de famille (de naissance) suivi du nom d'usage (facultatif et s'il y a lieu))

numéro d'immatriculation

date de naissance

assuré(e) (à remplir si la personne recevant les soins n'est pas l'assuré(e))

nom et prénom

(nom de famille (de naissance) suivi du nom d'usage (facultatif et s'il y a lieu))

numéro d'immatriculation

adresse de l'assuré(e)

**1 Informations patient**  
Nom, prénoms, date de naissance  
Taille et poids (si nécessaire)

identification du prescripteur et de la structure dans laquelle il exerce

nom et prénom

raison sociale

adresse

numéro d'immatriculation

identifiant

n° structure  
(AM, PNEUSS ou SIRET)

à compléter par le prescripteur

médicament, indication

produit ou prestation

s'il s'agit d'un médicament

s'il s'agit d'un produit

durée du traitement, la

**Faire pratiquer par une IDE :**  
**Si échec de l'Eporatio® 20 000 UI :**  
**Eporatio® 40 000 UI**  
**1 injection par semaine pendant 4 semaines**

conditions de prise en charge

maladie  soins en rapport avec une ALD : oui  non  soins dispensés au titre de l'art. L. 115

accident du travail ou maladie professionnelle  date

Je soussigné(e), Docteur..... atteste que la prescription concernant le patient susvisé est conforme aux indications et aux conditions de prescription et d'utilisation prévues par la fiche d'information thérapeutique établie par la Haute Autorité de Santé. S'il existe, le volet patient de ladite fiche a été remis par mes soins à ce patient.

si prescription initiale par un établissement, date limite de la prochaine consultation dans l'établissement

date

signature du prescripteur

Figure 46 : Prescription en deuxième intention d'une EPO pour les patients de 80 à 100 kg

Enfin, si l'utilisation de l'Eporatio® 40 000 UI s'avère inefficace, il conviendra alors d'augmenter à nouveau la posologie jusqu'à 60 000 UI une fois par semaine pendant 4 semaines.

# ordonnance de médicaments, de produits ou de prestations d'exception

article R. 163-2, 3ème alinéa et R. 165-1 dernier alinéa du Code de la sécurité sociale  
article L. 115 du Code des pensions militaires d'invalidité et des victimes de guerre

VOLET 1  
à conserver  
par l'assuré(e)

personne recevant les soins et assuré(e) (voir notice au verso du volet 1)

**personne recevant les soins** (la ligne "nom et prénom" est obligatoirement remplie par le médecin)

nom et prénom  
*(nom de famille (de naissance) suivi du nom d'usage (facultatif et s'il y a lieu))*

numéro d'immatriculation

date de naissance

**assuré(e)** (à remplir si la personne recevant les soins n'est pas l'assuré(e))

nom et prénom  
*(nom de famille (de naissance) suivi du nom d'usage (facultatif et s'il y a lieu))*

numéro d'immatriculation

adresse de l'assuré(e)

*nom et n° du centre de paiement ou de la section mutualiste (pour les salariés) ou nom et n° de l'organisme conventionné (pour les non salariés)*

**1 Informations patient**  
Nom, prénoms, date de naissance  
Taille et poids (si nécessaire)

identification du prescripteur et de la structure dans laquelle il exerce

nom et prénom

raison sociale

adresse

numéro d'identification

numéro de structure  
*(AM, FINISS ou SIRET)*

identifiant

à compléter par le prescripteur

médicament, indicat

produit ou prestati

s'il s'agit d'un médic

s'il s'agit d'un produ

durée du traitement, le cas échéant

Faire pratiquer par une IDE :

Si échec de l'Eporatio® 40 000 UI :  
Eporatio® 60 000 UI

1 injection par semaine pendant 4 semaines

conditions de prise en charge

maladie  soins en rapport avec une ALD : oui  non  soins dispensés au titre de l'art. L. 115

accident du travail ou maladie professionnelle  date

Je soussigné(e), Docteur....., atteste que la prescription concernant le patient susvisé est conforme aux indications et aux conditions des prescription et d'utilisation prévues par la fiche d'information thérapeutique établie par la Haute Autorité de Santé. S'il existe, le volet patient de ladite fiche a été remis par mes soins à ce patient.

si prescription initiale par un établissement, date limite de la prochaine consultation dans l'établissement

date

signature du prescripteur

Figure 47 : Prescription en troisième intention d'une EPO pour les patients de 80 à 100 kg

# Conclusion

---

Les médicaments biosimilaires sont donc des médicaments biologiques en plein essor du fait des nombreux brevets de princeps tombés dans le domaine public. D'une manière générale, ces médicaments sont caractérisés par une certaine complexité en raison de différents aspects tels que leur structure protéique, leur procédé de fabrication, leur législation ainsi que leurs règles de prescription, d'interchangeabilité, et de délivrance.

Dans le domaine de l'oncologie, les médicaments biologiques contenant des G-CSF ou des EPO sont très utilisés, notamment du fait de la fréquence de survenue élevée de neutropénie fébrile et / ou d'anémie chimio-induite, effets indésirables parfois graves et pouvant altérer le pronostic des patients, aggraver leur état ou retarder leurs séances de chimiothérapie. Les EPO et les G-CSF disposent par ailleurs de recommandations d'utilisation bien définies dans la littérature médicale.

Comme nous l'avons vu, ces facteurs de croissance cellulaire doivent faire l'objet d'une prescription hospitalière. En ce qui concerne les biosimilaires, la notion d'interchangeabilité a été conçue afin de permettre au médecin de passer – en cours de traitement – d'un médicament biologique de référence à son biosimilaire et inversement.

Quant à la substitution d'un médicament biologique de référence par le pharmacien, elle demeure interdite depuis la parution de la loi de financement de la Sécurité Sociale pour 2020.

L'utilisation fréquente de ces médicaments en oncologie et l'apparition récente des biosimilaires nous ont poussé à nous interroger sur la possibilité de réaliser des économies de santé, c'est pourquoi nous avons réalisé l'étude des coûts pour les biosimilaires des G-CSF et des EPO en troisième partie.

Cette étude a permis de rendre compte de la complexité des biosimilaires et de leur princeps d'un point de vue économique. En effet, en raison des nombreux princeps et de la différence de coût marquée entre princeps, la réalisation d'économies de santé ne se résume pas à l'utilisation d'un biosimilaire comme cela peut être le cas pour les

médicaments génériques. Il est également nécessaire de prendre en compte de manière assez précise et individuelle les caractéristiques des patients (poids, surface corporelle...). Dans le cas de ces médicaments, il vaut parfois mieux utiliser un princeps existant plutôt que le biosimilaire d'un autre princeps. C'est le cas notamment dans les neutropénies pour les patients présentant un poids > 60 kg et une surface corporelle < 1,8m<sup>2</sup> : il est préférable, pour limiter les coûts, d'utiliser le Granocyte® 34 UI plutôt que les biosimilaires du Neupogen®.

Pour terminer, la création des différentes ordonnances types ont pour objectif de fournir aux prescripteurs un outil et une aide à la prescription et cela afin de limiter les dépenses de santé. Enfin, au vu de l'émergence croissante des biosimilaires dans différents et nombreux domaines, d'autres études de ce genre – avec d'autres médicaments biologiques disposant de biosimilaires – pourraient être réalisées dans le futur afin d'optimiser ces dépenses et ainsi réaliser des économies.

# Liste des abréviations

---

ADN : Acide désoxyribonucléique  
G-CSF : *Granulocyte-Colony Stimulating Factor*  
EPO : Erythropoïétine  
PHMEV : Prescription Hospitalière Médicamenteuse Effectuée en Ville  
PHEV : Prescription Hospitalière Effectuée en Ville  
CHO : *Chinese Hamster Ovary cells*  
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché  
LEEM : Les Entreprises du Médicament  
CCP : Certificat Complémentaire de Protection  
RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit  
EMA : *European Medicines Agency*  
CHMP : *Committee for Medicinal Products for Human Use*  
HBPM : Héparine de Bas Poids Moléculaire  
FSH : Hormone Folliculo-Stimulante  
ADME : Absorption-Distribution-Métabolisme-Elimination  
PK : Pharmacocinétique  
PD : Pharmacodynamie  
CSH : Cellules Souches Hématopoïétiques  
CFU-M : *Colony Forming Unit-Monocyte*  
CFU-GM : *Colony Forming Unit Granulocyte-Monophage*  
GM-CSF : *Granulocyte Macrophage-Colony Stimulating Factor*  
DGOS : Direction Générale de l'Offre de Soins  
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament  
RPPS : Répertoire Partagé des Professionnels de Santé  
FINESS : Fichier National des Etablissements Sanitaires et Sociaux  
PIH : Prescription Initiale Hospitalière  
BFU-E : *Burst Forming Unit-Erythroïd*  
CFU-E : *Colony Forming Unit-Erythroïd*  
BFU-MK : *Burst Forming Unit-Megakariocyte*  
CFU-GEMM : *Colony-Forming Unit-Granulocyte Erythrocyte Monocyte Macrophage*  
CFU-Eo : *Colony Forming Unit-Eosinophile*  
CFU-Ba : *Colony Forming Unit-Basophile*  
TNF : *Tumor Necrosis Factor*  
ESMO : *European Society for Medical Oncology*  
EORTC : *European Organisation for Research and Treatment of Cancer*  
ASCO : *American Society of Clinical Oncology*  
ECAS : *European Cancer Anaemia Survey*  
ASE : Agent Stimulant l'Erythropoïèse  
ARS : Agence Régionale de Santé



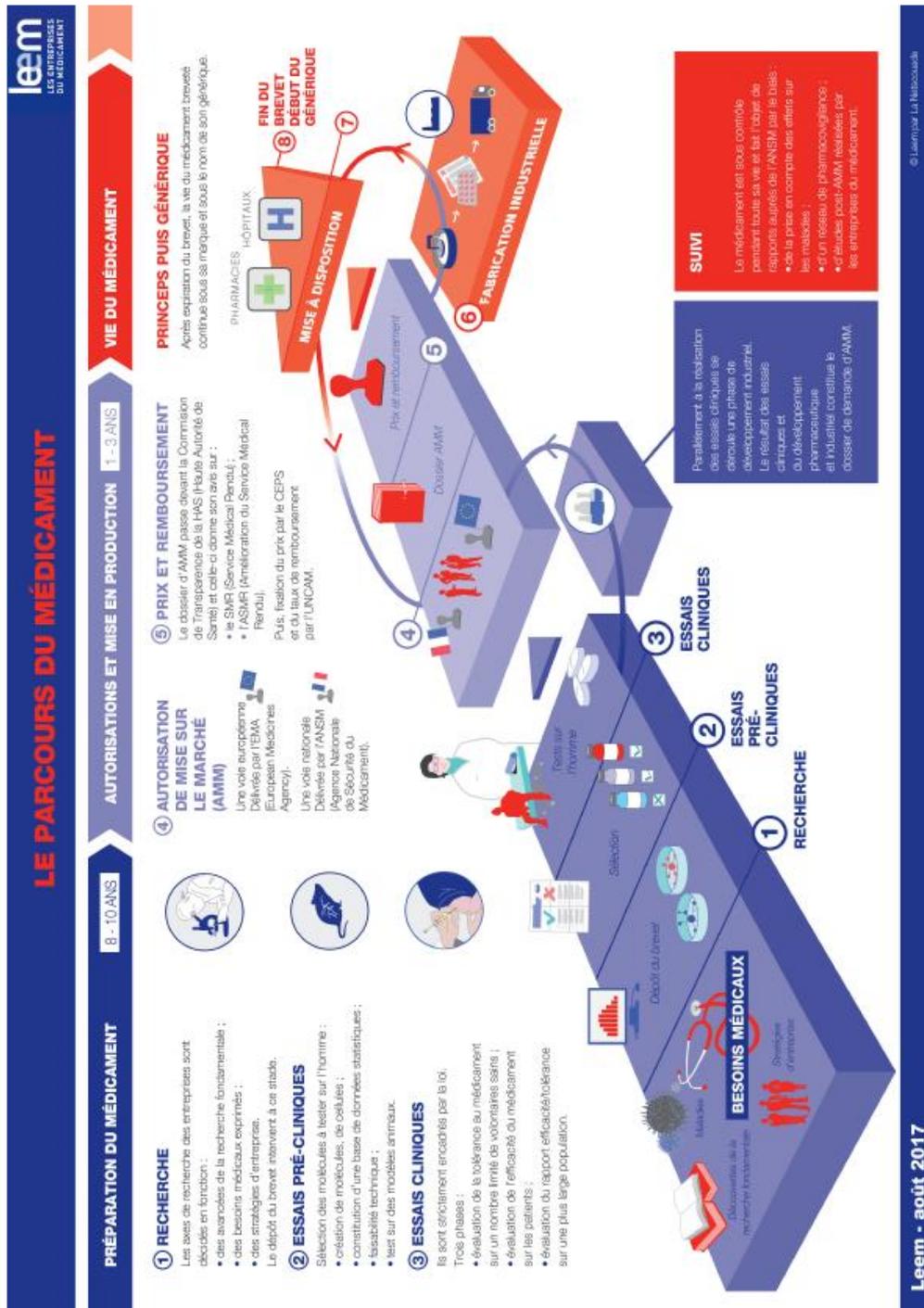


Figure 48 : Annexe 1 : Parcours du médicament au cours de sa vie(100)

**Table 5 – Common chemotherapy regimens associated with intermediate or high risk of febrile neutropenia.**

Malignancy	FN risk category (%)	Chemotherapy regimen and reference	FN risk (%)
Breast cancer	>20	AC → docetaxel <sup>43,109,110</sup>	5–25
		Docetaxel → AC <sup>109</sup>	40
		Doxorubicin/docetaxel <sup>111,112</sup>	33–48
		Doxorubicin/paclitaxel <sup>43,86,113</sup>	21–32
		TAC <sup>43,60,114</sup>	22–25 (no PP)
			5–7 (PEG-F PP)
		DD/DDG FEC <sup>115</sup>	71/59
		DDG <sup>c</sup> doxorubicin → paclitaxel → cyclophosphamide <sup>116</sup>	2 (with PP)
		DDG <sup>c</sup> doxorubicin/cyclophosphamide → paclitaxel <sup>116</sup>	2 (with PP)
		DDG epirubicin/cyclophosphamide <sup>117</sup>	8 (with PP)
		AC <sup>b,43</sup>	10–20
		Doxorubicin/vinorelbine <sup>118</sup>	15
		Docetaxel <sup>43,119</sup>	16–17
		Capecitabine/docetaxel <sup>43,119</sup>	13
		Cyclophosphamide/mitoxantrone <sup>120</sup>	11
	FEC-D <sup>77,80</sup>	25–46 in clinical practice	
	FEC-100 <sup>121,d</sup>	13 despite PP	
		17 despite SP	
		14	
	AC <sup>122,d</sup>	13	
	Epidoxorubicin/cyclophosphamide <sup>a,123</sup>	14	
	CEP <sup>117</sup>	14	
	FEC 120 <sup>117,124</sup>	9–14	
	CMF <sup>125,126</sup>	0–3	
	CMF oral <sup>124</sup>	1	
	Doxorubicin/cyclophosphamide <sup>120</sup>	0–3	
	Doxorubicin → paclitaxel → cyclophosphamide <sup>116</sup>	3	
	Doxorubicin/cyclophosphamide → paclitaxel <sup>116</sup>	5	
	FAC 50 <sup>127</sup>	5	
	Epirubicin/cyclophosphamide ± lonidamide <sup>128</sup>	7	
Small cell lung cancer	>20	ACE <sup>1,14,45,88,129,130</sup>	24–57
		Topotecan <sup>a,43,131</sup>	28
		ICE <sup>132</sup>	24
		VICE <sup>133</sup>	70
		DDG <sup>c</sup> ACE <sup>88,129</sup>	34–56
		DDG <sup>c</sup> ICE <sup>132</sup>	18
		DDG <sup>c</sup> CAV → PE <sup>134</sup>	4
		CAV <sup>135</sup>	14
		Etoposide/carboplatin <sup>43</sup>	10–20
	10–20	Topotecan/cisplatin <sup>43,136</sup>	19
		Tirapazamine/cisplatin/etoposide/irradiation <sup>137</sup>	14
		CODE <sup>138</sup>	19
		CAV → PE <sup>138,139</sup>	3–9
		Paclitaxel/carboplatin <sup>140</sup>	9
			9
<10		9	
		9	
		9	
Non-small cell lung cancer	>20	Docetaxel/carboplatin <sup>43,85</sup>	26
			26
			26
	10–20	Etoposide/cisplatin <sup>a,141</sup>	54
		Cisplatin/vinorelbine/cetuximab <sup>105</sup>	22
		VIG <sup>43,142</sup>	25
		Paclitaxel/cisplatin <sup>43,143</sup>	16
		Docetaxel/cisplatin <sup>143,144</sup>	5–11
		Vinorelbine/cisplatin <sup>145,146</sup>	1–10
	<10	Paclitaxel/carboplatin <sup>143,147,148</sup>	0–9
		Gemcitabine/cisplatin <sup>149,150</sup>	1–7
		Gemcitabine/cisplatin <sup>143</sup>	4
	Bevacizumab/paclitaxel/carboplatin <sup>106</sup>	5.2	

**Table 5 – (continued)**

Malignancy	FN risk category (%)	Chemotherapy regimen and reference	FN risk (%)
Non-Hodgkin's lymphoma/chronic lymphocytic leukaemia	>20	DHAP <sup>43,151</sup>	48
		ESHAP <sup>43,151-153</sup>	30-64
		R-ESHAP as salvage after prior rituximab (R) <sup>154</sup>	33.5%
		CHOP-21 <sup>4,155</sup>	17-50
		DD/DDG <sup>c</sup> VAPEC-B <sup>43,156</sup>	44/23
		DD/DDG <sup>c</sup> ACVBP <sup>18,43</sup>	78/52
		Hyper CVAD + rituximab (Burkitt's lymphoma) <sup>43</sup>	
		ICE/R-ICE <sup>43,157,158</sup>	11.5-24 with PP
		Stanford V <sup>159</sup>	Grade 3-4 neutropenia, 25%
		MOPPEB-VCAD <sup>159</sup>	Grade 3-4 neutropenia, 49%
	FC <sup>160</sup>	35	
	FC <sup>82</sup>	10%, despite PP <sup>e</sup>	
	FCR <sup>84</sup>	Grade 3-4 neutropenia 33.7%	
	10-20	ACOD <sup>43,161</sup>	11
		R-CHOP-21 <sup>43,161</sup>	19
		Fludarabine/mitoxantrone <sup>43,162</sup>	11
		Dose adjusted EPOCH <sup>163,164</sup>	19% of cycles <sup>163</sup>
		51 <sup>164</sup>	
Mega CHOP-R-Ara-C cyclophosphamide (mantle cell) <sup>165</sup>		15	
RGemp <sup>166</sup>		61% grade 3 or 4 neutropenia	
RGemOx (elderly patients) <sup>167</sup>	43% grade 3 or 4 neutropenia <sup>167</sup>		
Hodgkin's disease	>20	BEACOPP <sup>168-170</sup>	>90% grade 4 leukopenia <sup>168</sup> 54% grade 3-4 neutropenia <sup>169</sup>
			10% septic deaths <sup>170</sup>
		ABVD (Hodgkin's lymphoma) <sup>171</sup>	4
		CEC <sup>169</sup>	48% grade 3-4 neutropenia
		28% grade 3-4 neutropenia	
Ovarian cancer	>20	Docetaxel <sup>43,173</sup>	33
		Paclitaxel <sup>18,43,174</sup>	22
	10-20	Topotecan <sup>43,175,176</sup>	10-18
	<10	Paclitaxel/carboplatin <sup>177,178</sup>	3-8
		Gemcitabine/cisplatin <sup>179</sup>	9
Urothelial cancer	>20	Paclitaxel/carboplatin <sup>180</sup>	25
		MVAC <sup>181</sup>	26
		DDGc MVAC <sup>181</sup>	10
Germ cell tumours	>20	BOP → VIP-B46	46
		VeIP <sup>43,182</sup>	67
	10-20	Cisplatin/etoposide <sup>43,183</sup>	10
		BEP → EP <sup>87</sup>	13
Colorectal cancer	10-20	5-FU/leucovorin <sup>184,185</sup>	1-15
		FOLFIRI <sup>186,187</sup>	3-14
	<10	FOLFOX <sup>188,189</sup>	0-8
		IFL <sup>43,190</sup>	3-7
	Irinotecan <sup>191,192</sup>		
Metastatic gastric cancer	>20	LVFU	20
		LVFU-cisplatin	40
		LVFU-irinotecan <sup>d,193</sup>	24
		DCF <sup>194</sup>	29
	>20	TC <sup>195</sup>	21
		TCF <sup>195</sup>	41
		ECP <sup>195</sup>	18
	10-20	Docetaxel-irinotecan <sup>196,d</sup>	14.9
		FOLFOX-6 <sup>197,d</sup>	11

**Table 5 – (continued)**

Malignancy	FN risk category (%)	Chemotherapy regimen and reference	FN risk (%)
Other malignancies	>20	Irinotecan (Metastatic colorectal cancer) <sup>191,192</sup>	2-7
		TIC (head and neck cancers) <sup>43,198</sup>	30
		MAID (sarcoma) <sup>43,199</sup>	58
	10-20	Paclitaxel/cisplatin (cervical cancer) <sup>43,200</sup>	28
		Gemcitabine/irinotecan (pancreatic cancer) <sup>43,147</sup>	17
		Stanford V (Hodgkin's lymphoma) <sup>159,171</sup>	14
	<10	Doxorubicin/cisplatin (endometrial cancer) <sup>201</sup>	2
		TAP (endometrial cancer) <sup>201</sup>	3
		TPF (laryngeal cancer) <sup>202</sup>	10.9
Oesophageal	10-20	ECF	13.2
		ECX	10.5
		EOF	11.5
		EOX <sup>203</sup>	9.8

The abbreviations used are those in common usage in each indication: 5-FU, 5-fluorouracil; ABVD, doxorubicin/bleomycin/vinblastine/dacarbazine; AC, doxorubicin/cyclophosphamide; AC → T, doxorubicin/cyclophosphamide followed by docetaxel; ACE, doxorubicin/cyclophosphamide/etoposide; ACOD, doxorubicin/cyclophosphamide/vincristine/prednisolone; ACVBP, doxorubicin or mitoxantrone with cyclophosphamide/vindesine/bleomycin; Ara-C, cytarabine; BEACOPP, bleomycin/etoposide/doxorubicin/cyclophosphamide/vincristine/procarbazine/prednisone; BEP → EP, bleomycin/etoposide/cisplatin followed by etoposide/cisplatin; BOP → VIP-B, bleomycin/vincristine/cisplatin followed by cisplatin/ifosfamide/etoposide/bleomycin; CAV, cyclophosphamide/doxorubicin/vincristine; CE, cyclophosphamide/epirubicin; CEC, cyclophosphamide/lomustine/vindesine/melphalan/prednisone/epidoxirubicin/vincristine/procarbazine/vinblastine/bleomycin; CEF, cyclophosphamide/epirubicin/5-FU; CHOP-21, cyclophosphamide/doxorubicin/vincristine/prednisone; CMF, cyclophosphamide/methotrexate/fluorouracil; CODE, cisplatin/vincristine/doxorubicin/etoposide; CVAD, cyclophosphamide, vincristine, adriamycin and dexamethasone; DCF, docetaxel/cisplatin/ifosfamide/etoposide/bleomycin; DD, dose-dense; DDG, dose-dense with G-CSF; DHAP, cisplatin/cytarabine/dexamethasone; ECF, Epirubicin/cisplatin/fluorouracil; ECX, Epirubicin/cisplatin/capecitabine; EOF, Epirubicin/oxaliplatin/fluorouracil; EOX, Epirubicin/oxaliplatin/capecitabine; EPOCH, etoposide/prednisone/vincristine/cyclophosphamide/doxorubicin; ESHAP, etoposide/methylprednisolone/cytarabine/cisplatin; FAC, fluorouracil/doxorubicin/cyclophosphamide; FC, fludarabine/cyclophosphamide; FCR, fludarabine/cyclophosphamide/rituximab; FEC, cyclophosphamide/epirubicin/fluorouracil; FEC-D, FEC/docetaxel; FMD, fludarabine/mitoxantrone; FN, febrile neutropenia; FOLFIRI, 5-FU/l-folinic acid/d,l-folinic acid/irinotecan; FOLFOX, 5-FU/folinic acid/oxaliplatin; FN, febrile neutropenia; hyper CVAD, fractionated cyclophosphamide/vincristine/doxorubicin/dexamethasone; ICE, ifosfamide/carboplatin/etoposide; IFL, irinotecan/5-FU/calcium folinate; IGEV, ifosfamide/Mesna gemcitabine, vinorelbine, G-CSF; LVFU, leucovorin-primed fluorouracil; MAID, mesna/doxorubicin/ifosfamide/dacarbazine; MOPPEB, mechlorethamine/vincristine/procarbazine/prednisone/etoposide/bleomycin; MVAC, methotrexate/vinblastine/doxorubicin/cisplatin; PE, cisplatin/etoposide; PEG-F, peg-filgrastim; PP, primary prophylaxis; Q2 W, once every 2 weeks; R-CHOP-21, rituximab/CHOP; R-ESHAP, rituximab/etoposide/methylprednisolone/cytarabine/cisplatin; R-GemP, rituximab/gemcitabine/methylprednisolone; R-GemOx, rituximab/gemcitabine/oxaliplatin; R/ICE, ifosfamide/carboplatin/etoposide/rituximab; SP, secondary prophylaxis; Stanford V, mustard/doxorubicin/vinblastine/vincristine/bleomycin/etoposide/prednisolone; T → AC, docetaxel followed by doxorubicin/cyclophosphamide; TAC, docetaxel/doxorubicin/cyclophosphamide; TAP, paclitaxel/doxorubicin/cisplatin; TC, docetaxel/cyclophosphamide; TCF, docetaxel/cyclophosphamide/fluorouracil; TIC, paclitaxel/ifosfamide/carboplatin; TPF, docetaxel/cisplatin/5-fluorouracil; VAPEC-B, vincristine/doxorubicin/prednisolone/etoposide/cyclophosphamide/bleomycin; VeP, vinblastine/ifosfamide/cisplatin; VICE, vincristine/ifosfamide/carboplatin/etoposide; VIG, vinorelbine/ifosfamide/gemcitabine.

Dosing details of those regimens not covered in the EORTC 2006 Guidelines<sup>19</sup> are presented in Appendix 4.

<sup>a</sup> In these studies patients had adverse risk factors and may have been at increased risk of FN.

<sup>b</sup> Although this risk level is indicated by the NCCN analysis, some clinicians believe AC to be a low-risk regimen.

<sup>c</sup> DDG indicates dose-dense regimens supported by primary prophylactic G-CSF to reduce the incidence of neutropenia. Please note that data shown in this table are examples only.

<sup>d</sup> Phase II clinical trial data.

<sup>e</sup> Ninety four percent of patients received filgrastim.

Figure 49 : Annexe 2 : Les protocoles de chimiothérapies à haut risque de neutropénie

# BIBLIOGRAPHIE

---

1. Article L5111-1 [Internet]. Code de la santé publique. [cité 19 août 2018]. Disponible sur:  
<https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000006689867&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20070227>
2. Article L5121-1 Alinéa 14° [Internet]. Code de la santé publique. [cité 21 juill 2018]. Disponible sur:  
<https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000037950971&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20190101>
3. Directive 2003/63/CE de la Commission du 25 juin 2003, modifiant la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE) [Internet]. 159, 32003L0063 juin 27, 2003. Disponible sur:  
<http://data.europa.eu/eli/dir/2003/63/oj/fra>
4. Article L5121-1 Alinéa 18° [Internet]. Code de la santé publique. [cité 19 août 2018]. Disponible sur:  
<https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000037950971&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20190101>
5. Article L5121-1 Alinéa 6° [Internet]. Code de la santé publique. [cité 19 août 2018]. Disponible sur:  
<https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000037950971&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20190101>
6. Règlement (CEE) 2309/93 Annexe I Partie A. [Internet]. [cité 26 juill 2018]. Disponible sur:  
[https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwjL5rOvybnrAhUR6OAKHYJiAyoQFjABegQIChAE&url=http%3A%2F%2Fwww.it-asso.com%2Fgxp%2Ffeudralex\\_v27%2Fcontents%2Fvol-1%2Freg\\_1993\\_2309%2Freg\\_1993\\_2309\\_fr.pdf&usg=AOvVaw39MIE0gYRLjUZDx3Q-1RL2](https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwjL5rOvybnrAhUR6OAKHYJiAyoQFjABegQIChAE&url=http%3A%2F%2Fwww.it-asso.com%2Fgxp%2Ffeudralex_v27%2Fcontents%2Fvol-1%2Freg_1993_2309%2Freg_1993_2309_fr.pdf&usg=AOvVaw39MIE0gYRLjUZDx3Q-1RL2)
7. Petsko GA, Ringe D, Charmot MD. Structure et fonction des protéines. De Boeck Supérieur; 2008. 216 p.
8. Karp G, Isawa J, Marshall W. Biologie cellulaire et moléculaire. De Boeck Supérieur; 2018. 832 p.
9. Prugnaud J-L. Similarité des médicaments issus des biotechnologies : cadre réglementaire et spécificité. *Ann Pharm Fr.* août 2008;66(4):206-11.
10. Riquet J, Pitel F. 1.2 / Biologie moléculaire. 2000;8.
11. Hainque B, Baudin B, Lefebvre P. Appareils et méthodes en biochimie et biologie moléculaire. Paris: Flammarion médecine-sciences; 2008.
12. Mellstedt H, Niederwieser D, Ludwig H. The challenge of biosimilars. *Ann Oncol.* 1 mars 2008;19(3):411-9.

13. Demain AL, Vaishnav P. Production of recombinant proteins by microbes and higher organisms. *Biotechnol Adv.* mai 2009;27(3):297-306.
14. Wurm FM. Production of recombinant protein therapeutics in cultivated mammalian cells. *Nat Biotechnol.* nov 2004;22(11):1393-8.
15. pharma I. Industrie Pharma. [industriepharma.fr](http://industriepharma.fr) [Internet]. 1 avr 2011 [cité 14 sept 2018]; Disponible sur: /culture-cellulaire-trois-etapes-cles-pour-produire-des-proteines-therapeutiques,39248
16. Production d'agents biopharmaceutiques | Interpharma Centre didactique en biotechnologie [Internet]. [cité 11 sept 2018]. Disponible sur: <https://biotechlerncenter.interpharma.ch/fr/3046-2-production-dagents-biopharmaceutiques>
17. Article L5121-1 Alinéa 15°a [Internet]. Code de la santé publique. [cité 22 juill 2018]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000037950971&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20190101>
18. ANSM - Etats des lieux des biosimilaires 2016. [Internet]. [cité 3 juill 2017]. Disponible sur: [https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwiXuJjqybnrAhVD2-AKHYZdAigQFjABegQICxAD&url=https%3A%2F%2Fansm.sante.fr%2Fvar%2Fansm\\_site%2Fstorage%2Foriginal%2Fapplication%2Fc35f47c89146b71421a275be7911a250.pdf&usq=AOvVaw20Ea4oRj9VslJk4rFeuGly](https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwiXuJjqybnrAhVD2-AKHYZdAigQFjABegQICxAD&url=https%3A%2F%2Fansm.sante.fr%2Fvar%2Fansm_site%2Fstorage%2Foriginal%2Fapplication%2Fc35f47c89146b71421a275be7911a250.pdf&usq=AOvVaw20Ea4oRj9VslJk4rFeuGly)
19. Declerck PJ. Produits biologiques et biosimilaires : science et implications. 2013;32:6.
20. LEEM - Etats des lieux des biomédicaments 2014. [Internet]. [cité 8 sept 2018]. Disponible sur: [https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwi55ueAyrnrAhWJ2BQKHSBeASUQFjAAegQIBxAB&url=https%3A%2F%2Fwww.leem.org%2Fsites%2Fdefault%2Ffiles%2FBiom%25C3%25A9dicaments-etat-des-lieux-2014.pdf&usq=AOvVaw2uDpws3gozZxA9AYX\\_oBS-](https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwi55ueAyrnrAhWJ2BQKHSBeASUQFjAAegQIBxAB&url=https%3A%2F%2Fwww.leem.org%2Fsites%2Fdefault%2Ffiles%2FBiom%25C3%25A9dicaments-etat-des-lieux-2014.pdf&usq=AOvVaw2uDpws3gozZxA9AYX_oBS-)
21. Le brevet et la marque, deux précieux sésames [Internet]. [cité 8 sept 2018]. Disponible sur: <https://www.leem.org/le-brevet-et-la-marque-deux-precieux-sesames>
22. Liste de référence des groupes biologiques similaires - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 8 sept 2018]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/Activites/Medicaments-biosimilaires/Les-medicaments-biosimilaires/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Medicaments-biosimilaires/Les-medicaments-biosimilaires/(offset)/0)
23. Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain [Internet]. 311, 32001L0083 nov 28, 2001. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/dir/2001/83/oj/fra>

24. ANSM - Autorisation de Mise sur le Marché des Médicaments à usage humain 2014. [Internet]. [cité 3 juill 2018]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-de-Mise-sur-le-Marche-AMM/Demande-initiale-d-AMM/\(offset\)/4](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-de-Mise-sur-le-Marche-AMM/Demande-initiale-d-AMM/(offset)/4)
25. European Medicines Agency. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues. [cité 24 juill 2018]; Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/similar-biological-medicinal-products>
26. Girault D, Trouvin J-H, Blachier-Poisson C, Gary F, Laloye D, Bergmann J-F, et al. Biosimilaires : de la technique au médicoéconomique. *Thérapie*. janv 2015;70(1):37-46.
27. Prugnaud J-L. Similarité des médicaments issus des biotechnologies : cadre réglementaire et spécificité. *Ann Pharm Fr*. août 2008;66(4):206-11.
28. Serraj K. Usage des biosimilaires : entre réglementation et bon sens clinique. *Médecine Thérapeutique*. 1 juill 2016;22(4):213-6.
29. Article L5125-23-2 [Internet]. Code de la santé publique. [cité 2 sept 2018] Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000028382990&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20131225>
30. Article L5121-1-2 [Internet]. Code de la santé publique. [cité 2 sept 2018]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000031930429&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20160128>
31. Instruction n° DGOS/PF2/DSS/1C/DGS/PP2/CNAMTS/2017/244 du 3 août 2017. [Internet]. [cité 26 déc 2018]. Disponible sur: [https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwjogOb3yrnrAhXvDmMBHUJzDzQQFjACegQIAhAB&url=http%3A%2F%2Fcirculaire.legifrance.gouv.fr%2Fpdf%2F2017%2F10%2Fcir\\_42638.pdf&usq=AOvVaw0YDAFIOyRFmm\\_L8Z90ya7t](https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwjogOb3yrnrAhXvDmMBHUJzDzQQFjACegQIAhAB&url=http%3A%2F%2Fcirculaire.legifrance.gouv.fr%2Fpdf%2F2017%2F10%2Fcir_42638.pdf&usq=AOvVaw0YDAFIOyRFmm_L8Z90ya7t)
32. Les médicaments biosimilaires - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 4 août 2018]. Disponible sur: [https://ansm.sante.fr/Activites/Medicaments-biosimilaires/Les-medicaments-biosimilaires/\(offset\)](https://ansm.sante.fr/Activites/Medicaments-biosimilaires/Les-medicaments-biosimilaires/(offset))
33. Article L5125-23-3 [Internet]. Code de la santé publique. [cité 6 août 2018]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000028382992>
34. La DGS précise les conditions de substitution des biosimilaires - Communications - Ordre National des Pharmaciens [Internet]. [cité 20 nov 2019]. Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/Communications/Les-actualites/La-DGS-precise-les-conditions-de-substitution-des-biosimilaires>

35. Biosimilaires : la loi de financement de la Sécurité sociale pour 2020 supprime le droit de substitution - Communications - Ordre National des Pharmaciens [Internet]. [cité 10 juill 2020]. Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/Communications/Les-actualites/Biosimilaires-la-loi-de-financement-de-la-Securite-sociale-pour-2020-supprime-le-droit-de-substitution>
36. Article L5121-1 Alinéa 15°b [Internet]. Code de la santé publique. [cité 6 août 2018]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000037950971&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20190101>
37. Article R5121-9-1 [Internet]. Code de la santé publique. [cité 6 août 2018]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000032892528&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20160715>
38. ANSM : Liste de référence des groupes biologiques similaires [Internet]. [cité 7 nov 2019]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/Activites/Medicaments-biosimilaires/Les-medicaments-biosimilaires/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Medicaments-biosimilaires/Les-medicaments-biosimilaires/(offset)/0)
39. Meddispar - Médicaments à prescription initiale hospitalière [Internet]. [cité 14 août 2018]. Disponible sur: <http://www.meddispar.fr/Medicaments-a-prescription-restreinte/Medicaments-a-prescription-initiale-hospitaliere#nav-buttons>
40. Article R5121-88 [Internet]. Code de la santé publique. [cité 14 août 2018]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000018042971&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20090112>
41. Article R5125-54 [Internet]. Code de la santé publique. [cité 14 août 2018]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000006915237&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20040808>
42. Article R5132-3 [Internet]. Code de la santé publique. [cité 14 août 2018]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000006915532&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20090108>
43. Article R5121-78 [Internet]. Code de la santé publique. [cité 14 août 2018]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000006914820&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20040808>
44. Meddispar - Conditions de délivrance des médicaments à prescription initiale hospitalière [Internet]. [cité 1 juill 2019]. Disponible sur: <http://www.meddispar.fr/Medicaments-a-prescription-restreinte/Medicaments-a-prescription-initiale-hospitaliere/Conditions-de-delivrance#nav-buttons>
45. Meddispar - Transcriptions ou enregistrements [Internet]. [cité 14 août 2018]. Disponible sur: <http://www.meddispar.fr/Medicaments-a-prescription-restreinte/Medicaments-a-prescription-initiale-hospitaliere/Transcriptions-ou-enregistrements#nav-buttons>

46. Meddispar - Médicaments d'exception [Internet]. [cité 9 juill 2019]. Disponible sur: <http://www.meddispar.fr/Medicaments-d-exception/Criteres#nav-buttons>
47. Meddispar - Conditions de délivrance des médicaments d'exception [Internet]. [cité 1 juill 2019]. Disponible sur: <http://www.meddispar.fr/Medicaments-d-exception/Conditions-de-delivrance#nav-buttons>
48. Laboratoire d'Hématologie Cellulaire du CHU d'Angers [Internet]. [cité 7 sept 2019]. Disponible sur: <http://www.hematocell.fr/index.php/enseignement-de-lhematologie-cellulaire/globules-rouges-et-leur-pathologie/20-erythropoiese>
49. Laboratoire d'Hématologie Cellulaire du CHU d'Angers [Internet]. [cité 2 sept 2018]. Disponible sur: <http://www.hematocell.fr/index.php/enseignement-de-lhematologie-cellulaire/leucocytes-et-leur-pathologie/25-la-granulopoiese-neutrophile>
50. Rousselot P. Lénograstime (rHuG-CSF glycosylé) ou filgrastime (r-metHuG-CSF) : un choix difficile ? *Hématologie*. 20 janv 1998;3(6):560-4.
51. Lecture critique de l'hémogramme : valeurs seuils à reconnaître comme probablement pathologiques et principales variations non pathologiques [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 9 juill 2019]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_271914/fr/lecture-critique-de-l-hemogramme-valeurs-seuils-a-reconnaitre-comme-probablement-pathologiques-et-principales-variations-non-pathologiques](https://www.has-sante.fr/jcms/c_271914/fr/lecture-critique-de-l-hemogramme-valeurs-seuils-a-reconnaitre-comme-probablement-pathologiques-et-principales-variations-non-pathologiques)
52. InfoCancer - Neutropénie chimio-induite [Internet]. [cité 9 juill 2019]. Disponible sur: <http://www.arcagy.org/infocancer/traitement-du-cancer/traitements-systemiques/chimiotherapie/les-effets-secondaires/hematologiques/neutropenie.html/>
53. Klastersky J, de Naurois J, Rolston K, Rapoport B, Maschmeyer G, Aapro M, et al. Management of febrile neutropaenia: ESMO Clinical Practice Guidelines†. *Ann Oncol*. sept 2016;27(suppl\_5):v111-8.
54. Kridel R, Delden CV, Calandra T, Marchetti O. Antibiothérapie empirique lors de neutropénie fébrile. *Rev Médicale Suisse*. 2008;5.
55. Badertscher et al. - 2016 - Prise en charge de la neutropénie fébrile.pdf.
56. Even C, Taillade L, Spano J-P, Vignot S. Neutropénie fébrile chez le patient adulte atteint de tumeur solide: revue de la littérature pour une gestion rationnelle et optimale. *Bull Cancer (Paris)*. mai 2010;(5):547–557.
57. Aapro MS, Bohlius J, Cameron DA, Lago LD, Donnelly JP, Kearney N, et al. 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. *Eur J Cancer*. janv 2011;47(1):8-32.
58. Badertscher DL, Damak H, Mercier L. Prise en charge de la neutropénie fébrile. *Rev MÉDICALE SUISSE*. 2016;5.

59. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, et al. Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 15 févr 2011;52(4):e56-93.
60. Smith TJ, Khatcheressian J, Lyman GH, Ozer H, Armitage JO, Balducci L, et al. 2006 update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: an evidence-based clinical practice guideline. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 juill 2006;24(19):3187-205.
61. Zermati Y, Fakhouri F, Delarue R, Ribeil JA, Knebelmann B, Hermine O. RÉGULATION DE L'ÉRYTHROPOÏÈSE : APPLICATIONS PHYSIOPATHOLOGIQUES EN NÉPHROLOGIE. :22.
62. InfoCancer, ARCAGY-GINECO, Chimiothérapie, effets secondaires, anémie, carence martiale [Internet]. [cité 13 nov 2019]. Disponible sur: <http://www.arcagy.org/infocancer/traitement-du-cancer/traitements-systemiques/chimiotherapie/les-effets-secondaires/hematologiques/anemie.html/>
63. Tiotiu A, Clément-Duchêne C, Martinet Y. Prise en charge de l'anémie chimio-induite dans le cancer bronchique. *Rev Mal Respir*. oct 2015;32(8):809-21.
64. Laval G, Beziaud N, Laramas M, Courby S, Cahn J-Y. Érythropoïétine (EPO) et anémie en soins palliatifs chez le patient atteint de cancer. *Médecine Palliat Soins Support - Accompagnement - Éthique*. oct 2007;6(5):274-84.
65. Scotté F, Launay-Vacher V, Ray-Coquard I. Iron deficiency and anemia in oncology. *Bull Cancer (Paris)*. mai 2012;99(5):563-70.
66. Groopman JE, Itri LM. Chemotherapy-Induced Anemia in Adults: Incidence and Treatment. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 6 oct 1999;91(19):1616-34.
67. Anémie: causes, symptômes & traitements | Creapharma [Internet]. [cité 14 nov 2019]. Disponible sur: <https://www.creapharma.ch/anemie.htm>
68. Bokemeyer C, Aapro MS, Courdi A, Foubert J, Link H, Österborg A, et al. EORTC guidelines for the use of erythropoietic proteins in anaemic patients with cancer: 2006 update. *Eur J Cancer*. janv 2007;43(2):258-70.
69. ameli.fr - N° 49 - Les prescriptions hospitalières de médicaments délivrés en ville en 2016 [Internet]. [cité 16 mars 2019]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/rapports-et-periodiques/points-de-repere/n-49-phmev-en-2016.php>
70. Arrêté du 27 avril 2017 relatif au contrat type d'amélioration de la qualité et de l'efficacité des soins mentionné à l'article L. 162-30-2 du code de la sécurité sociale [Internet]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000034517810&categorieLien=id>
71. Contrat d'Amélioration de la Qualité et de l'Efficacité des Soins. [Internet]. [cité 3 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&>

uact=8&ved=2ahUKEwj749\_SzLnrAhWH3YUKHRNsBEsQFjADegQIARAB&url=http%3A%2F%2Fwww.omedit-paysdelaloire.fr%2Ffiles%2F00%2F02%2F00%2F00020081-4a7333e4d833ddb77f3cdf7d74494133%2Fjo\_instruction-260717\_mise-en-oeuvre-caques.pdf&usg=AOvVaw0f-hHMB\_Dkr\_CXARca3rMZ

72. HAS : sortie de réserve hospitalière Granocyte. [Internet]. [cité 1 juill 2018]. Disponible sur: [https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwiNjLL6zLnrAhUNXxoKHfEiBRsQFjAAegQIBhAB&url=http%3A%2F%2Fwww.has-sante.fr%2Fjcms%2Fc\\_683854%2Ffr%2Fgranocyte-srh&usg=AOvVaw0ZZvBsOpNH4mukJS8BA9bv](https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwiNjLL6zLnrAhUNXxoKHfEiBRsQFjAAegQIBhAB&url=http%3A%2F%2Fwww.has-sante.fr%2Fjcms%2Fc_683854%2Ffr%2Fgranocyte-srh&usg=AOvVaw0ZZvBsOpNH4mukJS8BA9bv)
73. RCP Granocyte 13 MUI/ml en seringue préremplie [Internet]. [cité 25 juin 2018]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=66807418&typedoc=R&ref=R0314379.htm>
74. RCP Granocyte 34 MUI/ml en seringue préremplie [Internet]. [cité 25 juin 2018]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=65066667&typedoc=R&ref=R0314388.htm>
75. HAS : sortie de réserve hospitalière du Neupogen. [Internet]. [cité 1 juill 2017]. Disponible sur: [https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwiz5NeizbnrAhVDRBoKHZGfD7wQFjAAegQIARAB&url=https%3A%2F%2Fwww.has-sante.fr%2Fupload%2Fdocs%2Fapplication%2Fpdf%2F2008-08%2Fneupogen\\_srh.pdf&usg=AOvVaw3wKrrVWTXXRup0crPPxp32](https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwiz5NeizbnrAhVDRBoKHZGfD7wQFjAAegQIARAB&url=https%3A%2F%2Fwww.has-sante.fr%2Fupload%2Fdocs%2Fapplication%2Fpdf%2F2008-08%2Fneupogen_srh.pdf&usg=AOvVaw3wKrrVWTXXRup0crPPxp32)
76. RCP Neupogen 30 MUI/ml en seringue préremplie [Internet]. [cité 1 juill 2018]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=66663761&typedoc=R&ref=R0316998.htm>
77. RCP Neupogen 48 MUI/ml en seringue préremplie [Internet]. [cité 1 juill 2018]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=66749096&typedoc=R&ref=R0316997.htm>
78. Premiers avis favorables pour des biosimilaires du G-CSF - 28 février 2008 - Pharmaceutiques [Internet]. [cité 1 juill 2018]. Disponible sur: [http://www.pharmaceutiques.com/biopharma/archive/bp\\_1128.html](http://www.pharmaceutiques.com/biopharma/archive/bp_1128.html)
79. VIDAL - TEVAGRASTIM 48 MUI/0,8 ml sol inj/p perf - Synthèse [Internet]. [cité 25 août 2020]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/Medicament/tevagrastim-88941.htm>
80. VIDAL - ZARZIO 48 MU/0,5 ml sol inj/p perf en ser préremplie - Synthèse [Internet]. [cité 25 août 2020]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/Medicament/zarzio-91560.htm>

81. NIVESTIM 48 MU/0,5 ml sol inj/p perf - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 25 août 2020]. Disponible sur: [https://evidal-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/medicament/nivestim\\_48\\_mu\\_0\\_5\\_ml\\_sol\\_inj\\_p\\_perf-99998.html](https://evidal-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/medicament/nivestim_48_mu_0_5_ml_sol_inj_p_perf-99998.html)
82. ACCOFIL 48 MU/0,5 ml sol inj/p perf en seringue préremplie - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 25 août 2020]. Disponible sur: [https://evidal-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/medicament/accofil\\_48\\_mu\\_0\\_5\\_ml\\_sol\\_inj\\_p\\_perf\\_en\\_seringue\\_preremplie-148168.html](https://evidal-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/medicament/accofil_48_mu_0_5_ml_sol_inj_p_perf_en_seringue_preremplie-148168.html)
83. NEULASTA 6 mg sol inj - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 25 août 2020]. Disponible sur: [https://evidal-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/medicament/neulasta\\_6\\_mg\\_sol\\_inj-20488.html](https://evidal-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/medicament/neulasta_6_mg_sol_inj-20488.html)
84. PELGRAZ 6 mg sol inj en seringue préremplie - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 27 déc 2018]. Disponible sur: [https://evidal.vidal.fr/medicament/pelgraz\\_6\\_mg\\_sol\\_inj\\_en\\_seringue\\_preremplie-195678-formes\\_et\\_presentations.html](https://evidal.vidal.fr/medicament/pelgraz_6_mg_sol_inj_en_seringue_preremplie-195678-formes_et_presentations.html)
85. FULPHILA 6 mg sol inj en seringue préremplie - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 25 août 2020]. Disponible sur: [https://evidal-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/medicament/fulphila\\_6\\_mg\\_sol\\_inj\\_en\\_seringue\\_preremplie-197380.html](https://evidal-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/medicament/fulphila_6_mg_sol_inj_en_seringue_preremplie-197380.html)
86. PELMEG 6 mg sol inj en seringue préremplie - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 25 août 2020]. Disponible sur: [https://evidal-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/medicament/pelmeg\\_6\\_mg\\_sol\\_inj\\_en\\_seringue\\_preremplie-197728.html](https://evidal-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/medicament/pelmeg_6_mg_sol_inj_en_seringue_preremplie-197728.html)
87. ZIEXTENZO 6 mg sol inj en seringue préremplie - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 25 août 2020]. Disponible sur: [https://evidal-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/medicament/ziextenzo\\_6\\_mg\\_sol\\_inj\\_en\\_seringue\\_preremplie-197403.html](https://evidal-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/medicament/ziextenzo_6_mg_sol_inj_en_seringue_preremplie-197403.html)
88. Base des médicaments et informations tarifaires [Internet]. [cité 9 janv 2020]. Disponible sur: [http://www.codage.ext.cnamts.fr/codif/bdm\\_it/index.php?p\\_site=AMELI](http://www.codage.ext.cnamts.fr/codif/bdm_it/index.php?p_site=AMELI)
89. Composition du GRANOCYTE 13 MUI/ml - eVIDAL [Internet]. [cité 14 juill 2018]. Disponible sur: [https://evidal.vidal.fr/medicament/granocyte\\_13\\_mui\\_ml\\_pdre\\_solv\\_p\\_sol\\_inj\\_et\\_perf\\_en\\_seringue\\_preremplie-7850-composition.html](https://evidal.vidal.fr/medicament/granocyte_13_mui_ml_pdre_solv_p_sol_inj_et_perf_en_seringue_preremplie-7850-composition.html)
90. Composition du GRANOCYTE 34 MUI/ml - eVIDAL [Internet]. [cité 14 juill 2018]. Disponible sur: [https://evidal.vidal.fr/medicament/granocyte\\_34\\_mui\\_ml\\_pdre\\_solv\\_p\\_sol\\_inj\\_et\\_perf\\_en\\_seringue\\_preremplie-7852-composition.html](https://evidal.vidal.fr/medicament/granocyte_34_mui_ml_pdre_solv_p_sol_inj_et_perf_en_seringue_preremplie-7852-composition.html)
91. Composition du NIVESTIM 12 MU/0,2 ml - eVIDAL [Internet]. [cité 14 juill 2018]. Disponible sur: [https://evidal.vidal.fr/medicament/nivestim\\_12\\_mu\\_0\\_2\\_ml\\_sol\\_inj\\_p\\_perf-99996-composition.html](https://evidal.vidal.fr/medicament/nivestim_12_mu_0_2_ml_sol_inj_p_perf-99996-composition.html)

92. Composition du NEUPOGEN 30 MU/0,5ml - eVIDAL [Internet]. [cité 14 juill 2018]. Disponible sur: [https://evidal.vidal.fr/medicament/neupogen\\_30\\_mu\\_0\\_3\\_mg\\_ml\\_sol\\_inj\\_filgrastim-11675-composition.html](https://evidal.vidal.fr/medicament/neupogen_30_mu_0_3_mg_ml_sol_inj_filgrastim-11675-composition.html)
93. Composition du NEUPOGEN 48 MU/0,5 ml - eVIDAL [Internet]. [cité 14 juill 2018]. Disponible sur: [https://evidal.vidal.fr/medicament/neupogen\\_48\\_mu\\_0\\_5\\_ml\\_0\\_96\\_mg\\_ml\\_sol\\_inj\\_en\\_seringue\\_preremplie-93994-composition.html](https://evidal.vidal.fr/medicament/neupogen_48_mu_0_5_ml_0_96_mg_ml_sol_inj_en_seringue_preremplie-93994-composition.html)
94. RCP Eprex en seringue préremplie [Internet]. [cité 5 janv 2019]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0249144.htm>
95. BINOCRIT 20 000 UI/0,5 ml sol inj en seringue préremplie - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 25 août 2020]. Disponible sur: [https://evidal-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/medicament/binocrit\\_20\\_000\\_ui\\_0\\_5\\_ml\\_sol\\_inj\\_en\\_seringue\\_preremplie-95887.html](https://evidal-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/medicament/binocrit_20_000_ui_0_5_ml_sol_inj_en_seringue_preremplie-95887.html)
96. RETACRIT 20 000 UI/0,5 ml sol inj en seringue préremplie - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 25 août 2020]. Disponible sur: [https://evidal-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/medicament/retacrit\\_20\\_000\\_ui\\_0\\_5\\_ml\\_sol\\_inj\\_en\\_seringue\\_preremplie-84307.html](https://evidal-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/medicament/retacrit_20_000_ui_0_5_ml_sol_inj_en_seringue_preremplie-84307.html)
97. NEORECORMON 30 000 UI sol inj en seringue préremplie - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 25 août 2020]. Disponible sur: [https://evidal-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/medicament/neorecormon\\_30\\_000\\_ui\\_sol\\_inj\\_en\\_seringue\\_preremplie-65430.html](https://evidal-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/medicament/neorecormon_30_000_ui_sol_inj_en_seringue_preremplie-65430.html)
98. EPORATIO 30 000 UI/1 ml sol inj seringue préremplie - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 25 août 2020]. Disponible sur: [https://evidal-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/medicament/eporatio\\_30\\_000\\_ui\\_1\\_ml\\_sol\\_inj\\_seringue\\_preremplie-96523.html](https://evidal-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/medicament/eporatio_30_000_ui_1_ml_sol_inj_seringue_preremplie-96523.html)
99. ARANESP 500 µg sol inj en seringue préremplie - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 25 août 2020]. Disponible sur: [https://evidal-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/medicament/aranesp\\_500\\_g\\_sol\\_inj\\_en\\_seringue\\_preremplie-19829.html](https://evidal-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/medicament/aranesp_500_g_sol_inj_en_seringue_preremplie-19829.html)
100. Le parcours du médicament [Internet]. [cité 8 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.leem.org/media/le-parcours-du-medicament>



Université de Lille  
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE  
**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**  
Année Universitaire 2020/2021

**Nom** : Potin  
**Prénom** : Lucas

**Titre de la thèse** : Les biosimilaires des G-CSF et des EPO en oncologie : lien ville-hôpital et optimisation des dépenses de santé liées aux PHMEV au sein d'un centre de lutte contre le cancer

**Mots-clés** : biosimilaire, oncologie, anémie, neutropénie fébrile, EPO, G-CSF, économies de santé, PHMEV

---

**Résumé** : Après une première partie rappelant le cadre législatif actuel des biosimilaires, ainsi que les règles de prescription et de délivrance des G-CSF et des EPO en pratique, une deuxième partie vient définir deux des principaux effets indésirables des anticancéreux, que sont l'anémie et la neutropénie fébrile. Par ailleurs, les recommandations médicales concernant l'utilisation des G-CSF et des EPO sont également développées.

Enfin, la dernière partie est axée sur la présentation des différentes spécialités existantes en matière d'EPO et de G-CSF, ainsi que sur une étude économique qui a permis l'élaboration d'outils facilitant la prescription et la délivrance des princeps et de leurs biosimilaires tout en réalisant des économies de santé.

---

**Membres du jury** :

**Président** : Monsieur Jean-Louis Cazin  
Professeur de Pharmacologie et de Pharmacie Clinique à la Faculté de Pharmacie de Lille  
Docteur ès Sciences Pharmaceutiques  
Directeur du Centre de Pharmacologie et Pharmacie Clinique en Cancérologie au Centre Oscar Lambret de Lille  
Membre élu du bureau du Conseil Central de la Section H de l'Ordre National des Pharmaciens  
Président du Conseil Scientifique de la Société Française de Pharmacie Oncologique

**Directeur de thèse** : Monsieur le Docteur Guillaume Marliot  
Pharmacien Gérant – Praticien Spécialiste –  
Centre Oscar Lambret – Lille

**Assesseur** : Monsieur le Professeur Eric Sergheraert  
Droit et Economie Pharmaceutique – Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques – Lille

**Membre extérieur** : Madame la Docteur Diane Pannier  
Praticien Spécialiste de Centre de Lutte Contre le Cancer –  
Centre Oscar Lambret – Lille