



**HAL**  
open science

# Stratégies de prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde : quelle place pour les médicaments biosimilaires ?

Morgane Beck

► **To cite this version:**

Morgane Beck. Stratégies de prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde : quelle place pour les médicaments biosimilaires ?. Rhumatologie et système ostéo-articulaire. Université de Strasbourg, 2017. Français. NNT : 2017STRAJ039 . tel-01715097

**HAL Id: tel-01715097**

**<https://theses.hal.science/tel-01715097>**

Submitted on 22 Feb 2018

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

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

# UNIVERSITÉ DE STRASBOURG

**ÉCOLE DOCTORALE DES SCIENCES DE LA VIE ET DE LA SANTÉ**

**EA 3430**

**THÈSE** présentée par :

**Morgane BECK**

soutenue le : **05 Septembre 2017**

pour obtenir le grade de : **Docteur de l'Université de Strasbourg**

Discipline/ Spécialité : Sciences médicales / Santé publique

**Stratégies de prise en charge de la polyarthrite  
rhumatoïde : quelle place pour les médicaments  
biosimilaires ?**

**Volume 1**

**THÈSE dirigée par :**

Monsieur Michel VELTEN, PU-PH, HDR  
Monsieur Jean SIBILIA, PU-PH, HDR

Directeur de thèse  
Co-directeur de thèse

**RAPPORTEURS :**

Monsieur Bruno FAUTREL, PU-PH, HDR  
Madame Béatrice DEMORÉ, MCU-PH, HDR

Rapporteur externe  
Rapporteur externe

---

**AUTRES MEMBRES DU JURY :**

Madame Dominique GUENOT, DR, HDR  
Madame Christine DEBEURET, PH

Examinateur interne  
Examinateur externe

# UNIVERSITÉ DE STRASBOURG

**ÉCOLE DOCTORALE DES SCIENCES DE LA VIE ET DE LA SANTÉ**

**EA 3430**

**THÈSE** présentée par :

**Morgane BECK**

soutenue le : **05 Septembre 2017**

pour obtenir le grade de : **Docteur de l'Université de Strasbourg**

Discipline/ Spécialité : Sciences médicales / Santé publique

**Stratégies de prise en charge de la polyarthrite  
rhumatoïde : quelle place pour les médicaments  
biosimilaires ?**

**Volume 1**

**THÈSE dirigée par :**

Monsieur Michel VELTEN, PU-PH, HDR  
Monsieur Jean SIBILIA, PU-PH, HDR

Directeur de thèse  
Co-directeur de thèse

**RAPPORTEURS :**

Monsieur Bruno FAUTREL, PU-PH, HDR  
Madame Béatrice DEMORÉ, MCU-PH, HDR

Rapporteur externe  
Rapporteur externe

---

**AUTRES MEMBRES DU JURY :**

Madame Dominique GUENOT, DR, HDR  
Madame Christine DEBEURET, PH

Examinateur interne  
Examinateur externe



# Remerciements

*Ces quelques lignes sont bien insuffisantes pour exprimer toute ma gratitude envers celles et ceux qui, par leurs encouragements indéfectibles et leur aide amicale, ont permis à ce travail de thèse d'aboutir.*

*À Monsieur le Professeur Michel VELTEN,*

Je tiens à vous exprimer toute ma gratitude pour la confiance et la grande autonomie que vous m'avez accordées, en acceptant de m'encadrer tout d'abord dans le cadre du M2 puis pour ce travail de thèse. Votre regard attentif, votre expertise et vos précieux conseils de rédaction ont joué un rôle déterminant dans l'aboutissement de ce projet.

*À Monsieur le Professeur Jean SIBILIA,*

Votre bienveillance et vos encouragements ne m'ont jamais fait défaut tout au long de ces trois années de travail. Vous avez été présent à chaque fois que j'ai sollicité votre aide, et vos conseils et remarques constructives m'ont permis d'améliorer la qualité de mes travaux. Veuillez trouver l'expression de mes sincères remerciements.

*À Monsieur le Professeur Bruno FAUTREL,*

Je vous remercie vivement pour les remarques avisées que vous m'avez transmises lors de la soutenance à mi-parcours et qui m'ont permis d'améliorer la qualité de ce travail, ainsi que pour avoir accepté de le juger en tant que rapporteur.

*À Madame le Docteur Béatrice DEMORÉ,*

Je vous remercie pour l'intérêt que vous portez à cette recherche en vous engageant à l'évaluer en qualité de rapporteur. J'ai grand plaisir à vous compter parmi les membres de mon jury de thèse et pouvoir ainsi bénéficier de votre expertise.

*À Madame le Docteur Dominique GUENOT,*

Je vous adresse mes sincères remerciements pour l'intérêt et la curiosité scientifique que vous avez manifestés à l'égard de ma recherche, ainsi que pour vos multiples

encouragements. Je tiens à vous exprimer mes sincères remerciements pour l'honneur que vous me faites en participant à l'évaluation de mon travail.

*À Madame le Docteur Christine DEBEURET,*

Vous avez spontanément accepté de participer à l'évaluation de mes travaux sur les médicaments biosimilaires. Veuillez trouver l'expression de mes sincères remerciements pour l'intérêt que vous portez à ce sujet et plus particulièrement à mon travail de thèse.

*À Madame le Docteur Christelle SORDET,*

Vous avez participé avec enthousiasme à l'encadrement de ce travail depuis le départ, et vos commentaires m'ont été très précieux pour l'améliorer. Votre grande compétence et votre dynamisme ont joué un rôle très important dans la conduite de ces études et je vous en suis très reconnaissante.

*À Madame le Docteur Marie-Christine RYBARCZYK-VIGOURET,*

Pour m'avoir accompagnée durant ces quatre années à l'OMEDIT qui m'ont permis de découvrir tant de choses. Tu m'as permis de donner une meilleure visibilité à ce travail de recherche sur les médicaments biosimilaires en m'offrant de nombreuses possibilités de collaboration et de diffusion des résultats. Je te suis reconnaissante pour le temps conséquent que tu m'as accordé, pour ta franchise et ta sympathie. J'ai beaucoup appris à tes côtés.

*À Monsieur le Docteur Bruno MICHEL,*

Pour tout le temps que tu as consacré à m'aider à faire de ce travail ce qu'il est aujourd'hui, pour tes qualités d'écoute et de compréhension. Les nombreuses discussions que nous avons eues ainsi que tes conseils y sont pour beaucoup. J'ai pris un grand plaisir à travailler avec toi, dans le cadre de ce travail de thèse mais également sur tous les autres projets dans lesquels tu m'as permis de m'impliquer avec la plus grande confiance.

*À toutes les personnes ayant contribué à la réussite de ce projet, car cette thèse est avant tout le fruit de nombreuses collaborations.* Mon travail de recherche a été grandement facilité par les différentes contributions et le soutien de l'OMEDIT, de

l'ARS du Grand Est, du Laboratoire d'Epidémiologie et de Santé Publique, de l'EA3430 et du service de rhumatologie du CHU de Strasbourg. Mes remerciements s'adressent en particulier au Dr Dominique Levêque, Pharmacien hospitalier au CHU de Strasbourg, pour son soutien dans la réalisation de l'enquête, ainsi qu'à la Direction Régionale du Service Médical d'Alsace Moselle et au Département d'Analyse des Données de Santé de l'ARS du Grand Est pour m'avoir fourni de précieuses informations ayant largement contribué à enrichir ce travail.

*À ma famille, et tout particulièrement à mes parents, à Lionel et à Zoé*

Pour votre confiance et vos encouragements, depuis le début. Merci de me soutenir dans tout ce que j'entreprends.

*À mes collègues, à mes amis :*

À tous mes collègues de l'ARS, car mon internat en pharmacie a été très enrichissant et rendu d'autant plus agréable par la présence de personnes sympathiques et motivées à mes côtés. Je voudrais exprimer particulièrement toute mon amitié à Nathalie He., Laurence L., Alexandrine, Nathalie Ha., Laurence P., Selcan, Sandra, Laura et Hélène, pour leur grande gentillesse et leur disponibilité ;

À tous les externes et stagiaires de l'OMEDIT, pour l'ambiance de travail très agréable qu'ils ont su créer, et notamment à Claire, Romain, Kim, Caroline, Nicolas et Aurélien. Qu'ils sachent combien leur soutien amical a compté et compte encore pour moi ;

À Léonore (et la virgule), Manue, Élise et Sara, des amies de longue date et sur lesquelles on peut réellement compter. Vous êtes des personnes formidables ;

À Martine et Francis, à Isabelle et René, pour leur soutien sans faille malgré la distance ;

À mes anciens collègues internes devenus aujourd'hui de brillants pharmaciens ou encore en formation, merci à chacun pour votre amitié sincère et réciproque : à Fanny & Fanny, Tiphaine, Julia, Flore, Marion, Florence, Pauline, Guillaume B & Xavière, Aline, Ludivine, ... et tous les autres.

# Table des matières

REMERCIEMENTS.....	I
TABLE DES MATIERES .....	IV
LISTE DES ABREVIATIONS .....	VII
LISTE DES TABLEAUX.....	XI
LISTE DES FIGURES .....	XII
VALORISATION SCIENTIFIQUE.....	XIV
INTRODUCTION .....	1
<b>CHAPITRE I : ÉVALUATION DES PARCOURS DE SOINS DES PATIENTS ATTEINTS DE POLYARTHRITE RHUMATOÏDE ET TRAITÉS PAR MÉDICAMENTS BIOLOGIQUES .....</b>	<b>6</b>
A. ANALYSE DE L'IMPACT SOCIO-ECONOMIQUE DE LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE.....	7
1. <i>La polyarthrite rhumatoïde</i> .....	7
a. Description de la pathologie .....	7
• Description générale .....	7
• Prévalence et incidence.....	8
• Mortalité et morbidité.....	9
• Critères de classification.....	10
b. Recommandations de prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde .....	12
• Recommandations de prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde – SFR 2014.....	14
• Recommandations de prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde – EULAR 2016 .....	18
c. Présentation des différents traitements médicamenteux .....	21
d. Présentation des différents traitements non médicamenteux .....	24
2. <i>Impact socio-économique de la polyarthrite rhumatoïde</i> .....	25
a. Données relatives aux Affections de Longue Durée .....	25
b. Données de la littérature .....	28
3. <i>Impact économique des biothérapies sur l'évolution des coûts de prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde</i> .....	37
a. Données de la littérature .....	37

b.	Analyse des coûts de prise en charge des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et traités par biomédicaments en 2012 en Alsace.....	42
B.	MEDICAMENTS BIOSIMILAIRES ET STRATEGIES THERAPEUTIQUES MEDICAMENTEUSES DE PRISE EN CHARGE DE LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE .....	45
1.	<i>Les médicaments biosimilaires : principes généraux</i> .....	45
a.	Bio-«similaires»... mais pas bio-«identiques».....	47
b.	Des modalités particulières pour l’obtention de l’autorisation de mise sur le marché.....	49
c.	Les garanties de la qualité, de l’efficacité et de la sécurité d’emploi.....	50
d.	Des craintes liées à l’immunogénicité .....	51
e.	Un concept novateur : l’extrapolation des indications.....	51
f.	Des questions relatives à l’interchangeabilité et la substitution, et des aspects réglementaires inédits en France .....	52
g.	Un frein à la recherche et au développement de nouveaux candidats médicaments ? .....	55
2.	<i>Quelles sont les économies réalisables ?</i> .....	57
a.	Analyses d’impact budgétaire .....	57
b.	Estimation des économies liées à l’utilisation du médicament biosimilaire de l’infliximab pour la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde en France	60
 <b>CHAPITRE II : QUELS AVANTAGES ET LIMITES À L’UTILISATION DES MÉDICAMENTS BIOSIMILAIRES ?.....</b>		<b>67</b>
A.	PERCEPTIONS ET ATTITUDES DES DIFFERENTS ACTEURS DU PARCOURS DE SOINS DU PATIENT VIS-A-VIS DES MEDICAMENTS BIOSIMILAIRES.....	68
1.	<i>Perceptions et attitudes des professionnels de santé vis-à-vis des médicaments biosimilaires en France et à l’étranger</i> .....	68
2.	<i>Perceptions et attitudes des rhumatologues et pharmaciens : résultats d’une enquête sur les médicaments biosimilaires en France</i> .....	70
B.	ENJEUX LIES A L’UTILISATION DES MEDICAMENTS BIOSIMILAIRES.....	74
1.	<i>Enjeux liés à l’industrie pharmaceutique</i> .....	74
2.	<i>Enjeux liés aux institutions</i> .....	81
3.	<i>Enjeux liés aux professionnels de santé et aux sociétés savantes</i> .....	85
4.	<i>Enjeux liés aux patients et aux associations de patients</i> .....	92

## **CHAPITRE III : VERS UNE ÉVALUATION DE L'EFFICIENCE DE LA PRISE EN CHARGE DES PATIENTS ATTEINTS DE POLYARTHRITE RHUMATOÏDE ET TRAITÉS PAR BIOMÉDICAMENTS DE RÉFÉRENCE ET BIOSIMILAIRES..... 100**

A. QUELS DISPOSITIFS D'INCITATION A L'UTILISATION DES MEDICAMENTS BIOSIMILAIRES EN FRANCE? .....	101
1. Recensement des besoins et des dispositifs d'incitation au niveau local - Résultats d'une enquête auprès des ARS-OMEDIT-DRSM .....	101
2. Quels dispositifs d'incitation existants et souhaités en France ? .....	103
a. Incitations d'ordre réglementaire .....	103
b. Incitations d'ordre financier .....	105
c. Incitations par le gain de connaissances et/ou d'expérience.....	106
3. Quelques exemples de dispositifs d'incitation à l'utilisation des médicaments biosimilaires en France.....	108
a. Une incitation par la contractualisation : les objectifs fixés aux établissements sanitaires par le Contrat de Bon Usage des Médicaments et des Produits et Prestations .....	108
b. Une incitation financière : la Rémunération sur objectifs de santé publique des médecins en ville .....	113
c. Une incitation par l'amélioration des connaissances : la formation des professionnels de santé dans le cadre du Développement Professionnel continu (DPC) .....	115
4. Quels dispositifs d'incitation à l'utilisation des médicaments biosimilaires à l'étranger ? .....	118
B. SUIVI DE L'UTILISATION DES MEDICAMENTS BIOSIMILAIRES AYANT UNE INDICATION EN RHUMATOLOGIE – DONNEES EN VIE REELLE .....	120
1. Consommation en anti-TNF $\alpha$ en région Grand Est et en France en 2016 – données de consommation hospitalière et ambulatoire .....	121
2. Suivi de l'utilisation de l'infliximab biomédicament de référence et biosimilaires en région Grand Est entre 2015 et 2016 – données de consommation hospitalière .....	123
a. Consommation en infliximab - toutes indications confondues.....	123
b. Consommation en infliximab - rhumatologie .....	125
<b>PERSPECTIVES.....</b>	<b>134</b>
<b>SYNTHESE.....</b>	<b>137</b>
<b>CONCLUSION .....</b>	<b>145</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>147</b>

## Liste des abréviations

6-MP	6-mercaptopurine
ACPA	Anticorps anti-protéines citrullinées
ACR	American College of Rheumatology
AFA	Association François Aupetit
AFLAR	Association Française de Lutte Antirhumatismale
AFS	Association France Spondyloarthrites
AIS	Anti-inflammatoire stéroïdien
AINS	Anti-inflammatoire non stéroïdien
ALD	Affection de Longue Durée
AMCP	Academy of Managed Care Pharmacy
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANDAR	Association Nationale de Défense contre l'Arthrite Rhumatoïde
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
APhA	American Pharmacists Association
ARA	American Rheumatism Association
ARS	Agence Régionale de Santé
ASHP	American Society of Health-System Pharmacists
ASHP	Amélioration du service médical rendu
bDMARD	Biological DMARD
boDMARD	Biological originator DMARD
bsDMARD	Biosimilar DMARD
CAHPP	Centrale d'Achat de l'Hospitalisation Privée et Publique
CAQES	Contrat d'Amélioration de la Qualité et de l'Effizienz des Soins
CBUMPP	Contrat de Bon Usage des Médicaments et des Produits et Prestations
CCAM	Classification Commune des Actes Médicaux
CCSS	Commission des Comptes de la Sécurité Sociale
CEPS	Comité Économique des Produits de Santé
CERBER	Comité d'Étude et de Réflexion sur les Biosimilaires en Rhumatologie
CIM-10	Classification Internationale des Maladies – 10ème édition
CME	Commission Médicale d'Établissement
CNAMTS	Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés

CNHIM	Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament
CNIL	Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
COMEDIMS	Commission du Médicament et des Dispositifs Médicaux Stériles
COX	Cyclo-oxygénase
CREGG	Club de Réflexion des Cabinets et Groupes d'Hépatogastroentérologie
CRI	Club Rhumatismes et Inflammation
CRP	Protéine C-réactive
csDMARD	Conventional Synthetic DMARD
DAS	Diagnostic Associé Significatif
DCI	Dénomination Commune Internationale
DCIR	Données de Consommation Inter-Régimes
DG	Dotation Globale
DGCCRF	Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes
DHODH	Dihydro-orotate dehydrogénase
DMARD	Disease-Modifying Antirheumatic Drug
DP	Diagnostic Principal
DPC	Développement professionnel continu
DR	Diagnostic Relié
DRSM	Direction Régionale du Service Médical
DS	Durée de Séjour
ECCO	European Crohn's and Colitis Organization
EFFCA	European Federation of Crohn's and Ulcerative Colitis Associations
EGB	Échantillon Généraliste des Bénéficiaires
EMA	European Medicines Agency
EMI	Écart Médicament Indemnisable
ENCC	Étude Nationale des Coûts à méthodologie Commune
EPAR	European Public Assessment Report
EPIRHUM	Épidémiologie des Rhumatismes Inflammatoires
EQ-5D	European Quality of Life - 5 Dimensions
EULAR	European League Against Rheumatism
EVA	Échelle Visuelle Analogique
Ex-DG	Établissements publics financés par dotation globale avant la T2A

Ex-OQN	Établissements privés financés par des forfaits de prestation encadrés par des objectifs quantifiés nationaux visant à réguler le financement par rapport à l'activité
FR	Facteur rhumatoïde
GARPP	Groupement d'Achat Régional des Produits Pharmaceutiques
G6PD	Glucose-6-phosphate-déshydrogénase
GETAID	Groupe d'Étude Thérapeutique des Affections Inflammatoires du Tube Digestif
GHM	Groupe Homogène de Malades
GHS	Groupe Homogène de Séjours
HAD	Hospitalisation à Domicile
HAQ	Health Assessment Questionnaire
HAS	Haute Autorité de Santé
HOPA	Hematology/Oncology Pharmacy Association
IL-1	Interleukine 1
IL-6	Interleukine 6
IV	Intraveineux
JAK	Janus kinase
LPPR	Liste des Produits et Prestations Remboursables
MCO	Médecine, Chirurgie, Obstétrique
MICI	Maladie Inflammatoire Chronique de l'Intestin
MMP	Métalloprotéinase matricielle
MTX	Méthotrexate
NCA	Non classé ailleurs
NF- $\kappa$ b	Nuclear Factor kappa B
OCDE	Organisation de Coopération et de Développement Économiques
OMEDIT	Observatoire du Médicament, des Dispositifs médicaux et de l'Innovation Thérapeutique
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
ONDAM	Objectif National des Dépenses d'Assurance Maladie
OQN	Objectif Quantifié National
PGR	Plan de Gestion des Risques
PHEV	Prescription hospitalière exécutée en ville

PMSI	Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information
PR	Polyarthrite Rhumatoïde
QALY	Quality Adjusted Life Year
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
ROSP	Rémunération sur Objectifs de Santé Publique
RSA	Résumé de Sortie Anonymisé
RSS	Résumé de Sortie Standardisé
SC	Sous-cutané
sDMARD	Synthetic DMARD
SFR	Société Française de Rhumatologie
SNFGE	Société Nationale Française de Gastroentérologie
SNIIR-AM	Système National d'Information Inter-Régimes de l'Assurance Maladie
SSR	Soins de suite et de Réadaptation
T2A	Tarifification à l'Activité
TGF- $\beta$	Transforming Growth Factor beta
TLR	Toll-like receptor
TNF $\alpha$	Tumor Necrosis Factor alpha
tsDMARD	Targeted Synthetic DMARD
UCD	Unité Commune de Dispensation
UE	Union Européenne
VS	Vitesse de Sédimentation

# Liste des tableaux

<b>Tableau 1 :</b> Critères ACR/EULAR de 2010 pour la classification de la polyarthrite rhumatoïde.....	12
<b>Tableau 2 :</b> Les différents traitements médicamenteux indiqués dans la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde.....	23
<b>Tableau 3 :</b> Liste « ALD 30 ».....	26
<b>Tableau 4 :</b> Dépense annuelle moyenne de l'Assurance maladie pour un patient bénéficiaire d'une prise en charge au titre de l'ALD n°22 : « polyarthrite rhumatoïde évolutive », en 2009 en Alsace, et découpée par classe d'âge ( <i>Sécurité sociale, 2017</i> ).....	28
<b>Tableau 5 :</b> Médicaments biosimilaires autorisés en Europe et commercialisés en France ( <i>au 17 juillet 2017</i> ).....	46
<b>Tableau 6 :</b> Demandes d'autorisation de mise sur le marché par procédure centralisée pour des médicaments biosimilaires ( <i>au 05 juillet 2017</i> ).....	47
<b>Tableau 7 :</b> Estimation des économies liées à l'utilisation des médicaments biosimilaires – analyses d'impact budgétaire .....	59
<b>Tableau 8 :</b> Niveau de compétence des entreprises concernées par la commercialisation des médicaments biosimilaires .....	80
<b>Tableau 9 :</b> Consommations en anti-TNF $\alpha$ en 2016, toutes indications confondues (hors spécialités à usage pédiatrique) .....	122
<b>Tableau 10 :</b> Établissements MCO de la région Grand Est ayant référencé un médicament biosimilaire en 2015 et en 2016 .....	124
<b>Tableau 11 :</b> Consommations en infliximab et taux d'utilisation de médicaments biosimilaires dans les établissements MCO de la région Grand Est, en nombre d'UCD, années 2015 et 2016 .....	124
<b>Tableau 12 :</b> Consommation en infliximab (Remicade®, Inflectra® et Remsima®) en région Grand Est en 2016, par indication, en nombre d'UCD .....	127

## Liste des figures

<b>Figure 1</b> : Algorithme de prise en charge de la PR en 2014 selon les recommandations de la Société française de rhumatologie ( <i>Gaujoux-Viala et al., 2014a</i> ).....	16
<b>Figure 2</b> : Algorithme de prise en charge de la PR en 2014 selon les recommandations de la Société française de rhumatologie (suite) ( <i>Gaujoux-Viala et al., 2014a</i> ).....	17
<b>Figure 3</b> : Recommandations de prise en charge de la PR formulées en 2016 par l'EULAR ( <i>Smolen et al., 2017</i> ) .....	19
<b>Figure 4</b> : Algorithme de prise en charge de la PR en 2016 selon les recommandations de l'EULAR ( <i>Smolen et al., 2017</i> ) .....	20
<b>Figure 5</b> : Part relative des différents postes de dépense pour la prise en charge des patients atteints de PR, en Suède entre 1990 et 2010 ( <i>Extrait de Kalkan et al. 2014</i> ) .....	40
<b>Figure 6</b> : Principales différences entre médicaments génériques et médicaments biosimilaires .....	49
<b>Figure 7</b> : Les médicaments biosimilaires en cours de développement fin 2015 pour 4 biomédicaments de référence : adalimumab, etanercept, infliximab et rituximab ( <i>IMS Health™, 2016</i> ) .....	79
<b>Figure 8</b> : Extrait de l'Annexe 1 du contrat type fixant la liste des indicateurs pour le volet obligatoire produits de santé – indicateurs relatifs à l'article 10-3 fixés au niveau national ( <i>Arrêté du 27 avril 2017 relatif au contrat type d'amélioration de la qualité et de l'efficacité des soins</i> ).....	104
<b>Figure 9</b> : Exemple de fiche indicateur 3.5.2.1 du Contrat de Bon Usage : consommations intra-hospitalières.....	111
<b>Figure 10</b> : Exemple de fiche indicateur 3.5.2.2 du Contrat de Bon Usage : Prescriptions hospitalières exécutées en ville .....	112
<b>Figure 11</b> : Indicateurs d'efficacité du dispositif de rémunération sur objectifs de santé publique ( <i>Ameli.fr</i> ).....	113
<b>Figure 12</b> : Journée régionale de formation sur les médicaments biosimilaires .....	115
<b>Figure 13</b> : Affiche diffusée à l'occasion de la journée régionale de formation sur les médicaments biosimilaires.....	117

<b>Figure 14 :</b> Évolution mensuelle de la consommation en infliximab (Remicade <sup>®</sup> , Inflectra <sup>®</sup> et Remsima <sup>®</sup> ) toutes indications confondues, en région Grand Est entre 2015 et 2016.....	125
<b>Figure 15 :</b> Évolution mensuelle de la consommation en infliximab (Remicade <sup>®</sup> , Inflectra <sup>®</sup> et Remsima <sup>®</sup> ) dans les indications de rhumatologie, en région Grand Est entre 2015 et 2016.....	127
<b>Figure 16 :</b> Évolution mensuelle de la consommation en infliximab (Remicade <sup>®</sup> , Inflectra <sup>®</sup> et Remsima <sup>®</sup> ) pour la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde, en région Grand Est entre 2015 et 2016 .....	128

# Valorisation scientifique

*Les publications, communications orales et communications affichées sont présentées en détail dans le Volume 2 – ANNEXES.*

## Publications

### Article scientifique n°1

**Beck M**, Velten M, Rybarczyk-Vigouret MC, Covassin J, Sordet C, Michel B. Analysis and breakdown of overall 1-year costs relative to inpatient and outpatient care among rheumatoid arthritis patients treated with biotherapies using health insurance claims database in Alsace. *Drugs – Real World Outcomes* 2015;2(3):205-15. doi: 10.1007/s40801-015-0030-9.

### Article scientifique n°2

**Beck M**, Michel B, Rybarczyk-Vigouret MC, Sordet C, Sibia J, Velten M. Biosimilar infliximab for the management of rheumatoid arthritis in France: what are the expected savings? *Eur J Hosp Pharm Eur J Hosp Pharm* 2017;24(2):85-90. doi: 10.1136/ejhpharm-2016-000904.

### Article scientifique n°3

**Beck M**, Michel B, Rybarczyk-Vigouret MC, Levêque D, Sordet C, Sibia J, Velten M. Les médicaments biosimilaires: quels enjeux pour les professionnels de santé? *Médecine Thérapeutique* 2016;22(6):354-63. doi: 10.1684/met.2016.0595.

### Article scientifique n°4

**Beck M**, Michel B, Rybarczyk-Vigouret MC, Levêque D, Sordet C, Sibia J, Velten M. Rheumatologists' perceptions of biosimilar medicines prescription: findings from a French web-based survey. *BioDrugs* 2016;30(6) :585-92. doi: 10.1007/s40259-016-0202-5.

### Article scientifique n°5

**Beck M**, Michel B, Rybarczyk-Vigouret MC, Levêque D, Sordet C, Sibia J, Velten M. Knowledge, behaviors and practices of community and hospital pharmacists towards biosimilar medicines: results of a French web-based survey. *MAbs* 2017;9(2):383-90. doi: 10.1080/ 19420862.2016.1267087.

## **Communications orales**

### **Communication orale n°1**

**Beck M**, Michel B, Rybarczyk-Vigouret MC, Sordet C, Sibia J, Velten M. Impact économique des médicaments biosimilaires sur l'environnement hospitalier en France. Séminaire ENCC, Strasbourg, novembre 2016.

*Prix de la meilleure communication orale, 20<sup>ème</sup> édition du Séminaire ENCC*

### **Communication orale n°2**

**Beck M**. Roundtables: global success stories « Biosimilar medicines in France ». World Biosimilar Congress 2016, Bâle, novembre 2016.

## **Communications affichées**

### **Communication affichée n°1**

**Beck M**, Velten M, Rybarczyk-Vigouret MC, Covassin J, Sordet C, Michel B. Analyse et ventilation des coûts de prise en charge en milieu hospitalier et ambulatoire des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et traités par biothérapie en 2012 en Alsace: exploitation de bases de données médico-administratives. Congrès Société Française de Rhumatologie, Paris, décembre 2014.

### **Communication affichée n°2**

**Beck M**, Michel B, Rybarczyk-Vigouret MC, Levêque D, Sordet C, Sibia J, Velten M. Perceptions et attitudes des rhumatologues hospitaliers et libéraux vis-à-vis des médicaments biosimilaires. Congrès Société Française de Rhumatologie, Paris, décembre 2015.

### **Communication affichée n°3**

**Beck M**, Michel B, Rybarczyk-Vigouret MC, Levêque D, Sordet C, Sibia J, Velten M. Perceptions et attitudes des pharmaciens hospitaliers et pharmaciens d'officine vis-à-vis des médicaments biosimilaires. XVIème congrès Société Française de Pharmacie Clinique, Montpellier, février 2016.

*Prix de poster, assemblée générale de la Fédération Nationale des Syndicats d'Internes en Pharmacie - Biologie Médicale (FNSIP-BM).*

## Formations et travaux en lien avec la thématique de recherche

### Conférences professionnelles

**Beck M.** Freins et leviers à l'utilisation des médicaments biosimilaires au sein des établissements de santé. Assemblée Plénière d'OMEDIT, Strasbourg, 18 décembre 2015.

**Beck M,** Frantzen L. Perception des biosimilaires par les rhumatologues, les pharmaciens et les patients. Réunion de l'association des rhumatologues d'Alsace, Strasbourg, 4 octobre 2016 : « Les médicaments biosimilaires : comment les intégrer dans notre pratique quotidienne ? ».

**Beck M.** Perceptions et attitudes des professionnels de santé vis-à-vis des médicaments biosimilaires, retours sur le pré-test DPC et sur une enquête nationale. Journée de formation sur les médicaments biosimilaires, Strasbourg, 9 décembre 2016.

**Beck M,** Joret R, Rybarczyk-Vigouret MC. Médicaments biosimilaires : favoriser la prescription. États des lieux, actions et suivi dans le cadre du plan triennal. Assemblée Plénière d'OMEDIT, Strasbourg, 13 décembre 2016.

### Jury de thèse

Jury de thèse d'exercice en Pharmacie de Mlle Camille Perrier : « Dépenses de santé et développement des biosimilaires ». Membres: Bourel L, Michel B, Beck M. Faculté de Pharmacie : Université de Strasbourg, avr. 2016.

### Groupe de travail

Membre du groupe de travail de la Haute Autorité de Santé : « évaluation médico-économique des traitements de fond biologiques dans la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde » - 2016 - en cours

Formations validées (cf. Volume 2 - ANNEXES)



# Introduction

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est le rhumatisme inflammatoire le plus fréquent et le plus sévère. Elle touche 0,3 à 0,5% de la population Française. Cette pathologie se traduit par un syndrome inflammatoire, des douleurs et une évolution par poussées qui finit par créer des déformations et une atteinte articulaire progressive. Elle peut conduire à des comorbidités multiples, notamment cardiovasculaire, ainsi qu'à une mortalité prématurée. Elle engendre des répercussions fonctionnelles, psychologiques, sociales et professionnelles parfois très invalidantes pour les patients, et qui ont un impact indéniable sur leur qualité de vie (Guillemin et al., 2005; Smolen et al., 2014). En outre, la PR a un impact économique important. Cette pathologie chronique touche des personnes souvent encore dans la vie active et aboutit à une incapacité fonctionnelle et à une perte de productivité très importantes. En effet, plus de la moitié des patients atteints de PR se voient obligés d'abandonner leur activité professionnelle dans les 5 ans suivant le début de la maladie. Les coûts directs liés à la prise en charge des patients sont également très élevés ; ceci est lié à la multiplicité des acteurs impliqués dans cette prise en charge, mais également au coût des molécules innovantes utilisées (Jönsson et al., 2008; Michaud et al., 2003; Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2011; Singh et al., 2012).

En effet, les biothérapies se sont imposées ces dernières années en tant que traitement de choix pour la prise en charge de la PR de stade modéré à sévère. Ces molécules ont prouvé leur efficacité clinique, et les dernières recommandations de prise en charge de la pathologie ont souligné l'importance de celles-ci dans l'arsenal thérapeutique à disposition des médecins (Gaujoux-Viala et al., 2014a; GUIPCAR group, 2007; National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), 2007; Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2011; Singh et al., 2012; Smolen et al., 2014). Les biothérapies sont toutefois associées à des coûts importants, et elles impactent lourdement le fardeau financier déjà important imposé par la pathologie à la société (Jönsson et al., 2008; Kavanaugh, 2007; Modena et al., 2013). Dans un contexte de contrôle rigoureux des dépenses en santé, il est important de comprendre la manière dont les biothérapies peuvent agir sur les coûts de prise en charge de la

PR, ce pour améliorer la prise de décisions concernant l'allocation des ressources et également pour renforcer le respect des recommandations de prescription actuelles. La prédiction du coût annuel de prise en charge de la PR par les biothérapies est une tâche complexe, compte tenu des différences de dosage et de fréquence d'administration entre les spécialités, ainsi que des adaptations conduites en fonction de l'évolution de l'état clinique du patient.

Lorsque viennent à échéance les brevets qui protègent les médicaments biologiques dits de référence, de nouveaux fabricants peuvent concevoir leurs propres versions des produits biologiques d'origine et les mettre sur le marché, il s'agit des médicaments biosimilaires. Ils sont produits à partir des mêmes technologies que les biomédicaments de référence, à partir de cellules ou d'organismes vivants, ou dérivés de ceux-ci. En raison de la variabilité biologique de ces sources de production, des différences de fabrication sont inévitables et elles peuvent impacter les propriétés cliniques des produits. En conséquence, les médicaments biosimilaires ne peuvent pas être strictement identiques à leur biomédicament de référence et ne répondent pas à la définition des médicaments génériques, lesquels sont issus d'une synthèse chimique et ont une structure strictement identique aux médicaments de référence. Afin de satisfaire à des exigences réglementaires rigoureuses, la biosimilarité entre la nouvelle molécule et le produit de référence est établie en réponse à l'évaluation de critères de qualité, d'efficacité et de sécurité définis de manière stricte (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM), 2013; Guillon-Munos et al., 2014). L'Europe a joué un rôle de pionnier dans l'encadrement réglementaire des médicaments biosimilaires. Les demandes d'AMM, déposées à l'Agence européenne du médicament (European Medicines Agency - EMA) par procédure d'enregistrement centralisée, permettent à l'ensemble du marché communautaire européen d'accéder directement aux médicaments biosimilaires (European Medicines Agency (EMA), 2012, 2014; Les Entreprises du Médicament (LEEM), 2014).

Au 17 juillet 2017, 29 médicaments biosimilaires étaient autorisés dans l'Union Européenne (UE) (European Medicines Agency, 2017a). La plupart des spécialités biosimilaires commercialisées jusqu'ici étaient des traitements de support, comme les époétines ou le filgrastim. L'infliximab (Remicade®) est le premier anticorps

monoclonal pour lequel ont été commercialisés des médicaments biosimilaires, les spécialités Inflectra® et Remsima®, en 2015. Cette avancée a permis d'anticiper le développement et la mise sur le marché d'autres médicaments biosimilaires en rhumatologie tels qu'etanercept, adalimumab ou rituximab. Avec la perte de brevet prévue de nombreux produits biologiques clés ces prochaines années, l'utilisation des médicaments biosimilaires présage d'une diminution importante des coûts de prise en charge des patients, tant à l'hôpital qu'en ville. Le montant et la pérennité des économies réalisées dépendront toutefois étroitement de la fréquence d'utilisation des médicaments biosimilaires par les professionnels de santé, ainsi que des dispositifs réglementaires mis en place par chaque pays (Haustein et al., 2012; Schneider, 2013).



Ces éléments de contexte nous ont amenés à rechercher les motivations de la prescription des médicaments biosimilaires en rhumatologie, tout particulièrement pour prendre en charge les patients atteints de PR. Les principales questions de recherche posées étaient les suivantes :

-  **Quelles sont les conséquences de l'utilisation des médicaments biosimilaires, tant d'un point de vue clinique qu'économique ?**
-  **Quels sont les patients susceptibles de bénéficier d'une prise en charge par des médicaments biosimilaires ?**
-  **Les moyens sont-ils mis en œuvre afin de favoriser la prescription et la dispensation des médicaments biosimilaires, en ville et à l'hôpital ?**

Afin de répondre à ces différentes questions, il s'est avéré nécessaire :

- 1) de rappeler quelles sont les stratégies actuelles et quels sont les coûts de prise en charge des patients atteints de PR ;
- 2) de réaliser une estimation des économies réalisables avec les médicaments biosimilaires dans le cadre de la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde ;

- 3) de connaître le positionnement des professionnels de santé, rhumatologues et pharmaciens, vis-à-vis de l'utilisation de ces molécules ;
- 4) de réaliser une cartographie des dispositifs d'incitation existants et souhaités ;
- 5) de réaliser un premier état des lieux des pratiques de prescription et des économies réalisées en France par la prescription de médicaments biosimilaires de l'infliximab à la place de leur biomédicament de référence.

Ces différents travaux vous sont présentés dans ce manuscrit.



# CHAPITRE I

## **Évaluation des parcours de soins des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et traités par médicaments biologiques**



# CHAPITRE I

## Évaluation des parcours de soins des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et traités par médicaments biologiques

---

### A. Analyse de l'impact socio-économique de la polyarthrite rhumatoïde

#### 1. La polyarthrite rhumatoïde

##### a. Description de la pathologie

###### Description générale

La PR est un rhumatisme inflammatoire chronique. Elle est caractérisée par une inflammation de la membrane synoviale et évolue de manière chronique par poussées pouvant entraîner des déformations et des destructions articulaires. Au cours de la PR, la membrane synoviale tapissant les parois internes des articulations sécrète une quantité trop importante de liquide articulaire. Ce liquide synovial s'accumule dans l'articulation et provoque un gonflement et des douleurs. La membrane synoviale s'épaissit et s'infiltré de cellules (lymphocytes et macrophages), constituant des pannus synoviaux caractéristiques de la PR. Ces pannus synoviaux et les enzymes inflammatoires contenues dans le liquide synovial sont responsables de la destruction progressive des éléments de l'articulation (cartilage, os) et des éléments de voisinage (tendons et ligaments). La PR est également qualifiée de maladie systémique puisqu'elle touche d'autres structures que les articulations. Les manifestations extra-articulaires peuvent être les suivantes : des signes généraux tels que fièvre, fatigue et adénopathies, des nodules rhumatoïdes, un syndrome sec (syndrome de Goujerot-Sjögren) et des manifestations plus sévères mais plus rares pouvant atteindre le coeur, les poumons ou encore les yeux. Il s'agit d'une pathologie multifactorielle dont l'étiologie met en jeu l'interaction de facteurs génétiques et environnementaux. Ces éléments peuvent affecter l'occurrence et la sévérité de la pathologie. Les principaux facteurs de risque identifiés sont la susceptibilité génétique, le sexe et l'âge, le tabac, les agents infectieux, l'alimentation, les facteurs

hormonaux, psychologiques, socio-économiques et ethniques. La PR touche plus fréquemment les femmes que les hommes, à un âge généralement compris entre 45 et 74 ans (Carmona et al., 2010; Scott et al., 2010; Smolen et al., 2007).

### **Prévalence et incidence**

La prévalence et l'incidence de la PR varient en fonction de la population. L'évolution des critères de classification de la PR (voir « Critères de classification »), s'ajoutant aux différences de méthodologies employées pour confirmer et enregistrer les cas, ont pu conduire à l'observation de différences entre les études réalisées et rendent difficile leur comparaison directe. D'autres différences entre les pays peuvent être liées aux pratiques médicales, à l'accès aux soins et à l'exposition aux facteurs de risque génétiques et environnementaux. Des tendances ont toutefois pu être observées. La prévalence et l'incidence de la pathologie sont plus importants en Amérique du Nord et dans le nord de l'Europe par rapport aux pays du sud de l'Europe et aux pays en développement. En effet, différentes études ont permis d'observer une prévalence de la pathologie de l'ordre de 0,5% à 1,1% et une incidence de 20 à 50 cas pour 100 000 habitants dans les pays nord-européens ou nord-américains, contre une prévalence de 0,3 à 0,7% dans les pays du sud de l'Europe. La prévalence de la PR chez la femme est considérablement supérieure à celle observée chez l'homme (Alamanos et al., 2006; Alamanos and Drosos, 2005; Tobón et al., 2010).

Une étude multicentrique nationale conduite par Guillemin *et al.* en 2001, l'étude EPIRHUM-2 (Epidémiologie des Rhumatismes Inflammatoires), a permis d'estimer la prévalence de la PR en France à 0,31% (IC95% [0,18%-0,48%]), ce qui correspondait à près de 130 000 personnes souffrant de la pathologie (Guillemin et al., 2005). Ce résultat était concordant avec d'autres estimations faites dans des pays du sud de l'Europe : Espagne (Carmona et al., 2002), Italie (Cimmino et al., 1998) et Grèce (Drosos et al., 1997). En France, la prévalence et l'incidence de la PR avaient également été estimées au cours d'autres études à moins grande échelle : une étude d'incidence menée par Guillemin en Lorraine, une enquête téléphonique conduite par Saraux en région Bretagne (Guillemin et al., 1994; Saraux et al., 1999). Ces études montraient des résultats en adéquation avec ceux de l'étude EPIRHUM-2, une prévalence de 0,62% [IC95% 0,33%-0,91%] et une incidence faible de la pathologie, de

l'ordre de 10 pour 100 000. Un travail d'estimation de la prévalence de la PR a également été effectué en exploitant les données de dénombrement des déclarations annuelles de PR au titre de l'ALD fournies par l'Assurance maladie. Cette extrapolation, bien que n'ayant pas la rigueur méthodologique des études précédentes, aboutit à des résultats très comparables à ceux indiqués dans le travail de Guillemin, estimant la prévalence globale de la pathologie à 0,4% (Kahn, 2004). L'étude EPIRHUM-2 mettait également en évidence un ratio femme/homme de 5,66 et une prévalence augmentant avec l'âge. Un gradient de prévalence nord-sud était observé, avec moins de personnes touchées dans le nord de la France. Ce gradient, confirmé dans des études ultérieures conduites par Roux *et al.* en France, et par Biver *et al.* en région Nord-Pas-de-Calais, est à l'opposé du gradient traduisant une prévalence de la pathologie plus faible dans les pays du sud de l'Europe. Une des hypothèses formulées pour expliquer cette différence observée en France était que la population résidant dans le nord est moins âgée que la population résidant dans le sud de la France (Biver et al., 2009; Roux et al., 2007).

### **Mortalité et morbidité**

La PR est associée à une augmentation de la mortalité par rapport à la population générale. La mortalité est principalement liée aux comorbidités associées à la pathologie. En moyenne, les patients atteints de PR ont au moins deux comorbidités associées. Celles-ci ont un impact sur la qualité de vie des patients, sur le coût de leur prise en charge et sur leur risque de décès. Les patients atteints de PR ont un risque accru d'événements cardiovasculaires (infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque, accident vasculaire cérébral, affections vasculaires périphériques) par rapport à la population générale. Ceux-ci sont certainement liés pour une grande part à l'inflammation mais également à certains traitements médicamenteux pouvant majorer le risque cardiovasculaire tels que les anti-inflammatoires ou les corticoïdes. Le risque infectieux est augmenté chez les patients atteints de PR et clairement lié à l'inflammation et aux immunosuppresseurs utilisés. Le risque de développer un cancer du poumon ou un cancer de la peau sont augmentés. Le risque de développer un cancer hématologique est également accru, notamment le risque de lymphome. Des pathologies pulmonaires sont également

observées. Le risque d'ulcère gastro-intestinal est augmenté, et certainement lié à la prise concomitante d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) (Dadoun et al., 2013; Michaud and Wolfe, 2007; Naz and Symmons, 2007).

### **Critères de classification**

Les critères de l'American College of Rheumatology (ACR) de 1987 ont longtemps été utilisés pour définir la pathologie, et ont été supplantés par les critères ACR/EULAR (European League Against Rheumatism) de 2010. Ces derniers permettent de cibler la pathologie à un stade plus précoce, ce qui constitue un atout supplémentaire pour la prise en charge puisque l'initiation d'un traitement dès les premiers signes de la maladie permet de mieux maîtriser sa progression, de s'assurer d'une probabilité plus importante de rémission et d'éviter la survenue d'atteintes articulaires irréversibles (Aletaha et al., 2010; Arnett et al., 1988; Raja et al., 2012; van der Linden et al., 2011; Vonkeman and van de Laar, 2013). Les différents critères de classification de la PR sont présentés ci-après :

#### ❖ **Critères de l'ACR (anciennement American Rheumatism Association (ARA)) de 1987 pour la classification de la polyarthrite rhumatoïde**

Un patient est considéré atteint de PR s'il satisfait à au moins 4 des 7 critères. Les critères 1 à 4 doivent être présents depuis au moins 6 semaines.

1. **Raideur articulaire matinale** : raideur matinale articulaire ou périarticulaire, durant au moins une heure avant l'amélioration maximale.

2. **Arthrite d'au moins 3 groupes articulaires** : gonflement des tissus mous ou épanchement (et non pas saillie osseuse isolée) d'au moins 3 groupes articulaires touchés simultanément, observés par un médecin. Les 14 groupes possibles sont, à droite ou à gauche, les interphalangiennes proximales, les métacarpo-phalangiennes, les poignets, les coudes, les genoux, les chevilles, et les métatarso-phalangiennes.

3. **Arthrite des articulations des mains** : gonflement d'au moins un groupe articulaire parmi poignets, interphalangiennes proximales ou métacarpo-phalangiennes.

4. Arthrite symétrique : atteinte simultanée des mêmes groupes articulaires des deux côtés du corps (l'atteinte bilatérale des interphalangiennes proximales, des métacarpo-phalangiennes ou des métatarso-phalangiennes est acceptable sans symétrie absolue).

5. Nodules rhumatoïdes : nodules sous-cutanés, sur les proéminences osseuses, les surfaces d'extension, ou dans les régions para-articulaires, observés par un médecin.

6. Facteur rhumatoïde : mise en évidence de quantités anormales de facteur rhumatoïde sérique par une méthode dont les résultats sont positifs chez moins de 5% des sujets témoins normaux.

7. Modifications radiologiques : modifications radiologiques typiques de PR sur les radiographies de face des mains et des poignets, avec obligatoirement des érosions ou une décalcification osseuse évidente localisée des articulations atteintes ou de façon plus nette dans les régions adjacentes à ces articulations (des modifications d'allure seulement arthrosique ne conviennent pas).

❖ **Critères ACR/EULAR de 2010 pour la classification de la polyarthrite rhumatoïde**

La population cible de patients à tester :

- ayant au moins une articulation touchée par une synovite cliniquement définie
- absence de diagnostic différentiel expliquant mieux la synovite

Un patient est considéré atteint de PR si le score est supérieur ou égal à 6 (cf. Tableau 1 : Critères ACR/EULAR de 2010 pour la classification de la polyarthrite rhumatoïde).

**Tableau 1 : Critères ACR/EULAR de 2010 pour la classification de la polyarthrite rhumatoïde**

Critère	Score
<b>A. Articulations atteintes</b>	
1 grosse articulation	0
2 à 10 grosses articulations	1
1 à 3 petites articulations (avec ou sans atteinte de grosses articulations)	2
4 à 10 petites articulations (avec ou sans atteinte de grosses articulations)	3
> 10 articulations (dont au moins 1 petite)	5
<b>B. Sérologie</b>	
FR - et ACPA -	0
FR+ et/ou ACPA+ à faible titre (1 à 3x la normale)	2
FR+ et/ou ACPA+ à titre élevé (>3x la normale)	3
<b>C. Durée d'évolution des symptômes</b>	
Moins de 6 semaines	0
6 semaines et plus	1
<b>D. Marqueurs biologiques de l'inflammation</b>	
VS et CRP normales	0
VS et/ou CRP anormale(s)	1

FR : facteur rhumatoïde; ACPA : anticorps anti-protéines citrullinées; VS : vitesse de sédimentation; CRP : protéine C-réactive

Grosses articulations : articulations des épaules, coudes, hanches, genoux, chevilles

Petites articulations : articulations métacarpo-phalangiennes, interphalangiennes proximales, 2<sup>e</sup> à 5<sup>e</sup> métatarso-phalangiennes, interphalangienne du pouce, poignets

### **b. Recommandations de prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde**

Compte tenu de la rapide évolution des connaissances concernant la prise en charge de la PR et du recul supplémentaire relatif à l'efficacité et à la sécurité d'utilisation des traitements actuels, les recommandations de prise en charge formulées par les sociétés savantes ont été mises à jour très récemment :

- Les recommandations de bonnes pratiques de la Haute Autorité de Santé (HAS) datant de 2007 ont été suspendues dans l'attente d'une actualisation (Haute Autorité de Santé, 2007a, 2007b, 2007c) ;

- Les recommandations de l'American College of Rheumatology (ACR) formulées en 2008 ont été révisées en 2012 (Singh et al., 2012) ;
- Les recommandations de 2010 de l'EULAR pour la prise en charge de la PR par les traitements antirhumatismaux de fond synthétiques et biologiques ont été mises à jour en 2013 (Gaujoux-Viala et al., 2014b; Nam et al., 2014; Ramiro et al., 2014; Schoels et al., 2010; Smolen et al., 2014) ;
- La SFR s'est basée sur les recommandations de 2013 de l'EULAR et sur une analyse systématique de la littérature, pour formuler en 2014 trois principes généraux, ainsi que 15 recommandations de prise en charge (Gaujoux-Viala et al., 2014a) ;
- En 2016, une nouvelle mise à jour des recommandations de l'EULAR a été réalisée, comprenant 4 principes généraux et 12 recommandations de prise en charge (Nam et al., 2017; Ramiro et al., 2017; Smolen et al., 2017).

Les recommandations et algorithmes de prise en charge proposés par la SFR en 2014 et par l'EULAR en 2016 sont repris ci-après. Ces derniers répondent au concept de « treat to target » (T2T), dont le principe est d'atteindre un objectif optimal prédéfini afin de limiter les complications liées à la pathologie. Dans la PR, la cible de la stratégie thérapeutique est d'obtenir la rémission clinique, ou au moins une activité faible de la maladie, dans le but de prévenir les complications à moyen et à long termes de la maladie (destruction articulaire, handicap fonctionnel, altération de la qualité de vie, complications cardiovasculaires et osseuses). Le concept de T2T fait écho à d'autres concepts thérapeutiques, celui de la fenêtre d'opportunité qui sous-entend la mise en place rapide du traitement, car en phase initiale du rhumatisme l'instauration précoce d'un traitement de fond permet d'obtenir plus facilement un contrôle de la PR. La stratégie T2T nécessite également la mise en place d'un suivi rapproché (« tight control ») du patient au début du traitement, pour pouvoir adapter la prise en charge et atteindre la cible (Bernstein et al., 2011; Smolen et al., 2010, 2015).

## **Principes généraux**

- La prise en charge optimale des patients atteints de PR nécessite une concertation entre le rhumatologue et le patient, dans le cadre d'une décision médicale partagée reposant sur l'information et l'éducation du patient ;
- Le rhumatologue est le spécialiste qui doit prendre en charge les patients atteints de PR. Le médecin généraliste joue un rôle important pour la détection de la maladie et le suivi du patient en coordination avec le rhumatologue ;
- Le coût important de la PR, de ses conséquences et de ses traitements, à l'échelon individuel et sociétal, devrait être pris en considération dans les orientations thérapeutiques.

## **Recommandations**

### Diagnostic et organisation de la prise en charge

- Le diagnostic de PR doit être :
  - évoqué devant certains signes cliniques tels qu'un gonflement articulaire (arthrite clinique), une raideur matinale de plus de 30 min, une douleur à la pression transverse des mains ou des avant-pieds ;
  - confirmé par des examens biologiques (vitesse de sédimentation, C-réactive protéine, anticorps anti-protéines citrullinées (ACPA), facteurs rhumatoïdes) et d'imagerie (radiographies ± échographie), après avoir éliminé les diagnostics différentiels ;
- Dès que le diagnostic de PR est posé, un traitement de fond doit être débuté ;
- L'objectif du traitement est la rémission clinique ou au minimum la faible activité pour chaque patient, afin de prévenir la progression structurale et le handicap ;
- La rémission clinique est définie par l'absence de signes et symptômes d'activité inflammatoire significative. L'activité de la maladie doit être mesurée sur des critères composites validés, incluant les indices articulaires ;
- Le suivi de la maladie doit être fréquent (1 à 3 mois) tant que la maladie est active. S'il n'y a pas d'amélioration dans les 3 mois suivant le début du

traitement ou si l'objectif thérapeutique n'a pas été atteint à 6 mois, le traitement doit être ajusté.

### Traitement de 1<sup>ère</sup> ligne

- Le méthotrexate (MTX) est le traitement de fond de première ligne chez les patients ayant une PR active : la dose optimale doit être atteinte au maximum en 4 à 8 semaines ;
- Chez les patients naïfs de traitement de fond, en cas de contre-indication au MTX ou d'intolérance précoce, le léflunomide ou la sulfasalazine sont une alternative thérapeutique ;
- Dans l'attente de l'efficacité du traitement de fond, une corticothérapie peut être proposée en respectant une dose cumulée faible, si possible sur une période maximale de 6 mois. La corticothérapie sera diminuée aussi rapidement que possible.

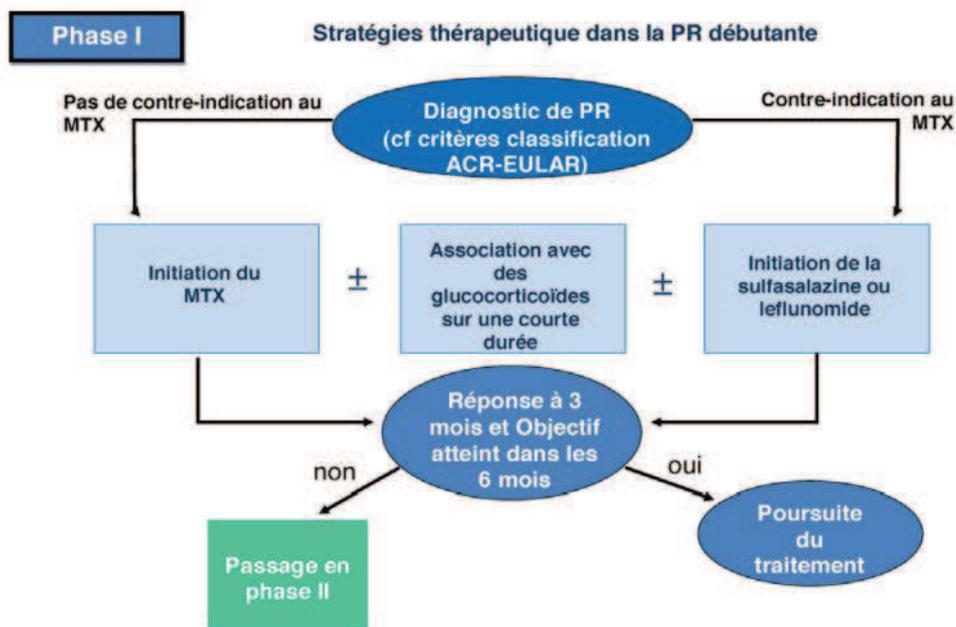
### Traitement de 2<sup>ème</sup> ligne et plus

- Chez les patients insuffisamment répondeurs ou intolérants au MTX, et :
  - en présence de facteurs de mauvais pronostic, l'addition d'un biomédicament peut être proposée (anti-TNF, abatacept ou tocilizumab et dans certaines circonstances rituximab). NB : le pronostic s'évalue notamment sur la combinaison des éléments suivants : atteinte ou progression structurale, activité clinique et/ou biologique élevée, taux élevé des auto-anticorps FR/ACPA ;
  - en l'absence de facteurs de mauvais pronostic, une combinaison de traitements de fond synthétiques (MTX/sulfasalazine/ hydroxy-chloroquine) ou bien une rotation pour un autre traitement de fond de synthèse (léflunomide, sulfasalazine) peuvent être proposées. En cas d'échec (ou de contre-indication), un biomédicament doit être envisagé ;
- Tous les biomédicaments doivent être utilisés préférentiellement en association avec le MTX ;
- Les patients en échec d'un premier biomédicament doivent être traités par un autre biomédicament ; les patients en échec à un premier anti-TNF peuvent

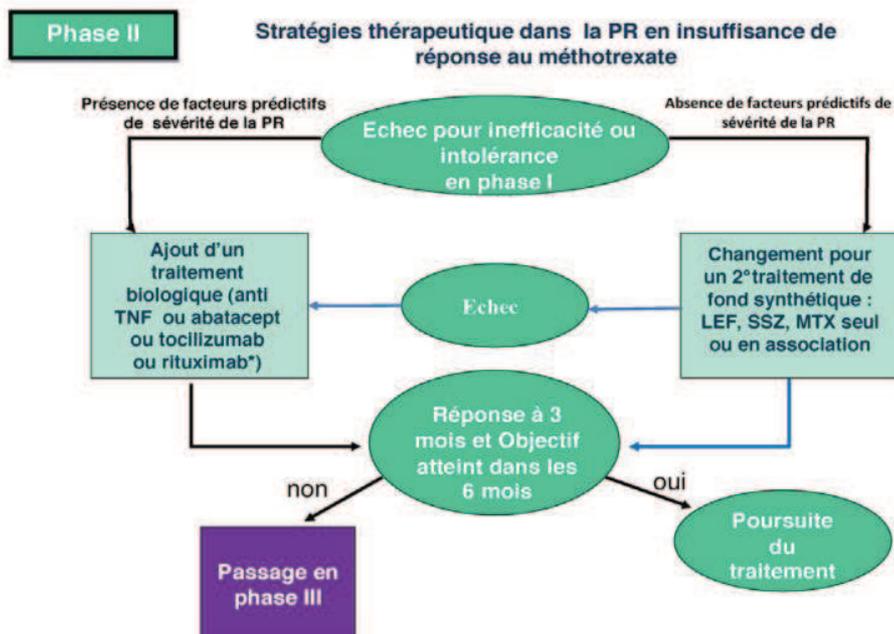
recevoir un 2<sup>e</sup> anti-TNF ou un biomédicament reposant sur un autre mode d'action.

Gestion de la rémission et prise en charge globale

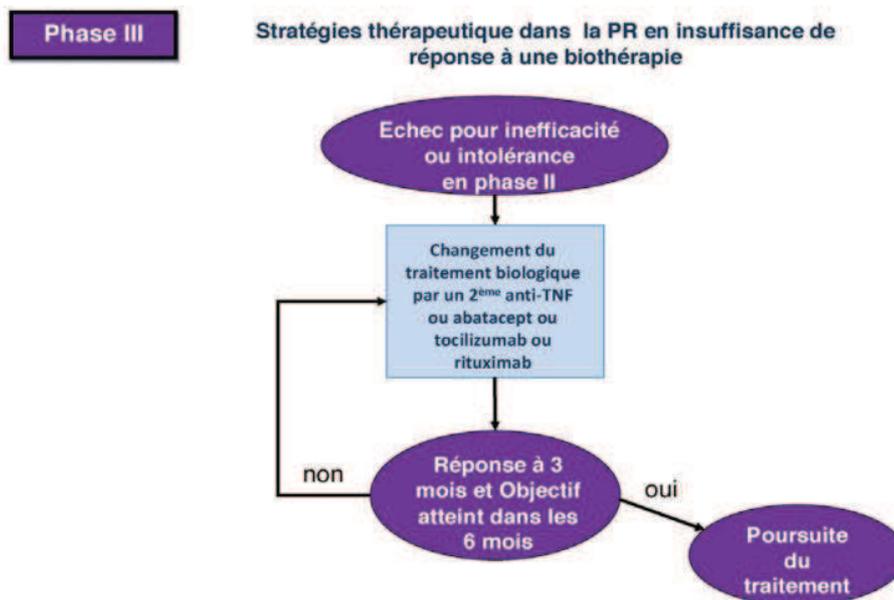
- En cas de rémission persistante, et après arrêt des corticoïdes (ou décroissance à une dose ≤ 5mg/j), on peut envisager une décroissance du biomédicament ;
- En cas de rémission persistante prolongée, une réduction progressive des traitements de fond conventionnels synthétiques peut être considérée dans le cadre d'une décision médicale partagée entre le patient et le médecin ;
- Le choix et l'adaptation thérapeutiques doivent intégrer d'autres facteurs que la mesure de l'activité de la maladie comme la progression structurale, les maladies associées, la tolérance des traitements et l'avis du patient ;
- Une prise en charge globale du patient atteint de PR doit être proposée, intégrant outre les traitements médicamenteux, des mesures d'éducation thérapeutique, la prise en charge des comorbidités et selon les cas un soutien psychologique, un accompagnement socioprofessionnel, la rééducation fonctionnelle ou le recours à la chirurgie.



**Figure 1 :** Algorithme de prise en charge de la PR en 2014 selon les recommandations de la Société française de rhumatologie (Gaujoux-Viala et al., 2014a)



**Facteurs prédictifs de sévérité :** atteinte ou progression structurale, activité clinique et /ou biologique élevée, taux élevé des auto-anticorps FR/ACPA.



**Rituximab\* :** antécédent personnel de lymphome, tuberculose latente avec impossibilité de chimioprophylaxie, risque élevé de tuberculose, antécédent personnel de sclérose en plaque, antécédent personnel de cancer de moins de 5 ans

**Figure 2 :** Algorithme de prise en charge de la PR en 2014 selon les recommandations de la Société française de rhumatologie (suite) (Gaujoux-Viala et al., 2014a)

## **Principes généraux**

Un nouveau principe général a été ajouté aux trois principes précédemment formulés par l'EULAR en 2010 et retrouvés dans les recommandations de la SFR de 2014 (cf. supra). Ce quatrième principe s'inspire de la recommandation n°14 formulée en 2013 par l'EULAR et mentionne que les décisions thérapeutiques se fondent sur l'activité de la maladie et sur d'autres facteurs liés aux patients tels que la progression des dommages structuraux, les comorbidités et les aspects liés à la sécurité d'utilisation des médicaments.

## **Recommandations**

Les recommandations actualisées ainsi que l'algorithme de prise en charge diffusés par l'EULAR sont présentés ci-après (cf. figures 3 et 4).

Certaines recommandations restent inchangées par rapport à la version de 2013, à l'image des recommandations n°1, n°3 et n°11. D'autres, telles que les recommandations n°2, 4, et 5, ont vu leur formulation légèrement modifiée. D'autres encore ont subi des modifications plus importantes (recommandations n°6, 7, 8, 9, 10 et 12). Pour exemple, la recommandation n°8 formulée en 2013 a été divisée en deux nouvelles recommandations numérotées 7 et 8, respectivement. La nouvelle recommandation n°8 intègre aujourd'hui la possibilité d'utiliser des médicaments biosimilaires et, s'ils sont autorisés, des inhibiteurs des janus kinases (tofacitinib, baricitinib) et des inhibiteurs de l'interleukine 6 (IL-6) (sarilumab, clazakizumab et sirukumab).

### Recommendations

1. Therapy with DMARDs should be started as soon as the diagnosis of RA is made
2. Treatment should be aimed at reaching a target of sustained remission or low disease activity in every patient
3. Monitoring should be frequent in active disease (every 1–3 months); if there is no improvement by at most 3 months after the start of treatment or the target has not been reached by 6 months, therapy should be adjusted
4. MTX should be part of the first treatment strategy
5. In patients with a contraindication to MTX (or early intolerance), leflunomide or sulfasalazine should be considered as part of the (first) treatment strategy
6. Short-term glucocorticoids should be considered when initiating or changing csDMARDs, in different dose regimens and routes of administration, but should be tapered as rapidly as clinically feasible
7. If the treatment target is not achieved with the first csDMARD strategy, in the absence of poor prognostic factors, other csDMARDs should be considered
8. If the treatment target is not achieved with the first csDMARD strategy, when poor prognostic factors are present, addition of a bDMARD<sup>\*1,2</sup> or a tsDMARD<sup>\*3</sup> should be considered; current practice would be to start a bDMARD<sup>§</sup>
9. bDMARDs<sup>\*1,2</sup> and tsDMARDs<sup>#3</sup> should be combined with a csDMARD; in patients who cannot use csDMARDs as comedication, IL-6 pathway inhibitors and tsDMARDs may have some advantages compared with other bDMARDs
10. If a bDMARD<sup>\*</sup> or tsDMARD<sup>§</sup> has failed, treatment with another bDMARD or a tsDMARD should be considered; if one TNF-inhibitor therapy has failed, patients may receive another TNF-inhibitor or an agent with another mode of action
11. If a patient is in persistent remission after having tapered glucocorticoids, one can consider tapering bDMARDs, especially if this treatment is combined with a csDMARD
12. If a patient is in persistent remission, tapering the csDMARD could be considered

---

The symbols (\*, §, #) indicate different levels of evidence which are correspondingly provided together with voting results and levels of agreement in [table 3](#).

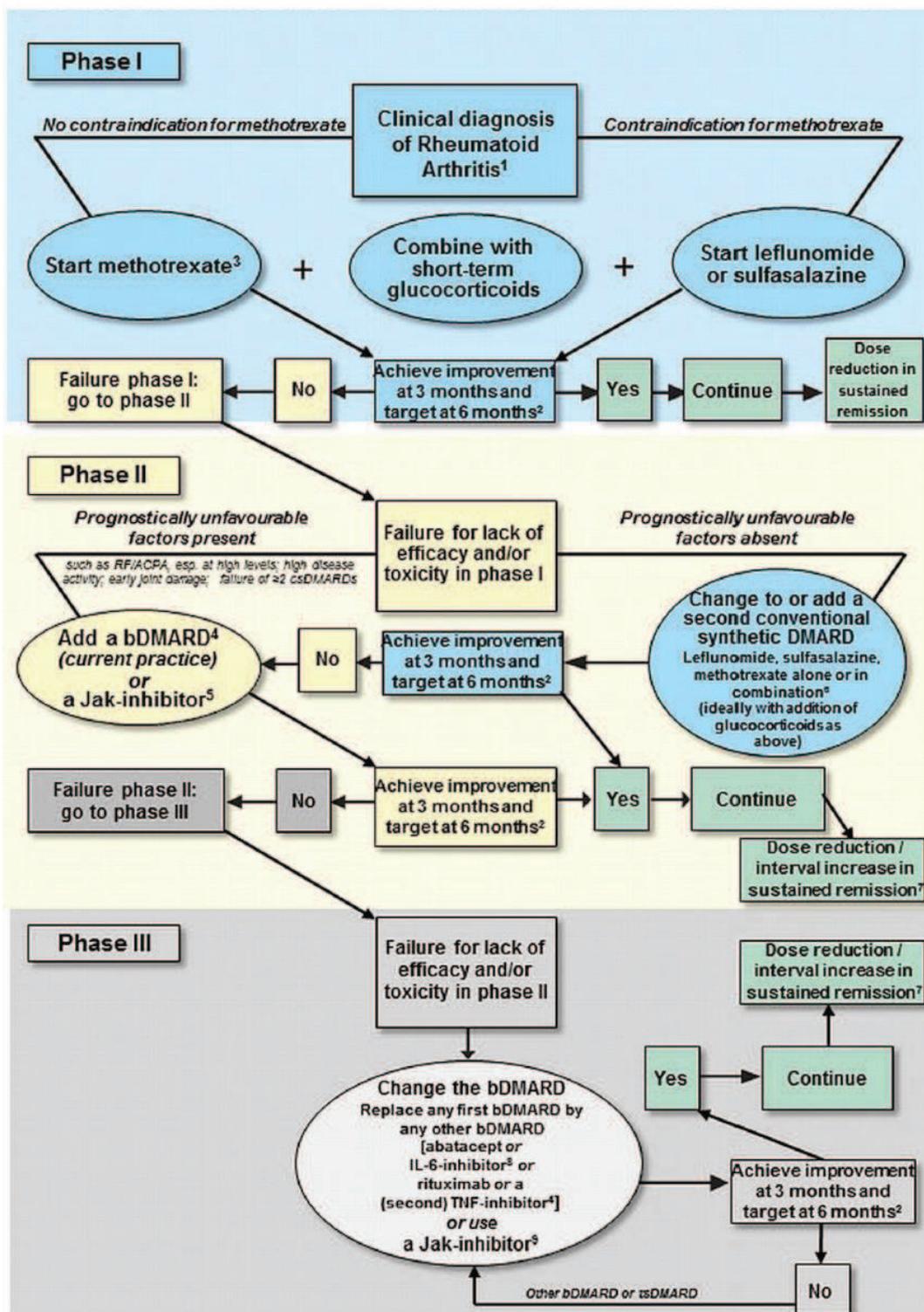
<sup>1</sup>TNF-inhibitors: adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliximab boDMARDs or the respective EMA-approved/FDA-approved biosimilars.

<sup>2</sup>Abatacept, rituximab (as first bDMARD under special circumstances—see text), or tocilizumab or respective EMA-approved/FDA-approved biosimilars, as well as other IL-6 pathway inhibitors, sarilumab and/or sirukumab, once approved.

<sup>3</sup>Jak-inhibitors (where approved).

boDMARDs, biological originator DMARDs; bsDMARD, biosimilar DMARDs; csDMARDs, conventional synthetic DMARDs; DMARDs, disease-modifying antirheumatic drugs; EULAR, European League Against Rheumatism; Jak, Janus kinase; MTX, methotrexate; RA, rheumatoid arthritis; TNF, tumour necrosis factor; tsDMARDs, targeted synthetic DMARDs.

**Figure 3 :** Recommandations de prise en charge de la PR formulées en 2016 par l'EULAR (Smolen et al., 2017)



<sup>1</sup>2010 ACR-EULAR classification criteria can support early diagnosis. <sup>2</sup>The treatment target is clinical remission according to ACR-EULAR definition or, if remission is unlikely to be achievable, at least low disease activity; the target should be reached after 6 months, but therapy should be adapted or changed if no sufficient improvement is seen after 3 months. <sup>3</sup>Methotrexate should be part of the first treatment strategy<sup>6</sup>; while combination therapy of csDMARDs is not preferred by the Task Force, starting with methotrexate does not exclude its use in combination with other csDMARDs. <sup>4</sup>TNF-inhibitors (adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab, including EMA/FDA approved bsDMARDs), abatacept, IL-6-inhibitors, or rituximab; in patients who cannot use csDMARDs as comedication, IL6-inhibitors and tsDMARDs have some advantages. <sup>5</sup>Current practice would be to start with a bDMARD (in combination with MTX or another csDMARD) because of the long-term experience compared with tsDMARDs (Jak-inhibitors). <sup>6</sup>The most frequently used combination comprises methotrexate, sulfasalazine and hydroxychloroquine. <sup>7</sup>Dose reduction or interval increase can be safely done with all bDMARDs with little risk of flares; stopping is associated with high flare rates; most but not all patients can recapture their good state upon re-institution of the same bDMARD. <sup>8</sup>Efficacy and safety of bDMARDs after Jak-inhibitor failure is unknown; also, efficacy and safety of an IL-6 pathway inhibitor after another one has failed is currently unknown. <sup>9</sup>Efficacy and safety of a Jak-inhibitor after insufficient response to a previous Jak-inhibitor is unknown.

**Figure 4:** Algorithme de prise en charge de la PR en 2016 selon les recommandations de l'EULAR (Smolen et al., 2017)

### **c. Présentation des différents traitements médicamenteux**

Le tableau 2 liste les différents traitements médicamenteux disponibles pour la prise en charge de la PR. Répondant à une nomenclature proposée en 2013, le traitement de la PR repose, en plus des traitements symptomatiques et locaux, sur l'utilisation de traitements antirhumatismaux de fond ou Disease-Modifying Antirheumatic Drugs (DMARDs). Les DMARDs sont répartis en deux classes distinctes : les composés synthétiques ou sDMARDs, et les agents biologiques ou bDMARDs.

Les « anciens » sDMARDs, actuellement renommés csDMARDs, incluent les composés chimiques conventionnels tels que le MTX, le léflunomide ou la sulfasalazine. Utilisé à partir des années 1980, le MTX constitue l'un des progrès les plus importants dans le traitement des patients atteints de PR (Borchers et al, 2004; Meier et al., 2013; Shinde et al., 2014). Cette molécule conserve aujourd'hui toute sa place dans les stratégies de prise en charge, comme en attestent les recommandations nationales et internationales. Dans une mise au point du 23 juillet 2014, la Commission de Transparence de la HAS a indiqué que ciclosporine, D-pénicillamine, sels d'or et tiopronine n'avaient plus de place dans la stratégie thérapeutique de prise en charge de la PR au regard des alternatives disponibles. Selon les recommandations en vigueur, l'avis de la SFR et à partir des données cliniques publiées, le léflunomide, la sulfasalazine, l'azathioprine et les antipaludéens de synthèse (hydroxychloroquine et chloroquine) conservaient une place dans cette stratégie thérapeutique de prise en charge (Hewitson et al., 2000; Katz and Russel, 2011; Meier et al., 2013).

Les bDMARDs ou biothérapies représentent une avancée thérapeutique majeure pour le traitement de la PR. Ces molécules ciblent précisément une composante immunitaire (cytokines, récepteurs membranaires) identifiée dans la physiopathologie de la PR. Il peut s'agir du TNF- $\alpha$  (infliximab, adalimumab, etanercept, certolizumab, golimumab), de l'IL-1 (anakinra), de l'IL-6 (tocilizumab et autres molécules en développement), ou de la coopération lymphocytaire B et T (rituximab et abatacept). Aujourd'hui sont commercialisés des médicaments biologiques de référence ou originators (boDMARDs), ainsi que des médicaments

biosimilaires (bsDMARDs) de certaines molécules telles qu'infliximab et etanercept (Smolen et al., 2014). Les médicaments biologiques présentent un risque d'effets secondaires importants, notamment infectieux, et il convient d'évaluer attentivement la balance bénéfice/risque avant de les prescrire (Agarwal, 2011; Kahlenberg and Fox, 2011; Lee and Kavanaugh, 2003; Malaviya and Östör, 2012; Michiels and Pillon, 2013; Rossi et al., 2015; Sany, 2006; Scott, 2012; Simsek, 2010; Wilkie and Schwieterman, 2012).

*Le Club Rhumatismes et Inflammation (CRI) a produit et met régulièrement à jour des fiches pratiques relatives à l'instauration, au suivi de tolérance et à l'information des patients traités par biothérapies. Ces fiches sont librement accessibles sur le site internet du CRI à l'adresse suivante : <http://www.cri-net.com/fiches-pratiques-et-recommandations/dernieres-mises-a-jour> (Club Rhumatismes et Inflammations, 2015).*

Les recommandations actualisées de l'EULAR mentionnent une nouvelle classe de sDMARDs, les traitements synthétiques ciblés ou tsDMARDs. Deux molécules ayant récemment obtenu une autorisation d'utilisation en Europe font actuellement partie de cette classe : le tofacitinib (Xeljanz®) et le baricitinib (Olumiant®), et d'autres sont en cours de développement (filgotinib, peficitinib, decernotinib). Il s'agit d'inhibiteurs des janus kinases (JAK) ou « jakinib », présentant l'avantage d'être administrables par voie orale. Ces médicaments ne sont pas encore commercialisés en France (Semerano et al., 2016).

**Tableau 2: Les différents traitements médicamenteux indiqués dans la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde**

<b>Traitements symptomatiques</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antalgiques</li> <li>• Anti-inflammatoires non stéroïdiens</li> <li>• Anti-inflammatoires stéroïdiens ou glucocorticoïdes</li> </ul>
<b>Traitements locaux</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ponctions évacuatrices</li> <li>• Lavages articulaires</li> <li>• Infiltrations de corticoïdes</li> <li>• Synoviorthèses</li> </ul>
<b>Traitements de fond synthétiques conventionnels (csDMARDs)</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Méthotrexate (Novatrex<sup>®</sup>, Imeth<sup>®</sup>, Metoject<sup>®</sup>, Methotrexate<sup>®</sup>)</li> <li>• Leflunomide (Arava<sup>®</sup>, Leflunomide<sup>®</sup>)</li> <li>• Sulfasalazine (Salazopyrine<sup>®</sup>)</li> <li>• Azathioprine (Imurel<sup>®</sup>, Azathioprine<sup>®</sup>)</li> <li>• Hydroxychloroquine (Plaquenil<sup>®</sup>), chloroquine (Nivaquine<sup>®</sup>)</li> <li>• Ciclosporine (Neoral<sup>®</sup>, Sandimmun<sup>®</sup>)</li> <li>• Sels d'or (Allochrysine<sup>®</sup>, Myocrisin<sup>®</sup>)</li> <li>• D-pénicillamine (Trolovol<sup>®</sup>)</li> <li>• Tiopronine (Acadione<sup>®</sup>)</li> </ul>
<b>Traitements de fond biologiques (boDMARDs et bsDMARDs)</b>
<p>Anti-TNF<math>\alpha</math></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Infliximab (Remicade<sup>®</sup>, Inflectra<sup>®</sup>, Remsima<sup>®</sup>, Flixabi<sup>®</sup>)</li> <li>• Adalimumab (Humira<sup>®</sup>)</li> <li>• Etanercept (Enbrel<sup>®</sup>, Benepali<sup>®</sup>)</li> <li>• Certolizumab pegol (Cimzia<sup>®</sup>)</li> <li>• Golimumab (Simponi<sup>®</sup>)</li> </ul> <p>Autres bDMARDs</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rituximab (MabThera<sup>®</sup>)</li> <li>• Tocilizumab (RoActemra<sup>®</sup>)</li> <li>• Abatacept (Orencia<sup>®</sup>)</li> <li>• Anakinra (Kineret<sup>®</sup>)</li> </ul>
<b>Traitements de fond synthétiques ciblés (tsDMARDs)</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tofacitinib (Xeljanz<sup>®</sup>)</li> <li>• Baricitinib (Olumiant<sup>®</sup>)</li> </ul>

DMARD : Disease-Modifying Antirheumatic Drug ; bDMARD : biological DMARD ; boDMARD : biological originator DMARD ; bsDMARD : biosimilar DMARD ; sDMARD : synthetic DMARD

#### **d. Présentation des différents traitements non médicamenteux**

La prise en charge non médicamenteuse est complémentaire de la prise en charge médicamenteuse et doit être systématiquement envisagée lors de l'élaboration d'un projet thérapeutique global adapté aux besoins du patient, quel que soit le stade d'évolution de la pathologie. Cette prise en charge nécessite l'évaluation clinique de la douleur, des déficiences et incapacités fonctionnelles, de l'état psychologique et de l'environnement social et professionnel du patient. La HAS a formulé des recommandations professionnelles en ce sens, discutant de la place des différents types d'interventions non médicamenteuses dans la stratégie de prise en charge globale du patient (Haute Autorité de Santé - Polyarthrite rhumatoïde : aspects thérapeutiques hors médicaments et chirurgie - aspects médico-sociaux et organisationnels; Le Loët and Vittecoq, 2001).

Divers types d'interventions existent et nécessitent la participation de nombreux acteurs en santé (médecin généraliste, rhumatologue, pharmacien, infirmier, médecin spécialiste de la douleur, diététicien, pédicure-podologue, assistants de service social, médecin du travail, kinésithérapeute, ergothérapeute, psychologue, associations de patients...) :

- prise en charge chirurgicale (synovectomie, arthroïdèse, arthroplastie...);
- réadaptation fonctionnelle et rééducation : kinésithérapie, ergothérapie, pédicure-podologie et appareillage à l'aide d'orthèses, d'attelles, de chaussures orthopédiques, d'aides mécaniques...;
- aménagement du domicile ;
- information et éducation thérapeutique du patient ;
- prise en charge psychologique ;
- prise en charge médico-sociale et professionnelle (demande d'exonération du ticket modérateur, aménagement professionnel, protection sociale, contact des associations de patients) ;
- autres interventions non médicamenteuses telles que diététique, balnéothérapie... .

## 2. Impact socio-économique de la polyarthrite rhumatoïde

**La polyarthrite rhumatoïde est une maladie chronique invalidante ayant un impact socio-professionnel important. Elle engendre des coûts importants tant en termes de consommations de soins que de perte de productivité. Il est ici proposé de faire un état des lieux de l'estimation de ces coûts.**

### **a. Données relatives aux Affections de Longue Durée**

L'impact économique de la prise en charge des patients atteints de certaines pathologies peut être analysé au travers des dépenses de l'Assurance maladie au titre des Affections de Longue Durée (ALD). La liste des «ALD 30», fixée par l'article D322-1 du Code de la Sécurité Sociale, recense des affections dont la gravité et/ou le caractère chronique nécessitent un traitement prolongé et une thérapeutique particulièrement coûteuse. Les patients atteints d'une affection de la liste ALD 30 bénéficient de l'exonération du ticket modérateur et n'ont pas à participer aux frais de soins liés à la pathologie. La PR y est retrouvée en tant qu'ALD n°22 sous la mention "polyarthrite rhumatoïde évolutive" (cf. Tableau 3 : Liste « ALD 30 »).

Des informations fournies dans le rapport de la Commission des Comptes de la Sécurité Sociale (CCSS) permettent de noter qu'en 2012, 9,5 millions de patients affiliés au régime général de l'Assurance maladie souffraient d'une ALD, soit 16% de la population totale couverte par le régime général (Sécurité sociale, 2014). Ce nombre de patients a augmenté de plus de 10% entre 2009 et 2012, soit 3,3% en moyenne annuelle. Les patients pouvant bénéficier de prises en charge au titre de plusieurs ALD, il a été observé en 2013, 1,29 ALD par patient. L'évolution du nombre de patients souffrant d'ALD au fil des ans peut s'expliquer, d'une part par le vieillissement de la population, l'allongement de l'espérance de vie et la chronicisation des pathologies, mais également par l'élargissement des critères d'admission en ALD et par l'amélioration des techniques de dépistage de certaines pathologies.

### **Tableau 3 : Liste « ALD 30 »**

#### **Liste des affections de longue durée :**

---

- 1 Accident vasculaire cérébral invalidant
  - 2 Insuffisances médullaires et autres cytopénies chroniques
  - 3 Artériopathies chroniques avec manifestations ischémiques
  - 4 Bilharziose compliquée
  - 5 Insuffisance cardiaque grave, troubles du rythme graves, cardiopathies valvulaires graves, cardiopathies congénitales graves
  - 6 Maladies chroniques actives du foie et cirrhoses
  - 7 Déficit immunitaire primitif grave nécessitant un traitement prolongé, infection par le virus de l'immuno-déficience humaine (VIH)
  - 8 Diabète de type 1 et diabète de type 2
  - 9 Formes graves des affections neurologiques et musculaires (dont myopathie), épilepsie grave
  - 10 Hémoglobinopathies, hémolyses, chroniques constitutionnelles et acquises sévères
  - 11 Hémophilies et affections constitutionnelles de l'hémostase graves
  - 12 Hypertension artérielle sévère\*
  - 13 Maladie coronaire
  - 14 Insuffisance respiratoire chronique grave
  - 15 Maladie d'Alzheimer et autres démences
  - 16 Maladie de Parkinson
  - 17 Maladies métaboliques héréditaires nécessitant un traitement prolongé spécialisé
  - 18 Mucoviscidose
  - 19 Néphropathie chronique grave et syndrome néphrotique primitif
  - 20 Paraplégie
  - 21 Vascularites, lupus érythémateux systémique, sclérodermie systémique
  - 22 Polyarthrite rhumatoïde évolutive
  - 23 Affections psychiatriques de longue durée
  - 24 Rectocolite hémorragique et maladie de Crohn évolutives
  - 25 Sclérose en plaques
  - 26 Scoliose idiopathique structurale évolutive (dont l'angle est égal ou supérieur à 25 degrés) jusqu'à maturation rachidienne
  - 27 Spondylarthrite grave
  - 28 Suites de transplantation d'organe
  - 29 Tuberculose active, lèpre
  - 30 Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique
- 

\* le décret n° 2011-726 du 24 juin 2011 paru au Journal Officiel du 26 juin 2011 a retiré l'ALD n°12 «hypertension artérielle sévère» de la liste des ALD 30 à compter du 27 juin 2011.

Les données mises à disposition par la Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (CNAMTS) sur le site internet *Ameli.fr* permettent de consulter le nombre de patients bénéficiant de l'exonération du ticket modérateur au titre d'une ALD particulière, par année et avec la possibilité d'un découpage par sexe, âge, et région. Cependant, l'analyse de l'évolution annuelle du nombre de patients bénéficiant d'une ALD est malaisée dans la mesure où cette évolution est très sensible à toute modification réglementaire ou administrative portée aux bases de données. Au 31 décembre 2013, 207 550 personnes étaient prises en charge au titre de l'ALD n°22 « polyarthrite rhumatoïde évolutive » en France, parmi lesquelles 73,2% étaient des femmes, avec une moyenne d'âge de 63 ans. En Alsace, 6 630 patients étaient bénéficiaires de l'ALD n°22 à cette même période.

La dépense annuelle totale de l'Assurance maladie pour la prise en charge des patients au titre de l'ALD n°22 s'élevait, en 2009, à près de 930 millions d'EUR, soit 1,43% de la dépense totale pour les personnes en ALD (65,2 milliards d'EUR). Il s'agit de la consommation de soins et biens médicaux (CSBM), calculée par la CNAMTS en recouvrant les soins de ville (honoraires médicaux et dentaires, kinésithérapie, soins infirmiers, médicaments et autres biens médicaux [optique, prothèses, petit matériel et pansements], biologie, transports, thermalisme) et l'hospitalisation publique et privée.

La dépense annuelle moyenne d'un patient en ALD n°22 en 2009 s'élevait à 6 583 EUR, décomposée en une dépense de 3 982 EUR en soins de ville, 2 185 EUR en hospitalisation publique et 416 EUR en hospitalisation privée. La dépense annuelle moyenne de prise en charge des patients atteints de PR augmente en fonction de la classe d'âge, comme en attestent les données issues du tableau 4 et relatives à la dépense de l'Assurance maladie en 2009 en Alsace.

**Tableau 4 : Dépense annuelle moyenne de l'Assurance maladie pour un patient bénéficiaire d'une prise en charge au titre de l'ALD n°22 : « polyarthrite rhumatoïde évolutive », en 2009 en Alsace, et découpée par classe d'âge (Sécurité sociale, 2017)**

Classe d'âge (en années)	Dépense moyenne de l'Assurance maladie pour un patient en ALD n°22 « polyarthrite rhumatoïde évolutive » (en EUR)
20-39	5 502
40-59	6 405
60-74	7 391
Plus de 75 ans	9 708

#### **b. Données de la littérature**

De nombreuses études ont évalué l'impact économique de la PR, avec des résultats sensiblement différents en fonction de la méthodologie choisie. La multiplicité des méthodologies employées et la variabilité des caractéristiques des patients suivis selon les études, bien qu'elles permettent de dégager de grandes tendances, rendent difficile la comparaison directe entre ces différentes études (Rat and Boissier, 2004).

Dans un article publié en 2008 par Lundkvist *et al.*, les coûts pour la société liés à la PR en 2006 ont été estimés à partir de données de la littérature à 45,3 milliards d'EUR en Europe, et à 41,6 milliards d'EUR aux États-Unis (Lundkvist et al., 2008).

Pugner *et al.* ont isolé, dans une revue de la littérature publiée en 2000, douze études réalisées dans 8 pays différents et fournissant de nombreuses informations relatives aux coûts directs et indirects engendrés par la pathologie. Sous une perspective sociétale, le coût moyen direct de prise en charge de la PR était alors de 5 425 USD, le coût moyen indirect de 9 744 USD. La principale composante des coûts directs de prise en charge était le coût lié aux hospitalisations. Les coûts indirects pouvaient être très élevés, spécialement lorsque les patients inclus dans les études étaient en âge de travailler (Pugner et al., 2000).

Une revue systématique de la littérature a été réalisée en 2009 par Franke afin de dégager une estimation plus homogène des coûts de la PR sous la perspective sociétale. L'analyse d'essais contrôlés randomisés ou d'études observationnelles réalisées en Europe occidentale a permis de calculer un coût moyen direct de prise en charge de la PR (exprimé en euros 2006) de 4 170 EUR et un coût moyen indirect de 8 452 EUR (Fautrel et al., 2011; Fautrel and Gaujoux-Viala, 2012; Franke et al., 2009).

#### ☒ **Constat n°1 : La PR a un impact socio-économique important**

A l'international, plusieurs études ont montré que l'impact socio-économique de la PR est important dès le début de la pathologie. Albers a étudié une cohorte de 186 patients atteints de PR aux Pays-Bas entre 1991 et 1992, en ciblant 7 items permettant de caractériser son impact socio-économique : l'emploi, les revenus, le repos durant la journée, les activités de loisir, la mobilité, le logement et le soutien social. Pour 89% des patients suivis, la PR avait un impact sur un des items étudiés et pour 58% de ces patients, au moins trois des items étaient affectés de manière simultanée. L'incapacité au travail apparaissait 4 à 15 fois supérieure par rapport à la population générale. Après 3 ans de suivi, 42% des patients étaient reconnus comme invalides (Albers et al., 1999).

En France, le suivi de la cohorte nationale multicentrique ESPOIR (Étude et Suivi des POLyarthrites Indifférenciées Récentes) a permis de nombreux constats. Bacconnier a rapporté dans une publication de 2015 que 46,9% des patients atteints de PR débutante souffraient de détresse psychologique et que cette dernière diminuait de manière significative après 36 mois de suivi (prévalence de 25,8% de patients souffrant de détresse psychologique à 3 ans). Le HAQ Disability Index (HAQ-DI) était un facteur prédictif de la dépression et de l'anxiété chez ces patients (Bacconnier et al., 2015).

La perte de productivité au travail a également été mesurée dans une étude réalisée par Dadoun et publiée en 2014. Le suivi de 664 patients en âge de travailler durant les 3 premières années après le diagnostic d'une PR a permis de montrer que le coût annuel moyen lié à la perte de productivité était de 1 333 EUR (IC95% [1 075-1 620]) et qu'il était notamment dû à l'invalidité permanente avant la troisième

année. En trois ans, le nombre moyen de jours en invalidité permanente était pratiquement multiplié par trois, passant de 10 à 33 jours (Dadoun et al., 2014).

L'étude ECO-PR est une étude française conduite par Kobelt en 2005 et dont l'objectif était d'étudier la consommation de soins et la qualité de vie d'un large échantillon de patients atteints de PR quelles que soient leurs modalités de prise en charge (Fautrel and Gaujoux-Viala, 2012; Kobelt et al., 2008). Il s'agissait d'un sondage entièrement anonyme réalisé par courrier envoyé aux patients via une association nationale de patients (Association Nationale de Défense contre l'Arthrite Rhumatoïde ou ANDAR). Cette étude a notamment permis de souligner l'effet de la pathologie sur la productivité. En effet, moins de la moitié des patients âgés de moins de 60 ans étaient actifs, et seulement 60% d'entre eux travaillaient à temps plein. Parmi les patients entre 55 et 64 ans, seuls 16,6% travaillaient, alors que le taux moyen d'emploi à l'échelon national est de 37,9% dans cette catégorie d'âge. La capacité de travail était fortement corrélée à la progression de la maladie, puisque dans le groupe de patients avec un score HAQ inférieur à 1 et un âge moyen de 49 ans, 63% des patients étaient actifs, alors que seulement 15% des patients avec un score HAQ supérieur ou égal à 2 travaillaient encore (il est à noter que le score de HAQ peut aller de 0 à 3, un score de 3 traduisant la gravité la plus importante). L'étude démontrait également que le score d'utilité mesuré avec l'EQ-5D diminuait avec la progression de la pathologie.

✧ **Constat n°2 : Un faible nombre de patients est responsable d'une grande partie de la dépense**

Rat et Boissier ont indiqué dans leur revue de la littérature que la majorité des coûts est portée par un faible nombre de patients. En effet, la distribution des coûts dans la population ne suit pas une loi normale, elle est décalée vers la gauche. Les médianes de coût sont donc éloignées des moyennes. Deux exemples sont cités, l'étude de Yelin *et al.* mettant en évidence des coûts directs de 10 490 EUR par patient et par an avec une médiane de coûts de 3 332 EUR, et une étude de Cooper *et al.* avec une moyenne de 5 190 EUR et une médiane de 2 107 EUR (Cooper et al., 2000; Rat and Boissier, 2004; Yelin, 1996).

✧ **Constat n° 3 : Les coûts directs sont importants et augmentent avec la gravité de la pathologie et avec l'âge**

Une enquête réalisée entre 1999 et 2000 par Verstappen, toujours aux Pays-Bas, auprès de 615 patients atteints de PR visait à mesurer les coûts directs en fonction de l'ancienneté de la pathologie. Cette étude du coût de la pathologie (« cost-of-illness ») a permis de montrer que les coûts directs annuels étaient moins élevés pour les patients avec une PR depuis moins de 2 ans, par rapport aux patients avec une pathologie installée depuis plus de 10 ans. Le coût moyen annuel de prise en charge des patients avec une durée moyenne de la pathologie de 7 ans était de 5 058 EUR. La détérioration de la capacité fonctionnelle dans la première année de la pathologie était un facteur prédictif des coûts importants survenant plus tard (Verstappen, 2004).

L'étude allemande réalisée par Huscher *et al.* et se basant sur des données de 2002 présente les mêmes conclusions : un coût de prise en charge de la PR plus important au fil des années, et fonction de la gravité de la pathologie (Huscher *et al.*, 2006).

Une étude réalisée par Yelin et Wanke publiée en 1999 démontrait de la même manière que pour les personnes avec une mauvaise capacité fonctionnelle, les coûts directs médicaux de prise en charge étaient plus importants (Yelin and Wanke, 1999).

Dans une étude longitudinale prospective publiée en 1997 par Clarke *et al.*, le suivi organisé au Canada de 1 063 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde tous les 6 mois sur une durée de 12 ans a permis de recueillir des données relatives à l'état de santé, à la consommation de soins et à la perte de productivité. Les coûts directs engagés étaient plus importants pour les patients les plus âgés et avec une plus grande incapacité fonctionnelle, tandis que les patients de moins de 65 ans étaient à l'origine de coûts indirects les plus considérables (Clarke *et al.*, 1997).

En Allemagne, l'étude « Hannover Costing Study », comprenant une étude de micro-costing sur un échantillon de 338 patients révélait des coûts directs de prise en charge des patients atteints de PR de 3 815 EUR par an et par patient (Hülsemann *et al.*, 2006; Ruof *et al.*, 2003).

Le suivi d'une cohorte prospective de 320 patients sur 3 ans réalisé par Hallert *et al.* a permis de mesurer les coûts directs et indirects engendrés par la PR en Suède. Cette étude, le « Swedish TIRA project » (TIRA étant l'acronyme de « early intervention in rheumatoid arthritis »), a mis en évidence que les coûts indirects étaient en moyenne de 8 871 euros par an et qu'ils restaient stables, alors que les coûts directs avaient tendance à diminuer au fil des ans, passant de 3 704 EUR la première année à 2 652 EUR la troisième année. La totalité des coûts directs diminuait en trois ans, hormis les coûts liés à la prise en charge médicamenteuse et à la chirurgie. Ces résultats sont discordants avec les résultats des autres études, mais il est à noter que près de la moitié des patients étaient en congé maladie ou en retraite anticipée dès l'inclusion dans l'étude entre 1996 et 1998 (Hallert et al., 2006).

Dans une étude longitudinale réalisée par Michaud entre 1999 et 2001, le suivi semestriel de patients atteints de PR sur 3 ans a notamment permis de montrer que le coût de prise en charge des patients ayant le statut fonctionnel le moins bon (mesuré à partir du HAQ) dépassait de 5 022 USD le coût de prise en charge des patients ayant le meilleur statut fonctionnel. De la même manière, l'état de santé physique mesuré à l'aide de la composante correspondante du SF-36, et la présence de comorbidités, avaient tous deux un effet important sur les coûts liés à la PR (Michaud et al., 2003).

✧ **Constat n° 4 :** Les coûts directs sont principalement portés par les coûts d'hospitalisation et de consommation médicamenteuse, avec une place différente de ces deux postes de dépense en fonction de la période de l'étude

La mise sur le marché des biothérapies a considérablement modifié la structure des coûts directs de prise en charge de la PR (Modena et al., 2013). Ainsi, ces coûts étaient principalement liés aux hospitalisations avant les années 2000, mais les coûts liés à la prise en charge médicamenteuse ont ensuite supplanté les premiers. Ce changement notable sera étudié plus en détail dans la partie 3 du présent chapitre.

Une étude observationnelle française, l'étude PRACTIS, conduite en 2000 par Guillemin *et al.* auprès de 1 109 patients pris en charge par des rhumatologues hospitaliers en France montrait un impact important des différents paramètres de la

maladie (activité de la maladie, sévérité, durée, statut fonctionnel) sur les coûts (Guillemin et al., 2004). Réalisée avant le lancement des biothérapies, l'étude PRACTIS, en comparaison à l'étude ECO-PR, permet de mettre en évidence la très nette augmentation des coûts de prise en charge de la PR liés à la mise sur le marché de ces thérapies innovantes.

Dans l'étude réalisée par Clarke, les principaux postes de dépense étaient l'hospitalisation et la consommation médicamenteuse, lesquels représentaient 80% des coûts directs totaux (Clarke et al., 1997). Dans l'étude de Yelin et Wanke, l'hospitalisation représente plus de 50% de la dépense, bien que moins de 10% des patients étaient hospitalisés au cours de l'année (Yelin and Wanke, 1999).

Avant l'arrivée des biothérapies, les études rapportaient des coûts d'hospitalisation représentant près de 60% et des coûts d'achat des médicaments représentant près de 20% des coûts totaux directs. Cette répartition s'est inversée depuis la mise sur le marché des médicaments biologiques. Ceci est dû au coût important de ces molécules, mais peut également être lié au fait que les traitements, plus efficaces, permettent de diminuer le nombre d'hospitalisations (Michaud et al., 2003).

#### ✧ **Constat n° 5 : Les indications chirurgicales dans la PR ont diminué significativement**

Divers travaux tendent à montrer que les actes de chirurgie associée à la PR ont diminué au fil des ans. L'amélioration de la prise en charge chirurgicale et médicamenteuse peut expliquer en partie la réduction du nombre d'arthroplasties, de synovectomies et d'arthrodèses. Cette diminution a été observée tant en Europe qu'aux États-Unis ou au Japon. L'utilisation du MTX, de combinaisons de médicaments, puis l'arrivée des biothérapies à partir des années 2000, ont permis de retarder l'apparition des dommages articulaires. En complément, la prise en charge des patients a également évolué pour aujourd'hui répondre au concept de T2T. Les patients sont adressés plus tôt par leurs médecins traitants aux rhumatologues, permettant de poser un diagnostic et d'instaurer un traitement de fond plus rapidement, dans un objectif de rémission clinique ou de maintien d'une faible activité de la PR. Ces éléments, combinés au suivi rapproché des patients, permettent

d'adapter le traitement et de prévenir ou de réduire un certain nombre de complications, ce qui explique certainement en grande partie la diminution des interventions chirurgicales chez les patients atteints de PR (Da Silva et al., 2003; Dafydd et al., 2012; Gogna et al., 2015; Jämsen et al., 2013; Leon et al., 2013; Momohara et al., 2010,2011; Nystad et al., 2015). L'étude finlandaise réalisée par Jämsen et al. en 2013 a mis en lumière, en concordance avec les études réalisées dans d'autres pays, la diminution très significative du nombre d'arthroplasties réalisées dans la PR. Les données présentées suggèrent également que cette évolution est liée à l'utilisation plus généralisée des DMARDs (Jämsen et al., 2013).

✧ **Constat n° 6 : Les coûts indirects liés à la perte de productivité peuvent être supérieurs aux coûts directs, notamment dans les études prenant en compte des polyarthrites rhumatoïdes récentes ou incluant des patients plus jeunes en âge de travailler**

Dans l'étude de Clarke *et al.*, les coûts indirects mesurés étaient plus faibles que les coûts directs : 1 597 USD contre 4 656 USD au début des années 1990. La différence était notamment liée au fait que l'âge moyen des patients était de plus de 60 ans, ce qui occasionne une diminution des coûts indirects puisque certains ne devaient plus être en activité au moment du suivi (Clarke et al., 1997).

Dans l'étude longitudinale réalisée par Michaud entre 1999 et 2001, le coût direct moyen annuel total était de 9 519 USD, décomposé principalement en coûts liés à l'acquisition des médicaments (6 324 USD soit 66%), et en coûts d'hospitalisation (1 573 USD, soit 17%). Parmi les patients inclus dans cette étude, près de 25% recevaient des biothérapies. Le coût annuel total de prise en charge des patients sous biothérapies était alors supérieur à celui des patients n'étant pas traités par ces médicaments biologiques : 19 016 USD contre 6 164 USD, respectivement (Michaud et al., 2003).

La base QUEST-RA (Quantitative Standard Monitoring of Patients with Rheumatoid Arthritis) incluant 8 039 patients atteints de PR de 32 pays différents, a permis d'étudier les conséquences de la pathologie sur l'activité professionnelle. Sur 1 754 patients dont les symptômes avaient commencé en 2000 et qui travaillaient, la

probabilité de continuer à travailler à 2 ans était de 80% [78%-82%] et la probabilité de continuer à travailler à 5 ans de seulement 68% [65%-71%] (Sokka et al., 2010).

Dans une étude de Newhall-Perry publiée en 2000, le taux de patients ayant mentionné être en incapacité de travailler (en invalidité ou en arrêt maladie) durant la première année de la pathologie était de 18%. Le coût moyen indirect de prise en charge d'un patient était de 281 USD par mois (Newhall-Perry et al., 2000).

Une étude réalisée en Espagne sur une cohorte rétrospective de 201 patients atteints de PR montrait que le score HAQ, l'incapacité à effectuer les tâches ménagères et l'incapacité permanente à travailler étaient trois facteurs prédictifs de coûts importants, suggérant que les coûts liés à l'incapacité fonctionnelle représentent une composante très importante des coûts totaux liés à la pathologie (Lajas et al., 2003).

Une étude allemande visant à comparer les coûts indirects mesurés d'une part à l'aide des données de remboursement (considérées comme gold standard), d'autre part en exploitant les réponses des patients au questionnaire HEQ-RA (health economic patient questionnaire), a montré que ces derniers reportaient de manière adéquate la perte de productivité liée à la pathologie et qu'un tel type de questionnaire pouvait être facilement utilisé pour l'évaluation des coûts indirects engendrés par la PR (Merkesdal et al., 2005).

#### ✧ **Constat n° 7 : Les coûts restant à la charge du patient ne sont pas négligeables**

La plupart des études se sont placées sous la perspective de l'Assurance maladie ou sous une perspective sociétale, en ne prenant pas en compte les coûts restant à la charge du patient ; il semblait donc également intéressant de se placer du point de vue du patient. Plusieurs études ont tenté de mieux quantifier les frais pris en charge par le patient lui-même, en les mesurant isolément ou en les intégrant aux différents coûts directs mesurés sous une perspective sociétale. Ces coûts dépendent fortement du système de santé considéré. En France par exemple, comme les patients atteints de PR peuvent bénéficier d'une prise en charge à 100% par l'Assurance maladie dans le cadre du dispositif des ALD, il est possible de considérer que les coûts restant à leur charge sont plus limités et correspondent aux soins et prestations

annexes non pris en charge par l'Assurance maladie et aux dépassements d'honoraires.

Liang et associés ont montré dès 1984 que la part prise en charge par le patient approchait 20% des coûts directs de prise en charge de la PR (Liang et al., 1984). Lapsley *et al.* ont par la suite mis en évidence une dépense moyenne annuelle en Australie équivalant à 893 EUR à la charge du patient (Hulsemann, 2005; Lapsley et al., 2002, 2001). Dans une étude anglaise conduite par Cooper en 1999-2000, le montant s'évaluait en moyenne à 1 297 GBP sur une période de suivi de six mois (Cooper et al., 2002). Enfin, une étude européenne réalisée en Allemagne par Hülsemann et publiée en 2005 a évalué le coût moyen à la charge du patient à 417 EUR, ce qui représente 15,3% des coûts directs liés à la prise en charge de la pathologie (Hulsemann, 2005). Ces coûts ne sont donc pas négligeables en fonction des pays étudiés. Il peut être utile, selon les cas, de les intégrer aux approches relevant d'une perspective sociétale.

### *3. Impact économique des biothérapies sur l'évolution des coûts de prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde*

Le principal déterminant des coûts liés à la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde a pendant longtemps été la fréquence des hospitalisations associées aux répercussions fonctionnelles de la pathologie. Aujourd'hui, les coûts liés aux thérapies innovantes ont supplanté les autres postes de dépenses, augmentant les coûts directs médicaux mais permettant de diminuer le recours à certains soins et les coûts indirects liés à la perte de productivité. Il est proposé ici de tenter de comprendre quelles sont les répercussions de l'emploi des biothérapies sur les coûts de prise en charge des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde.

#### **a. Données de la littérature**

Dès 1996, Magnusson montrait qu'un traitement efficace pouvait diminuer à court terme les coûts pour la société liés à la pathologie (Magnusson, 1996). Depuis, de nouvelles molécules avec des indications dans la PR ont été mises sur le marché. Ces nouveaux traitements sont plus efficaces, mais engagent une dépense très importante. Maravic soulignait en 2002 l'importance de la mise en place d'évaluations médico-économiques dans la PR, notamment pour mesurer l'impact économique des nouvelles thérapies souvent très coûteuses comme les anti-TNF $\alpha$  (Maravic et al., 2002).

- ✧ **Constat n°1 : Les biothérapies ont permis d'améliorer significativement la prise en charge des patients atteints de PR de stade modéré à sévère, mais également de diminuer une partie des coûts liés à la pathologie**

Les études menées concernant l'impact des biothérapies sur la capacité des patients à maintenir leur activité professionnelle sont très variées, tant dans leurs caractéristiques (études observationnelles, essais cliniques, caractéristiques des patients...) que dans les définitions et les critères choisis pour mesurer l'incapacité au travail. Ces études ont montré des résultats relativement variés, parfois contradictoires.

Les travaux menés en Suède par Hallert n'ont pas permis de mettre en évidence un lien causal entre le traitement par biothérapies et la diminution du nombre de pensions pour invalidité, dans la mesure où cette diminution coïncide également avec la diminution du nombre de pensions d'invalidité dans la population générale (Hallert et al., 2012). Toujours en Suède, l'étude menée par Olofsson montrait une diminution des arrêts maladie durant les 6 premiers mois de traitement des patients par anti-TNF, mais une augmentation du nombre de pensions d'invalidité (Olofsson et al., 2010). De la même manière, une étude menée par Wolfe n'avait pas mis en évidence de relation entre le traitement par anti-TNF et le risque d'incapacité de travail (Wolfe et al., 2007). L'étude de la base QUEST-RA montrait que parmi les patients âgés de moins de 65 ans au moment de l'évaluation, le taux d'utilisation des biothérapies était plus important chez les patients en incapacité de travailler (Sokka et al., 2010). Ces résultats sont très certainement liés au fait que l'utilisation des médicaments biologiques est un marqueur de sévérité de la pathologie. Dans l'idéal, une prise en charge précoce de la pathologie, dès les premiers symptômes, devrait aboutir à une diminution de l'incapacité fonctionnelle des patients.

D'autres études mesurant le maintien de l'emploi, l'absentéisme ou le présentéisme au travail ont montré des résultats plus positifs (Augustsson et al., 2010; Furneri et al., 2012; Smolen et al., 2006; Zhang and Anis, 2011). C'est le cas par exemple des études menées par Yelin et comparant les patients traités par etanercept (RAPOLO : Rheumatoid Arthritis Pharmacoeconomic and Outcomes Longitudinal Observational Study) et les patients n'étant pas traités par biothérapie (RAPANEL : University of California, San Francisco RA Panel Study), ou encore de l'étude menée par Bejarano et comparant les patients traités par adalimumab + MTX avec les patients traités par MTX seul (Bejarano et al., 2008; Yelin et al., 2003). Ces études montraient que le maintien de l'emploi était supérieur chez les patients traités par biothérapie. L'étude COMET (COmbination of Methotrexate and ETanercept), essai clinique randomisé en double aveugle, visait à comparer la combinaison etanercept + MTX *vs.* MTX seul chez des patients atteints de PR et naïfs de traitement par MTX. L'association du MTX avec une biothérapie conduisait à une diminution significative de l'absentéisme et à un gain de productivité (Anis et al., 2009).

✧ **Constat n°2: L'introduction des biothérapies a engendré une augmentation substantielle des coûts directs de prise en charge des patients atteints de PR**

Michaud observait dès 2001 le changement de répartition des coûts directs liés à la prise en charge de la PR, montrant que le coût direct moyen de prise en charge d'un patient atteint de PR et traité avec biothérapie était de 19 016 USD par an, contre 6 164 USD pour un patient n'étant pas traité par biothérapie (Michaud et al., 2003).

L'étude conduite en Allemagne par Ruof montre très précisément l'augmentation du coût de prise en charge des patients au cours d'une année liée à la mise sur le marché d'infliximab et d'etanercept (Ruof et al., 2003).

En France, une étude de micro-costing concernant 148 patients en région Midi-Pyrénées a été effectuée pour évaluer l'impact de l'etanercept sur les coûts de la PR. Le coût moyen annuel de prise en charge d'un patient était pratiquement multiplié par 3 après l'introduction de la biothérapie, passant de 5 249 EUR à 15 149 EUR. Cette différence était expliquée par les coûts de traitement, lesquels représentaient 11,7% et 69,7% des coûts directs de prise en charge avant et après introduction de la biothérapie, respectivement. Il n'était pas observé de différence en termes de coûts indirects sur cette étude réalisée sur un horizon temporel restreint (Juillard-Condat et al., 2008).

Kalkan et al. ont montré que le coût de prise en charge d'un patient atteint de PR en Suède a augmenté de 32% entre 1990 et 2010, expliquant que la diminution des hospitalisations et des coûts indirects n'a pas permis de compenser l'augmentation des coûts directs liées aux nouveaux traitements. La figure 5 ci-après illustre la part relative des différents postes de dépense pour la prise en charge des patients atteints de PR. Nous observons l'évolution importante des dépenses allouées à l'utilisation des biothérapies ("biological drugs") à partir de leur mise sur le marché dans les années 2000. Les dépenses en médicaments ("drugs, excl. bio" et "biological drugs") ont augmenté, évoluant de 3 à 33% des coûts totaux entre 1990 et 2010. Les coûts indirects ("disability pension" et "sick leave") sont passés de 75% à 57% des coûts totaux en 20 ans. La prise en charge hospitalière est passée de 15% des dépenses totales en 1990 à seulement 3% en 2010. Cette diminution avait déjà été amorcée avant l'introduction des biothérapies dans l'arsenal thérapeutique pour la prise en charge des patients atteints de PR. Ceci peut être expliqué par une utilisation plus

précoce et plus intensive des DMARDs conventionnels à partir des années 1990 (Kalkan et al., 2014).

Par ailleurs, une étude de minimisation de coût conduite dans 3 centres hospitaliers universitaires français a permis de montrer que l'hétérogénéité des pratiques médicales, notamment en termes d'administration et de suivi du traitement, pouvait également aboutir à de grandes différences de coûts directs de prise en charge (Fautrel et al., 2005).

Image protégée par droits d'auteur

**Figure 5 : Part relative des différents postes de dépense pour la prise en charge des patients atteints de PR, en Suède entre 1990 et 2010 (Extrait de Kalkan et al. 2014)**

- ✧ **Constat n°3 :** Les études médico-économiques de type coût-efficacité et coût-utilité ont permis d'objectiver l'intérêt de l'emploi des biothérapies pour prendre en charge les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde après échec d'un sDMARD

Une revue systématique de la littérature publiée par Joensuu en 2015 a permis d'identifier 41 études coût-utilité de rigueur méthodologique correcte concernant le traitement de la PR par les biothérapies, réalisées entre 2002 et 2013. Les biothérapies s'avéraient coût-utiles chez les patients ayant une réponse inadéquate aux DMARDs

conventionnels, en acceptant un plafond de dépense supplémentaire de 50 000 – 100 000 EUR par QALY. Le rituximab semblait coût-utile chez les patients ayant eu une réponse inadéquate à au moins un anti-TNF (Gulácsi et al., 2015; Joensuu et al., 2015).

Dans une revue de la littérature plus ancienne analysant les résultats de 9 études coût-efficacité et 32 études coût-utilité, il apparaît que le traitement par anti TNF est plus efficient après échec d'un sDMARD que le traitement par un autre sDMARD, en acceptant le même plafond de dépense que pour l'étude précédente. De la même manière, un traitement combinant rituximab et MTX est plus coût-efficace qu'un traitement par un autre anti-TNF, chez un patient ayant une réponse inadéquate à un premier anti-TNF. L'auteur a également souligné l'importance du choix du comparateur utilisé lors des études médico-économiques. Il s'agissait pour la plupart des études du MTX ou d'un sDMARD (Tsao et al., 2012).

Les études médico-économiques réalisées sont difficilement comparables du fait de leur hétérogénéité, mais vont dans le sens des recommandations de prise en charge de la PR formulées par l'EULAR (Schoels et al., 2010).

**b. Analyse des coûts de prise en charge des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et traités par biomédicaments en 2012 en Alsace**

Nous avons établi précédemment que la prise en charge médicamenteuse de la PR par les biothérapies est très coûteuse et nécessite que les patients évoluent à l'interface entre les milieux hospitalier et ambulatoire. Forts de ce constat, il nous a paru indispensable d'actualiser nos connaissances sur la prise en charge des patients en France, en réalisant un état des lieux récent des pratiques de prescription des biothérapies en ville et à l'hôpital et en évaluant les coûts moyens annuels de prise en charge des patients atteints de PR. Ce premier travail a été rendu possible par l'exploitation de bases de données médico-administratives.

L'intérêt de l'utilisation des bases de données médico-administratives pour réaliser des études épidémiologiques n'est aujourd'hui plus à démontrer. Utilisées en premier lieu à des fins de gestion et de paiement des prestations médicales, leur utilité est désormais bien établie pour la surveillance épidémiologique et la recherche en santé. Assurant une couverture de la population quasi-exhaustive et permettant la réalisation d'études sur des périodes récentes, les bases de données médico-administratives permettent de mieux connaître l'état de santé de la population et ses déterminants, les risques sanitaires, les effets des médicaments, de repérer des pathologies au travers de leur prise en charge, d'évaluer des actions de prévention et de dépistage. Elles offrent également, dans certains cas, la possibilité d'approcher la qualité des soins, les coûts et l'évolution des dépenses. De cette manière, ces bases contribuent à documenter les décisions sur l'organisation du système de soins et sur l'optimisation de l'allocation des ressources.

En France, le Haut Conseil de la Santé Publique publiait en mars 2012 le document : « pour une meilleure utilisation des bases de données nationales pour la santé publique et la recherche », reprenant leur intérêt pour la recherche en santé publique, identifiant les principaux freins à leur utilisation et formulant des propositions pour optimiser leur exploitation (Haut Conseil de la Santé Publique, 2012). Cette prise de conscience s'observe également à l'international, comme l'illustre un document produit en 2013 par l'Organisation de Coopération et de

Développement Économiques (OCDE) et reprenant les résultats d'une étude intitulée «Strengthening Health Information Infrastructure for Health Care Quality Governance : Good Practices, New Opportunities and Data Privacy Protection Challenges», réalisée dans le but de mieux comprendre comment les pays recueillent et analysent les données de santé (Organisation for Economic Cooperation and Development, 2013).

**Description de l'étude :** Un premier travail a permis de faire un état des lieux de l'utilisation des biothérapies en ville et à l'hôpital pour traiter la PR en 2012, en Alsace. Une étude rétrospective de coûts a été conduite en chaînant les informations relatives aux prises en charge ambulatoire et hospitalière des patients atteints de PR, à partir de deux bases de données médico-administratives pour l'année 2012 : les Données de Consommation Inter Régime (DCIR) et le Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI). Cette étude visait à analyser la répartition des prises en charge en milieux hospitalier et ambulatoire des patients atteints de PR et traités par biothérapie en Alsace en 2012, à estimer leur coût annuel et enfin à comparer les coûts de prise en charge par trois biothérapies d'efficacité et de tolérance équivalentes : infliximab, adalimumab et etanercept, au travers d'une étude de minimisation des coûts ou analyse « coût-coût ».

**Synthèse des résultats :** nous avons dénombré 5 702 patients atteints de PR, parmi lesquels 1 075 (18,85%) étaient traités par biothérapie. Les molécules les plus utilisées étaient l'etanercept et l'adalimumab, avec 60,3% de patients traités par l'une de ces deux molécules en 2012. Le coût global estimé pour prendre en charge la totalité des patients était de 30,3 millions d'EUR, et les coûts relatifs aux 18,85% de patients sous biothérapie atteignaient près de la moitié de ce montant soit 14,9 millions d'EUR. Les coûts moyens annuels de prise en charge par patient en milieu hospitalier, ambulatoire ou mixte atteignaient 16 873, 14 197 et 16 848 EUR respectivement. Le coût moyen annuel pour prendre en charge les patients par infliximab était significativement supérieur à ceux observés avec adalimumab et etanercept : 16 480 contre 14 116 et 14 338 EUR, respectivement.

**Mise en perspective avec les travaux de thèse :** Ce premier travail a permis, au travers d'une vision complète du parcours de soins du patient, de quantifier la

différence de coûts réels de prise en charge de la PR par les biothérapies selon leur administration en milieu hospitalier ou ambulatoire. La prise en charge par biothérapies des patients atteints de PR était, au moment de l'étude, moins coûteuse si celles-ci étaient administrées par voie sous-cutanée en milieu ambulatoire. Il semblait toutefois fondamental d'envisager l'arrivée imminente des médicaments biosimilaires ayant des indications en rhumatologie. En effet, la mise sur le marché de médicaments biosimilaires de l'infliximab, prévue début 2015, ouvrait la voie d'un changement de contexte économique de prise en charge de la PR.

**Cette étude a conduit à la publication d'un article scientifique dans la revue Drugs - Real World Outcomes et à la présentation d'une communication affichée en congrès de dimension nationale :**

 **Article scientifique n°1 – cf. annexe A1**

**Beck M, Velten M, Rybarczyk-Vigouret MC, Covassin J, Sordet C, Michel B.** Analysis and breakdown of overall 1-year costs relative to inpatient and outpatient care among rheumatoid arthritis patients treated with biotherapies using health insurance claims database in Alsace. *Drugs – Real World Outcomes* 2015;2(3):205-15. doi: 10.1007/s40801-015-0030-9.

 **Communication affichée n°1 – cf. annexes CA1a (résumé) et CA1b (poster)**

**Beck M, Velten M, Rybarczyk-Vigouret MC, Covassin J, Sordet C, Michel B.** Analyse et ventilation des coûts de prise en charge en milieux hospitalier et ambulatoire des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et traités par biothérapie en 2012 en Alsace : exploitation de bases de données médico-administratives. Congrès Société Française de Rhumatologie, Paris, décembre 2014.

## **B. Médicaments biosimilaires et stratégies thérapeutiques médicamenteuses de prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde**

### *1. Les médicaments biosimilaires : principes généraux*

Un médicament biologique similaire, plus communément appelé médicament biosimilaire, est par définition un « médicament biologique de même composition qualitative et quantitative en substance active et de même forme pharmaceutique qu'un médicament biologique de référence mais qui ne remplit pas les conditions pour être regardé comme une spécialité générique en raison de différences liées notamment à la variabilité de la matière première ou aux procédés de fabrication et nécessitant que soient produites des données précliniques et cliniques supplémentaires dans des conditions déterminées par voie réglementaire » (article L5121-1-15 du Code de la Santé Publique).

Ces médicaments sont produits à l'aide des mêmes technologies que le biomédicament de référence (création de lignées cellulaires, processus de fermentation et de purification...), ce qui implique pour les laboratoires pharmaceutiques de disposer des compétences techniques suffisantes, d'une capacité d'investissement et d'une expertise importante dans la production de biomédicaments. Pour ces raisons, tous les laboratoires pharmaceutiques ne se lancent pas dans la production de médicaments biosimilaires.

Le nombre de médicaments biosimilaires disponibles est encore restreint. En mai 2016, 21 spécialités biosimilaires étaient autorisées ou commercialisées en Europe (ANSM, 2016). Il s'agissait principalement de médicaments biosimilaires du filgrastim et de l'époétine. En juillet 2017, 29 médicaments biosimilaires étaient autorisés par l'EMA (European Medicines Agency, 2017a). Ces spécialités sont présentées dans le tableau 5 : Médicaments biosimilaires autorisés en Europe et commercialisés en France (au 17 juillet 2017). Des médicaments biosimilaires du rituximab (Truxima®) et de l'adalimumab (Amgevita®, Solymbic®) ont notamment obtenu une autorisation et seront prochainement commercialisés en France.

**Tableau 5 : Médicaments biosimilaires autorisés en Europe et commercialisés en France (au 17 juillet 2017)**

Substance active	Biomédicament de référence	Médicament biosimilaire autorisé en Europe au 17 juillet 2017	Date d'autorisation EMA	Médicament biosimilaire commercialisé en France au 17 juillet 2017
somatropine	Genotropin®	Omnitrope®	12/04/2006	oui
epoetine alfa	Eprex®	Binocrit®	28/08/2007	oui
		Epoetin Alfa Hexal® Abseamed®		non non
epoetine zeta	Eprex®	Retacrit® Silapo®	18/12/2007	oui non
filgrastim	Neupogen®	Tevagrastim®	15/09/2008	oui
		Ratiograstim®	15/09/2008	non
		Filgrastim Hexal®	06/02/2009	non
		Zarzio®	06/02/2009	oui
		Nivestim®	08/06/2010	oui
		Grastofil® Accofil®	18/10/2013 18/09/2014	non oui
infliximab	Remicade®	Remsima®	10/09/2013	oui
		Inflectra®	10/09/2013	oui
		Flixabi®	26/05/2016	oui
follitropine alfa	GONAL-f®	Ovaleap®	27/09/2013	oui
		Bemfola®	27/03/2014	oui
insuline glargine	Lantus®	Abasaglar®	09/09/2014	oui
		Lusduna®	04/01/2017	non
etanercept	Enbrel®	Benepali®	14/01/2016	oui
		Erelzi®	23/06/2017	non
énoxaparine sodique	Lovenox®	Inhixa®	15/09/2016	non
		Thorinane®		non
teriparatide	Forsteo®	Movymia®	11/01/2017	non
		Terrosa®	04/01/2017	non
rituximab	MabThera®	Truxima®	17/02/2017	non
adalimumab	Humira®	Amgevita®	22/03/2017	non
		Solymbic®	22/03/2017	non

Par ailleurs, de nombreuses molécules sont en cours d'évaluation par l'EMA. Au 05 juillet 2017, le Comité des Médicaments à Usage Humain (CHMP, Committee for Medicinal Products for Human Use) indiquait évaluer 14 demandes d'AMM par procédure centralisée pour des médicaments biosimilaires (European Medicines Agency, 2017b). Le tableau 6 ci-dessous présente les molécules pour lesquelles ces demandes sont en cours. Plusieurs médicaments biosimilaires du rituximab ont également obtenu un avis favorable du CHMP en avril-mai 2017, il s'agit des spécialités Tuxella<sup>®</sup>, Ritemvia<sup>®</sup> et Blitzima<sup>®</sup> produites par le laboratoire Celltrion<sup>®</sup>, et de Riximyo<sup>®</sup> et Rixathon<sup>®</sup>, deux médicaments produits par Sandoz<sup>®</sup>.

**Tableau 6:** Demandes d'autorisation de mise sur le marché par procédure centralisée pour des médicaments biosimilaires (au 05 juillet 2017)

Substance active	Biomédicament de référence	Laboratoire commercialisant le biomédicament de référence	Aire thérapeutique	Nombre de demandes
adalimumab	Humira <sup>®</sup>	AbbVie Ltd <sup>®</sup>	immunosuppresseurs	3
bevacizumab	Avastin <sup>®</sup>	Roche <sup>®</sup>	antinéoplasiques	2
infliximab	Remicade <sup>®</sup>	MSD <sup>®</sup>	immunosuppresseurs	1
insuline glargine	Lantus <sup>®</sup>	Sanofi-Aventis <sup>®</sup>	traitements médicaux du diabète	1
pegfilgrastim	Neulasta <sup>®</sup>	Amgen <sup>®</sup>	immunostimulants	3
trastuzumab	Herceptin <sup>®</sup>	Roche <sup>®</sup>	antinéoplasiques	4

**a. Bio-«similaires»... mais pas bio-«identiques»**

Les médicaments biosimilaires sont des « copies » de biomédicaments de référence pouvant être commercialisées lorsque leur brevet est tombé dans le domaine public. À la différence des médicaments génériques de substances chimiques (cf. figure 6 ci-après), la complexité de ces produits et de leur procédé de fabrication sont tels qu'ils ne peuvent être strictement identiques au biomédicament

de référence, ils sont dits « similaires ». Ce concept de biosimilarité est susceptible de déconcerter les professionnels de santé et les amener à se questionner sur la qualité, l'efficacité et la sécurité d'emploi de ces médicaments en comparaison au biomédicament de référence.

Il faut toutefois savoir que les biomédicaments de référence eux-mêmes ont une variabilité intrinsèque. Ils ont vu leur procédé de fabrication être modifié à de nombreuses reprises depuis leur mise sur le marché, dans le but d'améliorer leur stabilité, d'augmenter la productivité, de s'adapter aux progrès techniques ou de répondre à de nouvelles exigences réglementaires. Vezér, dans un papier publié en 2016, indiquait avoir identifié pour 29 anticorps monoclonaux un total de 404 modifications autorisées par l'EMA et renseignées dans les rapports européens publics d'évaluation (European Public Assessment Reports - EPAR) (Schneider, 2013; Vezér et al., 2016). Les biomédicaments de référence actuellement prescrits pourraient en quelque sorte être considérés comme leurs propres biosimilaires, en comparaison à ce qu'ils étaient au moment de leur approbation initiale. C'est le cas de l'infliximab de référence (Remicade®) qui a expérimenté cinquante modifications de son processus de fabrication depuis sa commercialisation en France au début de l'année 2000 (modifications des colonnes de chromatographie utilisées pour la purification, par exemple). Il en va de même pour l'adalimumab (Humira®) : 28 modifications, le rituximab (MabThera®) : 23 modifications, le certolizumab pegol (Cimzia®) : 15 modifications, le golimumab (Simponi®) : 13 modifications, ... . Chacun de ces changements a été étroitement contrôlé, conformément aux recommandations émises par l'EMA et par la Conférence Internationale sur l'Harmonisation (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use –ICH Q5E), afin de s'assurer de l'absence de différence significative en termes d'efficacité et de sécurité avant et après modification du procédé de fabrication (Vezér et al., 2016). L'EMA a donc acquis une expérience importante en termes d'évaluation de l'impact des changements de processus de fabrication sur l'efficacité et la sécurité des médicaments biologiques. Ces exercices de comparabilité fondent le principe d'évaluation des médicaments biosimilaires, puisqu'il est attendu que leur procédé de fabrication diffère de celui du biomédicament de référence pour des raisons de propriété industrielle.

Image protégée par droits d'auteur

**Figure 6 : Principales différences entre médicaments génériques et médicaments biosimilaires**

**b. Des modalités particulières pour l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché**

Un cadre réglementaire spécifique aux médicaments biosimilaires a été établi en Europe dès 2005, au Japon en 2009 et plus récemment aux États-Unis, en 2012 [6,7]. Dans les pays de l'UE, les demandes d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) des médicaments biosimilaires sont soumises à une procédure d'examen centralisée par l'EMA. Cette dernière a émis des recommandations spécifiques aux médicaments biosimilaires, précisant les pré-requis pour l'obtention d'une AMM (European Medicines Agency (EMA), 2012, 2014; Schneider, 2013). Un exercice de comparabilité incluant des essais pré-cliniques et des essais cliniques de phase I et de phase III est nécessaire.

### **c. Les garanties de la qualité, de l'efficacité et de la sécurité d'emploi**

Le rigoureux procédé d'évaluation mis en place permet de garantir que le médicament biosimilaire ne présente pas de différences significatives avec le biomédicament de référence en termes de qualité, d'efficacité et de sécurité. Les médicaments biosimilaires se différencient totalement des médicaments biologiques non originaux, également appelés en anglais « biomimics », « biocopies », « intended copies » ou « nonregulated biologics ». Ces derniers sont des copies de biomédicaments, commercialisées pour la plupart dans des pays émergents où la réglementation est moins stricte, et qui ne sont pas évaluées dans un cadre réglementaire aussi rigoureux que celui établi pour les médicaments biosimilaires en Europe, aux États-Unis, au Canada et au Japon. En rhumatologie par exemple, sont commercialisées des « biocopies » du rituximab (Reditux® en Inde, en Bolivie et au Pérou) et de l'etanercept (Etanar® en Colombie, Etaccept® en Inde, Etart® et Infinitam® au Mexique). Souvent, ces produits ne bénéficient pas de la réalisation d'études comparatives avec le biomédicament de référence. Ces produits sont susceptibles de présenter des différences avec le biomédicament de référence en termes de formulation, de dosage, d'efficacité et de sécurité d'emploi. Ces différences ont même conduit au retrait définitif d'une « biocopie » du rituximab commercialisée au Mexique, Kikuzubam®, en mars 2014 (Dörner and Kay, 2015; Mysler et al., 2016; Yoo, 2014).

À l'inverse des médicaments biologiques non originaux, les médicaments biosimilaires sont évalués dans des conditions très rigoureuses. Dans le cas de l'infliximab, les essais randomisés contrôlés de phase I PLANETAS : « Programme evaLuating the Autoimmune disease iNvEstigational drug CT-P13 in AS patients » et de phase III PLANETRA : « Programme evaLuating the Autoimmune disease iNvEstigational drug CT-P13 in Rheumatoid Arthritis » ont inclus des patients atteints de spondylarthrite ankylosante et de polyarthrite rhumatoïde, respectivement (Park et al., 2013; Yoo et al., 2013). Ils ont permis de démontrer qu'il n'y avait pas de différence significative entre le composé biosimilaire CT-P13 et le biomédicament de référence (Remicade®) testés en termes de pharmacocinétique, d'efficacité, de sécurité et de profil d'immunogénicité (McKeage, 2014).

Les médicaments biosimilaires et les biomédicaments de référence suivent les mêmes règles de pharmacovigilance et font l'objet d'un suivi post-AMM continu (Pineda et al., 2016; Weise et al., 2012). Les données de sécurité sont recueillies dans le cadre de la mise en place par le laboratoire pharmaceutique de plans de gestion des risques et de suivis à l'aide de registres à la demande des autorités de santé (Pineda et al., 2016).

#### **d. Des craintes liées à l'immunogénicité**

Les biomédicaments ont le potentiel de provoquer une réponse immunitaire chez les patients traités, conduisant à la production d'anticorps anti-médicaments. Cette immunogénicité peut conduire à une diminution de l'efficacité du traitement, à un plus faible maintien thérapeutique au cours du temps ou à des effets indésirables. L'immunogénicité est influencée par de nombreux facteurs liés au traitement (voie d'administration, durée du traitement, fréquence d'administration), au patient et aux propriétés de la molécule (profil de glycosylation, présence d'impuretés, d'agrégats ou de contaminants...). Le profil d'immunogénicité d'une molécule est donc étroitement lié à son procédé de fabrication, ce qui peut poser la question d'une possible différence entre un biosimilaire et un biomédicament de référence. L'évaluation de l'immunogénicité est toutefois obligatoire lors du développement d'un biomédicament, et à ce titre, une évaluation comparative de l'immunogénicité avec le biomédicament de référence est requise par l'EMA et la FDA pour l'approbation des médicaments biosimilaires. Tel a été le cas avec le médicament biosimilaire de l'infliximab (CT-P13), dont l'immunogénicité a été évaluée en comparaison avec l'infliximab de référence au cours des études PLANETAS et PLANETRA.

#### **e. Un concept novateur : l'extrapolation des indications**

Il est possible, sur la base de l'exercice de comparabilité effectué et sous réserve d'une justification scientifique suffisante, que l'EMA accepte l'extrapolation des données d'efficacité clinique et de sécurité d'un médicament biosimilaire aux

indications du biomédicament de référence qui n'ont pas été spécifiquement étudiées. Dans ce cas, au moins une étude clinique doit avoir été réalisée sur la catégorie de patients la plus sensible et en mesurant des critères d'évaluation les plus sensibles, c'est-à-dire les plus susceptibles de mettre en évidence des différences entre le biomédicament de référence et le médicament biosimilaire (Pineda et al., 2016; Weise et al., 2012).

Cette extrapolation a notamment été mise en œuvre pour les médicaments biosimilaires de l'époétine alfa et du filgrastim, mais également pour le médicament biosimilaire de l'infliximab, le composé CT-P13 n'ayant été testé que dans des indications en rhumatologie lors des essais cliniques PLANETAS et PLANETRA. Le principe d'extrapolation des indications a conduit à l'obtention de l'AMM des médicaments biosimilaires Inflectra® et Remsima® dans toutes les indications du princeps, y compris en gastro-entérologie et en dermatologie pour le traitement de la maladie de Crohn, de la rectocolite hémorragique et du psoriasis en plaques.

Toutefois, certaines études complémentaires sont demandées, et plusieurs études observationnelles ont été réalisées sur des populations de patients traités dans des indications ayant fait l'objet d'une extrapolation. Ces études fournissent à ce jour des informations très rassurantes (Jung et al., 2015; Park et al., 2015; Sieczkowska et al., 2016).

#### **f. Des questions relatives à l'interchangeabilité et la substitution, et des aspects réglementaires inédits en France**

Une autre question prégnante concerne la possibilité de passer d'un traitement par un biomédicament de référence à un médicament biosimilaire, ou encore de passer d'un médicament biosimilaire à un autre biosimilaire (Nikiphorou et al., 2015). Il s'agit d'une notion d'interchangeabilité si l'échange relève d'un acte de prescription réalisé sous la responsabilité du médecin, et d'une notion de substitution si l'échange relève d'un acte de délivrance réalisé par un pharmacien. Contrairement à l'AMM, laquelle est obtenue à l'échelle européenne, l'EMA laisse à chaque État membre le soin de définir ses propres règles en matière d'interchangeabilité et de substitution (Mendoza et al., 2015). En Hongrie par

exemple, toute initiation de traitement par infliximab doit se faire avec un médicament biosimilaire (Gulácsi et al., 2015). Il en va de même en Pologne, où les patients en initiation de traitement mais également tous les patients déjà traités par le biomédicament de référence de l'infliximab doivent désormais être traités avec un médicament biosimilaire (Braun and Kudrin, 2016; Gulácsi et al., 2015).

De nouvelles études montrent que le passage du biomédicament de référence au médicament biosimilaire de l'infliximab chez des patients atteints de spondylarthrite ankylosante ou de polyarthrite rhumatoïde n'est pas associé à une différence significative en termes d'efficacité, d'effets secondaires et d'immunogénicité (Benucci et al., 2016; Reinisch and Smolen, 2015; Yoo et al., 2016; Jørgensen et al., 2017). Parmi ces études figure l'étude NOR-SWITCH, le premier essai multicentrique, randomisé, en double aveugle, de non-infériorité comparant le passage du médicament biologique de référence au médicament biosimilaire de l'infliximab CT-P13 à un maintien du biomédicament de référence, sur une période de 52 semaines. Cette étude, dont les résultats étaient très attendus par les prescripteurs, présente la particularité d'avoir été entièrement financée par le gouvernement norvégien. L'étude a permis d'inclure 482 patients adultes traités par l'infliximab de référence et stables sous traitement depuis au moins 6 mois, et les 6 indications de l'infliximab ont été étudiées (maladie de Crohn, rectocolite hémorragique, spondylarthrite ankylosante, PR, rhumatisme psoriasique et psoriasis en plaques). Les patients ont été assignés aléatoirement à l'un des deux groupes (passage au médicament biosimilaire ou poursuite du traitement). Le critère de jugement principal était l'aggravation de la maladie, mesurée à partir de scores composites spécifiques à chaque pathologie. À un seuil de non infériorité de 15%, il n'a pas été trouvé de différence entre les deux groupes de patients, toutes pathologies confondues. Une aggravation de la pathologie a été observée chez 26,2% des patients du groupe biomédicament de référence, contre 29,6% dans le groupe CT-P13 (différence de risque ajustée -4,4% (95%CI -12,7% à 3,9%)). Le risque relatif d'aggravation de la pathologie dans le groupe CT-P13 était de 1,17 (95%CI 0,82 à 1,52) comparé au groupe infliximab de référence. La fréquence des événements indésirables, la concentration en médicament et l'apparition d'anticorps anti-médicament étaient similaires entre les deux groupes. Ces résultats sont favorables au passage d'un biomédicament de référence à un médicament biosimilaire. L'étude

présentait toutefois quelques limites, la principale étant le manque de puissance pour permettre de démontrer une non infériorité par pathologie (Jørgensen et al., 2017).

En France, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) avait adopté initialement une position recommandant de ne pas remplacer un biomédicament par un autre en cours de traitement. L'évolution des connaissances et les données d'efficacité et de sécurité rassurantes au sein de l'UE l'ont toutefois amenée à réviser dernièrement sa position sur l'interchangeabilité des médicaments biosimilaires. Dans un rapport publié en mai 2016, l'agence sanitaire française indique qu'une interchangeabilité en cours de traitement est envisageable sous trois conditions : l'information et l'obtention de l'accord du patient, la mise en place d'une surveillance clinique appropriée et l'assurance de la traçabilité des produits concernés (ANSM, 2016).

Ce positionnement était intervenu dans le cadre d'une réflexion sur le décret d'application de l'Article 47 de la LOI n° 2013-1203 du 23 décembre 2013 de financement de la sécurité sociale pour 2014, lequel statuait que le pharmacien était autorisé à substituer à un biomédicament de référence un médicament biosimilaire appartenant au même groupe biologique similaire, uniquement dans le cas d'une initiation de traitement et si le prescripteur n'avait pas exclu cette possibilité de substitution. Aujourd'hui, après approbation de l'Article 96 de la LOI n° 2016-1827 du 23 décembre 2016 de financement de la sécurité sociale pour 2017, l'article 5125-23-2 du Code de la Santé Publique a été modifié et mentionne désormais : « Dans le cas où le prescripteur initie un traitement avec un médicament biologique ou un médicament administré par voie inhalée à l'aide d'un dispositif, il porte sur la prescription la mention expresse "en initiation de traitement". Le prescripteur peut exclure, pour des raisons particulières tenant au patient, la possibilité de substitution par la mention expresse "non substituable" portée sur la prescription sous forme exclusivement manuscrite. Dans le cas où il initie un traitement avec un médicament biologique, le prescripteur informe le patient de la spécificité des médicaments biologiques et, le cas échéant, de la possibilité de substitution. Le prescripteur met en œuvre la surveillance clinique nécessaire » (Code de la santé publique - Article L5125-23-2, LOI n° 2016-1827 du 23 décembre 2016 de financement de la sécurité sociale pour 2017 - Article 96 | Legifrance).

L'article 5125-23-3 est rédigé de la manière qui suit : « Par dérogation au premier alinéa de l'article L. 5125-23, le pharmacien peut délivrer, par substitution au médicament biologique prescrit, un médicament biologique similaire lorsque les conditions suivantes sont remplies :

1° Le médicament biologique similaire délivré appartient au même groupe biologique similaire mentionné au b du 15° de l'article L. 5121-1 ;

2° La substitution est réalisée en initiation de traitement ou afin de permettre la continuité d'un traitement déjà initié avec le même médicament biologique similaire ;

3° Le prescripteur n'a pas exclu la possibilité de cette substitution ;

4° Si le médicament prescrit figure sur la liste mentionnée au premier alinéa de l'article L. 162-17 du code de la sécurité sociale, cette substitution s'effectue dans les conditions prévues à l'article L. 162-16 du même code.

Lorsque le pharmacien délivre par substitution au médicament biologique prescrit un médicament biologique similaire du même groupe, il inscrit le nom du médicament qu'il a délivré sur l'ordonnance et informe le prescripteur de cette substitution ...

... 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'État » (Code de la santé publique - Article L5125-23-3).

#### **g. Un frein à la recherche et au développement de nouveaux candidats médicaments ?**

Il serait légitime de penser que les laboratoires pharmaceutiques se positionnent pour occuper une place sur le marché émergent des médicaments biosimilaires, délaissant l'innovation au profit des bénéfices réalisés avec ces copies de biomédicaments.

Comme énoncé précédemment, seuls quelques laboratoires choisissent de se lancer dans la production de médicaments biosimilaires, ces laboratoires disposant de l'expertise et des moyens nécessaires à leur fabrication. Il peut alors s'agir de

laboratoires « génériqueurs », déjà expérimentés dans la production de copies de molécules chimiques. Trois grands laboratoires « génériqueurs » détiennent aujourd'hui le monopole des médicaments biosimilaires : Sandoz® avec Omnitrope®, Binocrit® et Zarzio®; Teva® avec Ratiograstim® et Tevagrastim® et Hospira® avec Retacrit®, Nivestim® et Inflectra®. D'autres laboratoires se sont lancés dans la course, les « big pharma » : grandes firmes pharmaceutiques développant des médicaments innovants tels que Pfizer®, et les laboratoires pharmaceutiques ayant déjà développé une expertise dans les biotechnologies et la production de biomédicaments, à l'image d'Amgen®. De nombreux laboratoires ont un intérêt tout particulier à collaborer avec des fournisseurs de services ou des sociétés spécialisées dans les biotechnologies, autres grands acteurs dans la production des médicaments biosimilaires. Le partenariat entre Samsung Bioepis® et Biogen® pour la commercialisation du Benepali® dans l'UE en est une illustration.

Le développement des médicaments biosimilaires a plusieurs conséquences sur les stratégies adoptées par les laboratoires pharmaceutiques. Il les incite d'une part à innover et à développer de nouvelles molécules pour conserver leur place de leaders, tout en atténuant les pertes financières liées à la mise sur le marché d'une copie de leur biomédicament de référence. D'autre part, les bénéfices réalisés par les laboratoires fabricants de biosimilaires permettent un réinvestissement certain d'une partie de leur chiffre d'affaires dans la recherche et le développement.

## 2. Quelles sont les économies réalisables ?

La diminution de prix appliquée aux médicaments biosimilaires ne peut pas raisonnablement être aussi importante que pour les médicaments génériques, et ce pour deux raisons. Premièrement, il est nécessaire de réaliser de nombreuses évaluations afin d'obtenir l'AMM, lesquelles sont assorties de coûts de développement considérables. En second lieu, la complexité du procédé de fabrication des médicaments biologiques est à l'origine de coûts de fabrication bien plus importants que pour les médicaments génériques. Toutefois, cette diminution du coût des médicaments biosimilaires, bien que moins importante en comparaison aux génériques, a un impact majeur sur les économies en santé, sur la prise en charge des patients et sur l'accès à l'innovation (Weise et al., 2012). En effet, les biomédicaments sont largement utilisés pour la prise en charge des pathologies cancéreuses, des maladies inflammatoires ou encore du diabète..., et sont également beaucoup plus onéreux que les produits issus de la synthèse chimique. L'étendue de la population cible impactée par l'utilisation des biomédicaments et le coût initial de ces molécules sont tels qu'une diminution de leur coût d'acquisition (tenant compte à la fois de la diminution du tarif de responsabilité du médicament et des remises accordées par les laboratoires), même de l'ordre de 15 à 30%, est à même d'engendrer des économies considérables (Brodzky et al., 2014a; Farfan-Portet et al., 2014; Gulácsi et al., 2015; Simoens et al., 2012). Dans un rapport publié en mars 2016, IMS Health™ a estimé que les économies liées à la compétition entre médicaments biosimilaires et biomédicaments de référence pourraient atteindre plus de 10 milliards d'EUR dans 5 pays européens réunis : Allemagne, Grande-Bretagne, France, Italie et Espagne, entre 2016 et 2020 (IMS Health™, 2016). En conséquence, l'enjeu économique lié à la mise sur le marché et à la prescription des médicaments biosimilaires est majeur (Singh et al., 2015).

### **a. Analyses d'impact budgétaire**

Plusieurs analyses d'impact budgétaire ont été réalisées ces dernières années, chacune se distinguant des autres par les choix relatifs au périmètre de l'étude (biomédicaments et indications considérés, pays étudiés) et à l'horizon temporel (cf.

tableau 7). Parmi ces études, nombreuses sont celles s'étant basées sur une estimation du pourcentage de remise appliqué aux médicaments biosimilaires afin de réaliser le calcul des économies réalisables. Les économies estimées sont significatives, et les études concluent à la possibilité d'améliorer la prise en charge des patients au travers d'une réallocation des ressources. Dans certains pays, il est même abordé la question de l'amélioration de l'accès aux soins et du traitement de patients supplémentaires (Brodzky et al., 2014b; Jha et al., 2015; McCarthy et al., 2013). Pour exemple, l'étude conduite par Brodzky et estimant les économies liées à l'utilisation du médicament biosimilaire de l'infliximab pour la prise en charge de la PR dans six pays européens montre qu'un passage de 80% des patients aux médicaments biosimilaires pourrait permettre de générer des économies à hauteur de 20,8 millions d'EUR en 3 ans. Ces économies permettraient le traitement de 1 790 patients supplémentaires par biomédicaments, dans le cas d'une complète réallocation pour la prise en charge de patients atteints de PR (Brodzky et al., 2014b).

**Tableau 7: Estimation des économies liées à l'utilisation des médicaments biosimilaires – analyses d'impact budgétaire**

Auteurs	Médicaments biosimilaires/ indications étudiées	Pays	Economies estimées (EUR)/ Horizon temporel (années)
<i>Haustein et al. (2012)</i>	époétine, filgrastim et anticorps monoclonaux toutes indications	France, Allemagne, Italie, Pologne, Roumanie, Espagne, Suède et Royaume-Uni	<b>11,8 à 33,4 milliards EUR entre 2007 et 2020</b>
<i>Jha et al. (2015)</i>	infiximab maladies inflammatoires	Allemagne, Royaume-Uni, Italie, Pays-Bas, Belgique	<b>25,8 à 77,4 millions EUR annuels</b>
<i>Lucioni et al. (2015)</i>	infiximab toutes les indications de l'AMM	Italie	<b>47 millions EUR en 5 ans</b>
<i>Kim et al. (2015)</i>	infiximab maladie de Crohn	France, Italie, Royaume-Uni	<b>76 à 336 millions EUR en 5 ans</b>
<i>Brodzky et al. (2016)</i>	infiximab maladie de Crohn	Bulgarie, République Tchèque, Hongrie, Pologne, Roumanie, Slovaquie	<b>8,0 à 16,9 millions EUR en 3 ans</b>
<i>Kim et al. (2015)</i>	infiximab polyarthrite rhumatoïde	France, Allemagne, Italie, Royaume-Uni	<b>95,9 à 433,5 millions EUR en 5 ans</b>
<i>Brodzky et al. (2014)</i>	infiximab polyarthrite rhumatoïde	Bulgarie, République Tchèque, Hongrie, Pologne, Roumanie, Slovaquie	<b>15,3 à 20,8 millions EUR en 3 ans</b>
<i>McCarthy et al. (2013)</i>	infiximab polyarthrite rhumatoïde	Irlande	<b>5,31 millions EUR en 5 ans</b>

## **b. Estimation des économies liées à l'utilisation du médicament biosimilaire de l'infliximab pour la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde en France**

Il s'avérait indispensable d'objectiver le montant des économies réalisables en France en utilisant les médicaments biosimilaires, ce pour mettre à la disposition des décideurs des informations objectives leur permettant de justifier la mise en œuvre d'incitations à la prescription de ces médicaments. Il a été choisi ici d'estimer les économies annuelles relatives à l'utilisation des médicaments biosimilaires de l'infliximab pour la prise en charge de la PR, à l'échelon national. La principale différence avec les études précédemment citées réside dans l'estimation des économies, notre calcul étant basé cette fois-ci sur des données en vie réelle. En effet, au moment de l'étude, le prix négocié du médicament biosimilaire de l'infliximab était connu en France.

*Description de l'étude :* Cette étude, basée sur les données en vie réelle se rapportant à la cohorte de patients issue de notre première étude (cf. article scientifique n°1), a permis de calculer les coûts annuels de prise en charge des patients atteints de PR et traités par une biothérapie (infliximab médicament de référence, infliximab biosimilaire, adalimumab, etanercept), et d'estimer les économies annuelles réalisables en Alsace et en France à partir de différents scénarios de prescription du médicament biosimilaire de l'infliximab.

### Quatre scénarios ont été étudiés :

- Scénario de base : aucun médicament biosimilaire de l'infliximab n'est disponible, tous les patients sont traités avec le biomédicament de référence
- Scénario 1 (scénario extrême) : tous les patients traités avec le biomédicament de référence passent au médicament biosimilaire de l'infliximab
- Scénario 2 : seules les initiations de traitement par médicament biologique se font avec un médicament biosimilaire de l'infliximab
  - a/ les nouveaux patients qui auraient été traités par l'infliximab de référence sont traités avec un médicament biosimilaire de l'infliximab
  - b/ les nouveaux patients qui auraient été traités par infliximab de référence, adalimumab de référence ou etanercept de référence sont traités avec un médicament biosimilaire de l'infliximab

- Scénario 3 : autorisation de passage du biomédicament de référence au médicament biosimilaire

- a/ 30% des patients actuellement traités avec le biomédicament de référence passent à un médicament biosimilaire de l’infliximab
- b/ 50% des patients actuellement traités avec le biomédicament de référence passent à un médicament biosimilaire de l’infliximab
- c/ 80% des patients actuellement traités avec le biomédicament de référence passent à un médicament biosimilaire de l’infliximab

**Synthèse des résultats :** Le coût moyen annuel de prise en charge des patients par médicament biosimilaire de l’infliximab était significativement inférieur comparé au coût de prise en charge par adalimumab et etanercept (11 907 EUR contre 12 981 EUR et 13 551 EUR, respectivement). Si tous les patients atteints de PR et traités par le biomédicament de référence passaient au médicament biosimilaire, l’économie annuelle était estimée à 13,6 millions d’EUR à l’échelon national. Cette somme correspond à la prise en charge par biomédicament de 1 141 patients pendant 1 an.

**Mise en perspective avec les travaux de thèse :** Ce travail a montré que la seule prise en charge des patients atteints de PR avec les médicaments biosimilaires de l’infliximab permettrait de réaliser des économies annuelles très importantes à l’échelon national. Ces économies peuvent contribuer à améliorer la prise en charge des patients en permettant de traiter une majorité de patients sans dépenser plus d’argent. En France, il est établi que tous les patients nécessitant un traitement par biomédicament sont pris en charge, mais ce n’est pas le cas dans d’autres pays. Cela explique que certaines analyses d’impact budgétaire ont inclus dans leurs estimations un nombre de patients supplémentaires pouvant être traités à partir des économies réalisées. De la même manière, nous avons calculé ce nombre de patients auxquels la somme économisée se rapporte. Pratiquement, et même si les économies ne sont pas réallouées à la prise en charge de patients supplémentaires en France, ce calcul permet une meilleure comparaison avec les autres études réalisées, et également d’aborder la problématique d’une manière plus concrète pour les professionnels de santé, car il leur permet d’avoir une idée de ce que les économies

représentent en termes de patients traités dans leur file active. Au-delà de la réflexion engagée sur les économies réalisables, il convient à l'évidence de tenir également compte de l'opportunité d'instaurer un traitement par médicament biosimilaire, ou de modifier le traitement actuel d'un patient pour passer à un médicament biosimilaire. De plus, les économies sont étroitement liées à l'adhésion des professionnels de santé à la démarche de prescription des médicaments biosimilaires. Le second chapitre de ce travail de thèse est dédié à la compréhension des mécanismes en jeu pouvant favoriser ou au contraire empêcher la prescription des médicaments biosimilaires.

**Ce travail a conduit à la publication d'un article dans la revue *European Journal of Hospital Pharmacy* et a été récompensé par le prix de la meilleure communication orale lors de la 20<sup>ème</sup> édition du séminaire de l'Étude Nationale des Coûts à méthodologie Commune (ENCC).**

 **Article scientifique n°2 – cf. annexe A2**

**Beck M, Michel B, Rybarczyk-Vigouret MC, Sordet C, Sibilia J, Velten M.** Biosimilar infliximab for the management of rheumatoid arthritis in France: what are the expected savings? *Eur J Hosp Pharm* *Eur J Hosp Pharm* 2017;24(2):85-90. doi: 10.1136/ejhpharm-2016-000904.

 **Communication orale n° 1 – cf. annexe CO1**

**Beck M, Michel B, Rybarczyk-Vigouret MC, Sordet C, Sibilia J, Velten M.** Impact économique des médicaments biosimilaires sur l'environnement hospitalier en France. Séminaire ENCC, Strasbourg, novembre 2016.

# CHAPITRE I

## Les points clés

- La PR est un rhumatisme inflammatoire chronique dont la prévalence a été estimée à 0,31% en France en 2001
- Des recommandations de prise en charge de la PR ont été formulées par les sociétés savantes et sont fréquemment mises à jour, les dernières recommandations formulées par l'EULAR datant de 2016
- Une prise en charge globale du patient atteint de PR doit être proposée, intégrant outre les traitements médicamenteux, des mesures d'éducation thérapeutique, la prise en charge des comorbidités et selon les cas un soutien psychologique, un accompagnement socioprofessionnel, la rééducation fonctionnelle ou le recours à la chirurgie (SFR 2014)
- Le traitement médicamenteux de la PR repose principalement sur l'utilisation de traitements antirhumatismaux de fond ou DMARDs : des composés synthétiques conventionnels (csDMARDs) tels que le MTX, le léflunomide ou la sulfasalazine, des agents biologiques ou biothérapies (bDMARDs), et bientôt des traitements synthétiques ciblés (tsDMARDs) tels que le tofacitinib et le baricitinib
- Les biothérapies représentent une avancée thérapeutique majeure pour le traitement de la PR
- Ces molécules ciblent précisément une composante immunitaire identifiée dans la physiopathologie de la PR : le TNF- $\alpha$  (infliximab, adalimumab, etanercept, certolizumab, golimumab), l'IL-1 (anakinra), l'IL-6 (tocilizumab et autres molécules en développement), ou la coopération lymphocytaire B et T (rituximab et abatacept)
- La PR a un impact socio-professionnel important ; elle est à l'origine de dépenses très élevées, tant en termes de consommation de soins que de perte de productivité
- Le principal déterminant des coûts liés à la prise en charge de la PR a pendant longtemps été la fréquence des hospitalisations associées aux répercussions fonctionnelles de la pathologie

- Les coûts liés à l'utilisation des biothérapies ont aujourd'hui supplanté les autres postes de dépenses
- En 2012 en Alsace, 5 702 patients étaient atteints de PR, parmi lesquels 1 075 (18,85%) étaient traités par biothérapies
- Les molécules les plus utilisées étaient l'etanercept et l'adalimumab, avec 60,3% de patients traités par l'une de ces deux molécules
- Le coût global estimé pour prendre en charge la totalité des patients en 2012 en Alsace était de 30,3 millions d'EUR, et les coûts relatifs aux 18,85% de patients sous biothérapie atteignaient près de la moitié de ce montant soit 14,9 millions d'EUR
- Le coût moyen annuel pour prendre en charge les patients par infliximab était significativement supérieur à ceux observés avec adalimumab et etanercept : 16 480 contre 14 116 et 14 338 EUR, respectivement
- Aujourd'hui sont disponibles des médicaments biosimilaires de certaines molécules utilisées pour la prise en charge de la PR telles qu'infliximab et etanercept
- En juillet 2017, 29 médicaments biosimilaires étaient autorisés par l'EMA et 14 demandes d'AMM étaient en cours d'évaluation
- Les médicaments biosimilaires sont des « copies » de biomédicaments de référence pouvant être commercialisées lorsque leur brevet est tombé dans le domaine public
- Un cadre réglementaire spécifique aux médicaments biosimilaires a été établi en Europe dès 2005, au Japon en 2009 et plus récemment aux États-Unis, en 2012
- Le rigoureux procédé d'évaluation mis en place, incluant des essais cliniques de phase I et de phase III, permet de garantir que le médicament biosimilaire ne présente pas de différences significatives avec le biomédicament de référence en termes de qualité, d'efficacité et de sécurité
- Les médicaments biosimilaires et les biomédicaments de référence suivent les mêmes règles de pharmacovigilance et font l'objet d'un suivi post-AMM continu

- Un nombre florissant d'études, à l'image de l'étude NOR-SWITCH, évaluent les **données d'efficacité et de sécurité d'utilisation des médicaments biosimilaires** et présentent des résultats favorables à leur utilisation
- **L'enjeu économique** lié à la mise sur le marché et à la prescription des médicaments biosimilaires est majeur
- **L'économie annuelle a été estimée à 13,6 millions d'EUR en France**, si tous les patients atteints de PR et traités par biomédicament de référence de l'infliximab passaient au médicament biosimilaire
- Cette somme correspond à la **prise en charge par biomédicament de 1 141 patients pendant 1 an**
- Les économies réalisables sont **étroitement liées à l'adhésion des professionnels de santé et des patients** à la démarche d'utilisation des médicaments biosimilaires





## CHAPITRE II

### **Quels avantages et limites à l'utilisation des médicaments biosimilaires ?**

---

# CHAPITRE II

## Quels avantages et limites à l'utilisation des médicaments biosimilaires ?

---

### A. Perceptions et attitudes des différents acteurs du parcours de soins du patient vis-à-vis des médicaments biosimilaires

#### 1. *Perceptions et attitudes des professionnels de santé vis-à-vis des médicaments biosimilaires en France et à l'étranger*

Depuis fin 2012, plusieurs études ont été conduites dans l'objectif d'identifier les potentielles barrières à l'utilisation des médicaments biosimilaires. Une revue de la littérature nous a permis de sélectionner 17 études ayant évalué les connaissances, attitudes et opinions de professionnels de santé (principalement médecins et/ou pharmaciens) vis-à-vis des médicaments biosimilaires.

Ces travaux revêtaient différentes formes. Il s'agissait en majorité d'enquêtes diffusées en ligne (13 études sur 17 ; 76,5%) (Alliance for Safe Biologic Medicines, 2015; Cohen et al., 2017; Danese et al., 2016, 2014; Dolinar and Reilly, 2014; Fernandez-Lopez et al., 2015; Grabowski et al., 2015; Hallersten et al., 2016; Lammers et al., 2014; Molinari et al., 2016; Narayanan and Nag, 2016; Tanabe et al., 2015; Tomaszewski, 2016). D'autres questionnaires ont pu être distribués directement aux participants à l'occasion de réunions professionnelles ou de congrès (3 études sur 17 ; 17,6%) (Baji et al., 2016a, 2016b; Farhat et al., 2016), et une dernière enquête a été réalisée à partir d'interviews de différents acteurs du système de santé concernés par l'utilisation des médicaments biosimilaires (Dylst et al., 2014). Ces enquêtes s'adressaient, selon les cas, à une ou plusieurs catégories de professionnels de santé (rhumatologues, gastro-entérologues, pharmaciens...), appartenant pour certains à des associations professionnelles telles que l'European Crohn's and Colitis Organization (ECCO). Il pouvait s'agir d'enquêtes à visée exploratoire (identification des barrières à l'utilisation des médicaments biosimilaires, identification des principales lacunes en termes de connaissance,...) ou répondant à des objectifs plus ciblés (influence de la dénomination des produits sur la substitution, mentions à faire

figurer dans le résumé des caractéristiques du produit,...). Les principales caractéristiques et les résultats de ces travaux sont présentés en annexe (cf. annexe RL1).

Il ressort de cette revue de la littérature que très peu d'études réalisées ont exploré les connaissances et opinions des professionnels de santé exerçant en France (4 enquêtes sur 17 ; 23,5%) (Dolinar and Reilly, 2014; Hallersten et al., 2016; Molinari et al., 2016; Narayanan and Nag, 2016). Il s'agissait dans ce cas d'enquêtes diffusées dans plusieurs pays et ayant interrogé un nombre restreint de médecins dans chacun d'entre eux, limitant leur représentativité à l'échelon national. Ainsi, l'étude conduite en 2015 par Hallersten a permis d'interroger 210 médecins de différentes spécialités dans 7 pays distincts, soit 30 médecins en France (5 néphrologues, 5 rhumatologues, 4 dermatologues, 4 gastro-entérologues, 4 endocrinologues, 4 oncologues et 4 hématologues) (Hallersten et al., 2016). Certaines décisions liées à la prescription ou la dispensation des médicaments biosimilaires ne relevant non pas de l'EMA mais des autorités nationales, il semblait important de recueillir l'avis d'un nombre suffisamment représentatif de professionnels de santé exerçant en France.

Deux enquêtes ont tout particulièrement ciblé les rhumatologues, la première ayant permis d'interroger 173 rhumatologues dont une centaine exerçant en Europe (France, Allemagne, Italie, Espagne, Royaume-Uni), la seconde ayant permis de colliger l'information relative aux connaissances et à l'opinion de 81 membres de l'association Canadienne de rhumatologie (Grabowski et al., 2015; Narayanan and Nag, 2016). En conséquence, l'avis des rhumatologues exerçant en France n'était que peu représenté jusqu'ici.

Enfin, 5 études sur les 17 ont concerné les pharmaciens, et seules 2 ont été réalisées exclusivement auprès de cette catégorie de professionnels (Dylst et al., 2014; Farhat et al., 2016; Fernandez-Lopez et al., 2015; Tanabe et al., 2015; Tomaszewski, 2016). Ces dernières, réalisées aux États-Unis, visaient toutes deux à explorer l'influence de la dénomination des produits sur la confiance des pharmaciens à substituer à un biomédicament de référence un médicament biosimilaire (Fernandez-Lopez et al., 2015; Tomaszewski, 2016). Aucune de ces 5 études n'a permis d'interroger les pharmaciens exerçant en France sur la problématique d'utilisation des médicaments biosimilaires.

## 2. *Perceptions et attitudes des rhumatologues et pharmaciens : résultats d'une enquête sur les médicaments biosimilaires en France*

Comme illustré précédemment, très peu d'informations ont été retrouvées sur les perceptions et attitudes des professionnels de santé vis-à-vis des médicaments biosimilaires en France. Cette absence de données à ce sujet a motivé la construction et la diffusion d'une enquête de grande ampleur sur les médicaments biosimilaires, diffusée auprès des rhumatologues et pharmaciens.

**Description de l'étude :** Une enquête d'opinion par questionnaires auto-administrés a été réalisée auprès des rhumatologues hospitaliers, libéraux ou d'exercice mixte, ainsi que des pharmaciens hospitaliers et pharmaciens d'officine exerçant en France. Le questionnaire de l'enquête, constitué en majorité de questions fermées afin de réduire au maximum l'interprétation des questions, a été développé spécifiquement pour réaliser ce sondage d'opinion. La pertinence du contenu du questionnaire a été validée lors d'une phase de pré-test par un groupe constitué de médecins, rhumatologues et pharmaciens sensibilisés à la problématique des médicaments biosimilaires. Le questionnaire ainsi validé a été testé lors d'une étude pilote auprès d'une dizaine de rhumatologues et d'une dizaine de pharmaciens afin d'en vérifier sa compréhension, son exhaustivité par rapport à la thématique de recherche, les redondances éventuelles, et l'ergonomie du support de recueil. Le questionnaire était découpé en quatre parties, la première partie destinée au recueil des caractéristiques des répondeurs et les trois autres parties permettant de recueillir des informations relatives aux connaissances, à l'expérience et à l'opinion des répondeurs vis-à-vis des médicaments biosimilaires, respectivement. L'enquête s'est déroulée sur 8 semaines, du 08 juin au 02 août 2015. Les rhumatologues ont été contactés directement par email, avec l'aide du Syndicat National des Médecins Rhumatologues et via la newsletter du Club Rhumatismes et Inflammation. Les pharmaciens ont été contactés directement par email. L'enquête a été envoyée à près de 3 000 pharmaciens hospitaliers à l'aide d'une liste de diffusion créée à partir de l'annuaire du Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament (CNHIM), et relayée à plus de 6 500 pharmacies d'officine par les Conseils Régionaux de l'Ordre des Pharmaciens de 11 régions. Les réponses récoltées ont été extraites sous la forme d'un fichier Excel® pour l'analyse.

**Synthèse des résultats :** L'enquête a permis de recueillir les réponses de 116 rhumatologues et de 802 pharmaciens exerçant en France. Près de 59% des rhumatologues et 67% des pharmaciens ont indiqué connaître seulement « un peu », voire « pas du tout » les médicaments biosimilaires, et seuls 5,2% s'estimaient « très bien » informés sur le sujet. Les rhumatologues et pharmaciens se posaient encore de nombreuses questions sur les modalités de substitution, sur la tolérance et la iatrogénie, et sur les économies que peuvent apporter les médicaments biosimilaires. De plus, 1 rhumatologue sur 2 ne pensait pas disposer des informations nécessaires en termes de tolérance pour prescrire un médicament biosimilaire. Au moment de l'enquête, seuls 8 rhumatologues avaient déjà prescrit un médicament biosimilaire, tandis que 58% des pharmaciens avaient déjà validé une ordonnance pour un médicament biosimilaire. Parmi ceux-ci, plus de 9 pharmaciens sur 10 avaient déjà délivré un médicament biosimilaire du filgrastim, et 1 pharmacien sur 2 un médicament biosimilaire de l'époétine. Les 3 principaux éléments considérés comme pouvant empêcher la prescription des médicaments biosimilaires étaient l'extrapolation de l'efficacité établie dans une indication thérapeutique à toutes les indications du biomédicament de référence, le manque de données sur la tolérance et la volonté du patient d'être traité par le médicament biologique de référence. Neuf rhumatologues sur 10 ont considéré qu'il était possible de débiter un traitement par médicament biosimilaire chez un patient non précédemment traité par un médicament biologique de référence. Seuls 53% des pharmaciens ont considéré possible de substituer à un médicament biologique de référence un médicament biosimilaire. Près de 8 rhumatologues sur 10 étaient défavorables à la substitution par le pharmacien d'un médicament biologique de référence par un médicament biosimilaire. Environ trois-quarts des rhumatologues et plus de 8 pharmaciens sur 10 étaient « plutôt d'accord » voire « tout à fait d'accord » pour dire que la prescription des médicaments biosimilaires permet de participer aux économies en santé. Toutefois, la moitié des rhumatologues et un quart des pharmaciens ont considéré les économies réalisables « peu importantes » à « non significatives ».

**Mise en perspective avec les travaux de thèse :** L'enquête a permis de mettre en exergue le besoin d'informations et d'expérience encore importants des rhumatologues et pharmaciens français concernant les médicaments biosimilaires,

compte tenu de la très récente mise sur le marché d'un médicament biosimilaire ayant des indications en rhumatologie. Elle a également offert la possibilité de recueillir leur avis sur les différents aspects susceptibles de soulever des interrogations: interchangeabilité, modalités de substitution, extrapolation des indications, économies potentielles... . À la lumière de ces constats, il a semblé légitime de travailler à l'amélioration des connaissances et de la communication interprofessionnelle sur les médicaments biosimilaires.

**Pour répondre à cet objectif, un premier article a été publié dans la revue francophone Médecine Thérapeutique, afin de diffuser une information factuelle et objective sur les enjeux liés à l'utilisation des médicaments biosimilaires. Les principaux résultats de l'enquête ainsi que le travail d'estimation des économies réalisables avec les médicaments biosimilaires de l'infliximab ont été présentés lors de deux tables rondes à l'occasion du World Biosimilar Congress en novembre 2016. Les résultats de l'enquête ont également été valorisés sous la forme d'articles scientifiques publiés dans des revues scientifiques internationales à comité de lecture, ainsi que par des communications affichées en congrès de dimension nationale.**

 **Article scientifique n°3 – cf. annexe A3**

**Beck M, Michel B, Rybarczyk-Vigouret MC, Levêque D, Sordet C, Sibia J, Velten M.** Les médicaments biosimilaires: quels enjeux pour les professionnels de santé? *Médecine Thérapeutique* 2016;22(6):354-63. doi: 10.1684/met.2016.0595.

 **Communication orale n°2 – cf. annexe CO2**

**Beck M.** Roundtables: global success stories « Biosimilar medicines in France ». World Biosimilar Congress 2016, Bâle, novembre 2016.

 **Article scientifique n°4 – cf. annexe A4**

**Beck M, Michel B, Rybarczyk-Vigouret MC, Levêque D, Sordet C, Sibia J, Velten M.** Rheumatologists' perceptions of biosimilar medicines prescription:

findings from a French web-based survey. *BioDrugs* 2016;30(6) :585-92. doi: 10.1007/s40259-016-0202-5.

 **Communication affichée n°2 – cf. annexes CA2a (résumé) et CA2b (poster électronique)**

**Beck M, Michel B, Rybarczyk-Vigouret MC, Levêque D, Sordet C, Sibia J, Velten M.** Perceptions et attitudes des rhumatologues hospitaliers et libéraux vis-à-vis des médicaments biosimilaires. Congrès Société Française de Rhumatologie, Paris, décembre 2015.

 **Article scientifique n°5 – cf. annexe A5**

**Beck M, Michel B, Rybarczyk-Vigouret MC, Levêque D, Sordet C, Sibia J, Velten M.** Knowledge, behaviors and practices of community and hospital pharmacists towards biosimilar medicines: results of a French web-based survey. *MAbs* 2017;9(2):383-90. doi: 10.1080/19420862.2016.1267087.

 **Communication affichée n° 3 – cf. annexes CA3a (résumé) et CA3b (poster)**

**Beck M, Michel B, Rybarczyk-Vigouret MC, Levêque D, Sordet C, Sibia J, Velten M.** Perceptions et attitudes des pharmaciens hospitaliers et pharmaciens d'officine vis-à-vis des médicaments biosimilaires. XVIème congrès Société Française de Pharmacie Clinique, Montpellier, février 2016.

## B. Enjeux liés à l'utilisation des médicaments biosimilaires

Les enquêtes ont fait ressortir 4 principales catégories d'enjeux, chacune de ces catégories pouvant se distinguer de l'autre par la typologie des acteurs qu'elle implique : l'industrie pharmaceutique, les institutions, les professionnels de santé et sociétés savantes, les patients et associations de patients.

### 1. Enjeux liés à l'industrie pharmaceutique

Avec la perspective de concurrencer des biomédicaments blockbusters et représentant des parts de marché en pleine expansion, le développement, la production et la commercialisation de médicaments biosimilaires représentent un enjeu colossal pour l'industrie pharmaceutique. Le marché ciblé concerne à la fois le milieu hospitalier et ambulatoire. Ainsi, en 2015 en France, le bevacizumab (Avastin®) a occasionné une dépense à hauteur de 350 millions d'EUR dans les établissements de santé MCO publics et privés, et l'adalimumab (Humira®) une dépense de 446 millions d'EUR en ville (ScanSanté, 2017). Mais la mise sur le marché des médicaments biosimilaires ne se fait pas sans encombre. De nombreuses barrières peuvent dissuader les laboratoires de relever ce défi. Cinq capacités de base sont considérées comme primordiales pour les industriels souhaitant entrer sur le marché des médicaments biosimilaires (Calo-Fernández and Martínez-Hurtado, 2012) :

***- La recherche, le développement et la pharmacovigilance: « être capable de financer la recherche, les essais cliniques et les dispositifs de surveillance post-marketing »***

Les laboratoires font face à des coûts de développement et de production des médicaments biosimilaires très importants. Les dépenses engagées englobent à la fois les coûts de fabrication du produit, mais comprennent également la conduite de toutes les études et des essais cliniques de phase I et de phase III. Une étude a montré que les seuls coûts de réalisation des essais cliniques pour un médicament biosimilaire pouvaient s'échelonner de 10 à 40 millions d'USD (Grabowski et al., 2006). Compte tenu de l'ensemble de ces dispositions, le coût global de

développement d'un médicament biosimilaire a été évalué à 250-450 millions d'USD (Calo-Fernández and Martínez-Hurtado, 2012; Girault et al., 2015; Grabowski et al., 2006; Simoens, 2011; Simoens et al., 2012). Mais les dépenses des laboratoires incluent également la surveillance post-marketing. Les médicaments biosimilaires sont, à la différence des médicaments génériques, considérés comme de nouveaux médicaments, ce qui inclut de fait la mise en place d'un plan de pharmacovigilance dédié permettant d'évaluer le profil de risque des médicaments utilisés en vie réelle. Le plan de gestion des risques (PGR), mis en place en 2005, fait partie du dossier de demande d'AMM. Il peut comprendre une évaluation de l'immunogénicité du produit, des essais cliniques complémentaires, la mise en place de registres et le suivi des déclarations de pharmacovigilance. Certains médicaments autorisés dans l'UE à partir du 1<sup>er</sup> janvier 2011, comprenant l'ensemble des médicaments biologiques, font l'objet d'une surveillance renforcée (médicaments sous « surveillance supplémentaire ») depuis le 1<sup>er</sup> septembre 2013 (European Medicines Agency, 2013; Mellstedt, 2013).

***- La production des médicaments biosimilaires : « être en capacité technique de produire les biomédicaments »***

Par ailleurs, la complexité des procédés de fabrication des médicaments biologiques est telle qu'elle peut constituer un frein au développement des médicaments biosimilaires. En effet, les laboratoires pharmaceutiques développant un médicament biosimilaire n'ont pas la connaissance exhaustive du procédé de fabrication du biomédicament de référence (cultures cellulaires utilisées, procédés de purification, ...), protégé par le secret industriel. Ils sont donc contraints à adopter une démarche d'ingénierie inverse ou « reverse engineering approach » pour développer leur candidat médicament. Des différences, mêmes mineures, par rapport au procédé de fabrication du biomédicament de référence, peuvent conduire à changer sensiblement les caractéristiques du médicament biosimilaire, compliquant d'autant les démarches de son développement. La durée de développement d'un médicament biosimilaire peut s'étendre de 6 à 9 ans. Cette complexité constitue également un challenge supplémentaire pour les laboratoires une fois le produit autorisé, lorsque ceux-ci doivent effectuer des modifications sur les lignes de production, et pour maîtriser la variabilité inter-lots (Calo-Fernández and Martínez-

Hurtado, 2012; Declerck, 2013; McCamish and Woollett, 2012; Mellstedt, 2013; Moorkens et al., 2016). Par ailleurs, le lieu où sont produits les médicaments biosimilaires et le matériel utilisé peuvent constituer un argument pour promouvoir l'utilisation des médicaments biosimilaires. Le laboratoire Biogen®, par exemple, propose aux professionnels de santé une visite virtuelle de son usine de production située au Danemark.

- ***Les activités support :** « disposer d'une compétence juridique et de canaux de distribution »*

Le moment de la perte de brevet du biomédicament de référence est également un élément crucial et générateur de complexité. Les dates d'expiration des brevets peuvent différer en fonction des pays et les laboratoires créent souvent des « grappes de brevets » en déposant un grand nombre de brevets additionnels sur des variations d'un même médicament, leur permettant de prolonger la durée d'exclusivité du produit. Les laboratoires souhaitant développer un médicament biosimilaire s'exposent donc à un risque accru de porter atteinte à l'un des multiples brevets déposés pour protéger le biomédicament de référence. De plus, dans certains cas, les laboratoires ont la possibilité d'obtenir une extension des droits d'exclusivité sous la forme d'une récompense, par exemple s'ils mènent les recherches nécessaires au développement de leur produit pour l'utiliser dans une indication pédiatrique. Cela a été le cas pour le Remicade®, pour lequel une extension de protection de 6 mois a été accordée jusqu'en février 2015, empêchant une grande partie du marché européen d'accéder aux médicaments biosimilaires Inflectra® et Remsima® avant que cette date soit échue (Jonker-Exler, 2014). Ces reports permettent aux laboratoires commercialisant les médicaments princeps de bénéficier d'un retour sur investissement sur un temps plus long, la mise sur le marché retardée de concurrents biosimilaires reportant d'autant la chute de leurs ventes. Des litiges entre laboratoires relatifs aux brevets sont fréquemment rencontrés, ce qui impose aux laboratoires de disposer de la compétence juridique nécessaire (Malkin, 2015; Moorkens et al., 2016).

*- Le lobbying auprès des instances et des leaders d'opinion : « convaincre les acteurs »*

Dans les marchés réglementés, il est indispensable que les laboratoires convainquent les décideurs de l'intérêt d'utiliser leur produit. Cela nécessite qu'ils tissent des liens forts avec l'ensemble des acteurs concernés par la problématique d'utilisation des médicaments biosimilaires, et notamment avec les professionnels de santé. Ce point est exposé plus en détail dans la partie 3 du présent chapitre, intitulée « les enjeux liés aux professionnels de santé et aux sociétés savantes ».

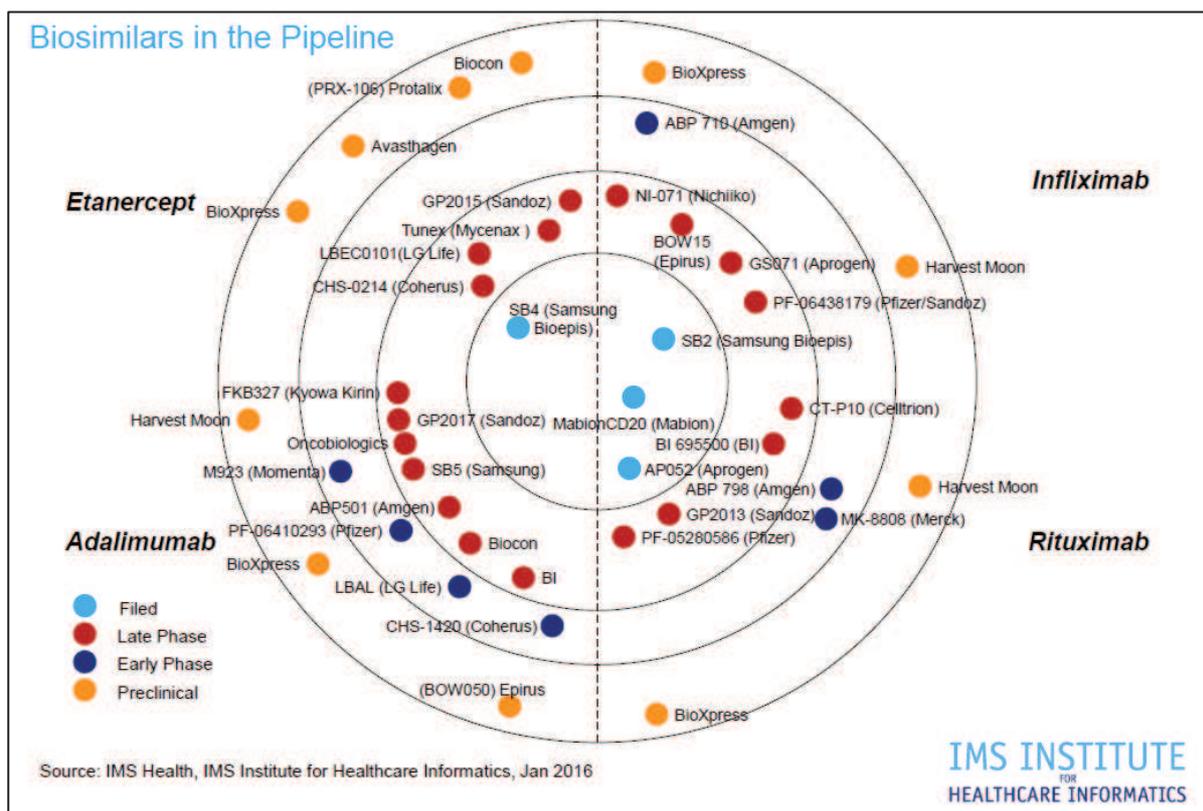
*- Un réseau de représentants en marketing et vente : « communiquer sur les produits, diffuser de l'information, augmenter son chiffre d'affaires »*

Un investissement important des laboratoires commercialisant les médicaments biosimilaires est donc demandé en termes de communication auprès des professionnels de santé, afin de les sensibiliser au concept de biosimilarité. Cet investissement est d'autant plus important que les laboratoires commercialisant les biomédicaments de référence développent de multiples stratégies défensives (Farfan-Portet et al., 2014).

La première consiste à diffuser aux acteurs de l'information soulignant les difficultés et incertitudes liées à la prescription des médicaments biosimilaires. Cette riposte des laboratoires de princeps s'observe également du point de vue des services associés proposés et des remises accordées aux établissements de santé (Lepage-Nefkens, 2013). Les laboratoires commercialisant un biomédicament de référence sont toutefois limités dans cette démarche car une remise trop avantageuse est susceptible de les placer en situation d'abus de position dominante telle que définie dans l'article L420-2 du Code du Commerce. En effet, la mise en œuvre de pratiques anticoncurrentielles constitue une infraction passible de sanctions (Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (DGCCRF), 2016). Les laboratoires choisissent également d'améliorer leurs biomédicaments de référence au travers de changements de dispositifs d'administration, de dosages ou de voie d'administration. C'est le cas par exemple pour le trastuzumab (Herceptin®), une molécule très prisée des fabricants de médicaments biosimilaires. En effet, plusieurs produits ont été développés, parmi lesquels PF-05280014 (Pfizer®), FTMB

(Allergan®/Amgen®), BCD-022 (Biocad®) ou encore CT-P6 (Celltrion®) (Jacobs et al., 2017). Le laboratoire Roche® a récemment commercialisé une forme administrable par voie sous-cutanée de son biomédicament de référence. Ce changement répond à une stratégie dite de perpétuation des brevets (ou « evergreening ») (Vernaz et al., 2013). Les nouvelles formes ou variations mineures apportées au biomédicament de référence permettent de prolonger sa protection par brevet au-delà de l'échéance initialement prévue et de lui donner un second souffle en promouvant son utilisation pour des raisons de praticité d'utilisation voire pour des raisons économiques (Lovenworth, 2012). Les laboratoires choisissent également d'adapter leurs stratégies de recherche et développement, pour proposer de nouveaux médicaments ou des médicaments de seconde génération afin de diminuer l'impact potentiel de l'arrivée d'un médicament biosimilaire sur les parts de marché en étoffant la gamme de produits mis à disposition des prescripteurs (Blackstone and Joseph, 2013; Vernaz et al., 2013). Ici encore, le laboratoire Roche®, ayant pris le parti de ne pas se lancer dans la course aux biosimilaires, élargit sa gamme de médicaments anti-HER2 avec la commercialisation du trastuzumab emtansine (Kadcyla®) et du pertuzumab (Perjeta®). La mise sur le marché de tels produits permet de limiter l'impact de l'arrivée de médicaments biosimilaires concurrents du trastuzumab sur le chiffre d'affaires du laboratoire. Toutefois, il n'est pas prévu que ces nouveaux produits exercent une pression directe sur les concurrents biosimilaires du trastuzumab lorsque ceux-ci seront à disposition, Kadcyla® étant prescrit à des patients ayant reçu au préalable du trastuzumab, et Perjeta® étant indiqué en association au trastuzumab.

Enfin, il est à noter que le nombre de médicaments biosimilaires actuellement en cours de développement est très significatif, ce qui peut réduire d'autant les parts de marché potentielles et l'attractivité qui en résulte pour les laboratoires. Rien que pour 4 biomédicaments ayant une indication en rhumatologie : adalimumab, etanercept, infliximab et rituximab, 41 médicaments biosimilaires étaient en cours de développement à la fin de l'année 2015 (IMS Health™, 2016). La figure 7 ci-après présente les stades de développement de ces produits.



**Figure 7 :** Les médicaments biosimilaires en cours de développement fin 2015 pour 4 biomédicaments de référence : adalimumab, etanercept, infliximab et rituximab (IMS Health™, 2016)

Ces éléments réunis peuvent expliquer que tous les laboratoires ne se lancent pas dans la production de médicaments biosimilaires, car ils ne disposent souvent pas de l'ensemble des compétences nécessaires au développement, à la production et la commercialisation des médicaments biosimilaires. Ces compétences ne peuvent parfois être réunies qu'au travers d'une collaboration entre plusieurs structures au travers de partenariats, de fusions ou d'acquisitions (Calo-Fernández and Martínez-Hurtado, 2012). Le tableau suivant fait la synthèse du niveau de compétence généralement rencontré dans les entreprises concernées par la commercialisation des médicaments biosimilaires, en les distinguant en 3 groupes : les grands groupes pharmaceutiques ou « big pharma », les laboratoires génériqueurs et les entreprises innovantes en biotechnologie.

**Tableau 8 : Niveau de compétence des entreprises concernées par la commercialisation des médicaments biosimilaires**

Compétences	Grands groupes pharmaceutiques [Pfizer®, Merck®, ...]	Laboratoires génériqueurs [Teva®, Sandoz®, Hospira®, ...]	Entreprises innovantes en biotechnologie [Amgen®,...]
Recherche et développement	+++	-	+++
Production	+(+)	+(+)	+++
Activités support : compétence juridique et canaux de distribution	+	+++	-
Lobbying auprès des instances et des leaders d'opinion	+++	(+)	-
Marketing et vente	+++	+	-

## 2. Enjeux liés aux institutions

Le développement de l'utilisation des médicaments biosimilaires est fortement dépendant du système réglementaire mis en place dans chaque pays. En conséquence, les institutions européennes et nationales, pour certaines impliquées dans les politiques de fixation des prix et de remboursement des médicaments, d'autres fixant des règles ou émettant des recommandations relatives à la pharmacovigilance, aux pratiques d'interchangeabilité et de substitution, de dénomination et de traçabilité des produits, sont des acteurs déterminants de la fixation de la politique du médicament biosimilaire en France.

En Europe, les premières recommandations relatives aux médicaments biosimilaires ont été publiées par l'EMA en 2005, suivies par la mise à disposition d'autres documents plus spécifiques, régulièrement révisés (European Medicines Agency (EMA), 2017c). Tous ces documents fixent le cadre réglementaire que doivent respecter les laboratoires et les conditions à remplir afin d'obtenir l'autorisation de mettre sur le marché un médicament biosimilaire. Ces documents sont les suivants :

- Une recommandation de base : « Guideline on similar biological medicinal products » (CHMP/437/04 Rev. 1) ;
- Des recommandations générales relatives à la qualité et aux aspects cliniques et non cliniques du développement des médicaments biosimilaires :
  - « Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance : quality issues » (EMA/CHMP/BWP/247713/2012) ;
  - « Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance : non-clinical and clinical issues » (EMA/CHMP/BWP/42832/2005 Rev. 1) ;
- Des recommandations spécifiques aux différentes classes de produits pour lesquels un biosimilaire est développé :
  - *Facteurs de croissance leucocytaire* : « Biosimilar medicinal products containing recombinant granulocyte-colony stimulating factor » (EMA/CHMP/BWP/31329/2005) ;

- *Héparines de bas poids moléculaire* : « Non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing low-molecular-weight heparins » (EMEA/CHMP/BMWP/118264/ 2007) ;
- *Insulines* : « Non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant human insulin and insulin analogues » (EMEA/CHMP/BMWP/32775/2005 Rev. 1) ;
- *Interferon bêta* : « Similar biological medicinal products containing interferon beta » (EMA/CHMP/BMWP/652000/2010) ;
- *Anticorps monoclonaux* : « Similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies: non-clinical and clinical issues » (EMA/CHMP/BMWP/403543/2010) ;
- *Érythropoïétines* : « Similar biological medicinal products containing recombinant erythropoietins » (EMEA/CHMP/BMWP/301636/08)
- *Hormone folliculo-stimulante* : « Similar biological medicinal products containing recombinant follicle-stimulating hormone » (CHMP/BMWP/671292/2010) ;
- *Hormone de croissance* : « Similar medicinal products containing somatropin » (EMEA/CHMP/BMWP/94528/2005).

Par ailleurs, l'EMA et la Commission Européenne ont publié le 5 mai 2017 un guide d'information à l'attention des professionnels de santé, intitulé : « Biosimilars in the EU – Information guide for healthcare professionals » (European Medicines Agency (EMA), 2017d).

D'autres documents produits par l'EMA et traitant des problématiques propres aux biomédicaments de manière plus générale, sont applicables aux médicaments biosimilaires. Il s'agit :

- De recommandations relatives aux modifications apportées aux procédés de fabrication des médicaments biologiques :
  - « Comparability of biotechnology-derived medicinal products after a change in the manufacturing process - non-clinical and clinical issues » (EMEA/CHMP/BMWP/101695/2006) ;

- « ICH Q5E Biotechnological/biological products subject to changes in their manufacturing process: comparability of biotechnological/biological products » (CPMP/ICH/5721/03) ;
- De recommandations relatives à l'immunogénicité :
  - « Immunogenicity assessment of biotechnology-derived therapeutic proteins » (EMEA/CHMP/BMWP/14327/2006) ;
  - « Immunogenicity assessment of monoclonal antibodies intended for in vivo clinical use » (EMA/CHMP/BMWP/86289/2010).

Au-delà de ces recommandations touchant au développement des produits et fixant un cadre aux laboratoires pharmaceutiques, une grande latitude est accordée aux institutions nationales pour fixer leur propre politique du médicament biosimilaire. Selon les cas, le cadre réglementaire mis en place dans certains pays peut avoir un impact fort sur les pratiques des professionnels de santé et sur l'acceptation des patients. Les principaux enjeux liés à la mise en place d'une réglementation propre aux médicaments biosimilaires, fortement corrélés les uns aux autres, touchent à la dénomination et la traçabilité des produits, à l'interchangeabilité et à la possibilité de substitution par le pharmacien. Ces deux derniers points ont été détaillés précédemment (cf. chapitre I du manuscrit), nous nous attarderons donc sur la dénomination des médicaments biosimilaires, qui fait actuellement débat. Si la prescription en dénomination commune internationale (DCI) est obligatoire depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2015 en France, elle ne peut à elle seule assurer la traçabilité des médicaments biosimilaires administrés. Sauf exception, les médicaments biosimilaires ont une DCI commune mais des noms de marque distincts. C'est le cas par exemple du Remicade® et de ses médicaments biosimilaires Inflectra®, Remsima® et Flixabi®, qui partagent la même DCI : infliximab. La situation reste toutefois assez complexe en Europe, puisque certains médicaments biosimilaires de l'Eporex® partagent le nom « époétine alpha » tandis que d'autres portent la DCI « époétine zeta ». Certains partisans de la prescription en DCI unique, comprenant notamment les laboratoires producteurs de médicaments biosimilaires, basent leurs arguments sur le fait que la comparabilité est suffisante pour assigner la même DCI. Les opposants à la DCI unique avancent des difficultés en termes de traçabilité de l'administration et de pharmacovigilance, avec des risques de changements répétés

d'un biomédicament à un autre non souhaités et non détectables. Ils proposent d'ajouter à la DCI un préfixe ou un suffixe pour distinguer les produits, consistant en une combinaison de quatre lettres permettant d'identifier le laboratoire ou alors choisies au hasard. Aux États-Unis, le premier médicament biosimilaire commercialisé par le laboratoire Sandoz®, dénommé Zarxio®, porte la DCI filgrastim-sndz tandis que le second médicament biosimilaire approuvé par la FDA, Inflectra®, porte quant à lui la combinaison DCI + suffixe de 4 lettres aléatoires infliximab-dyyb. En effet, dans l'intervalle entre l'approbation de ces deux médicaments biosimilaires, la FDA a publié en 2015 une recommandation sur la dénomination des produits, indiquant que ceux-ci devaient porter la DCI + un suffixe unique et dénué de tout sens ou de rapport avec le laboratoire. Cette recommandation va dans le sens de celle formulée par l'OMS (Farfan-Portet et al., 2014; Stevenson and Green, 2016). En France, l'article 149 de la Loi de Modernisation du Système de Santé (LMSS) fait état de l'ajout systématique du nom de marque à la prescription en DCI pour tous les médicaments biologiques.

**Si le rigoureux cadre réglementaire mis en place par l'EMA dès 2005 est un élément en faveur du développement de l'utilisation des médicaments biosimilaires, les incertitudes relatives à la dénomination et la traçabilité des produits, faisant écho aux discussions propres à l'interchangeabilité et à la substitution d'un biomédicament de référence par un médicament biosimilaire, constituent aujourd'hui des freins majeurs à l'adoption de ces médicaments.**

### 3. Enjeux liés aux professionnels de santé et aux sociétés savantes

L'adhésion des prescripteurs, des pharmaciens et des soignants à la démarche d'utilisation des médicaments biosimilaires dépend étroitement de leurs connaissances, de leur attitude, et de leurs expériences passées avec les biomédicaments. Plusieurs théories psychosociales permettent d'identifier les facteurs prédictifs d'un comportement lié à la santé (choix de prescrire, d'utiliser un médicament, ...). Un modèle a permis d'identifier cinq déterminants du choix d'utiliser une innovation : l'avantage relatif, la compatibilité, la complexité, la capacité à être éprouvé et l'observabilité. Il est ici proposé d'appliquer ce modèle au cadre d'utilisation des médicaments biosimilaires (Dylst et al., 2014; Moors, 2007).

*- l'avantage relatif: « la manière dont l'innovation est perçue comme meilleure par rapport au traitement précédent, par rapport à la prise en charge de référence ».*

Par définition, le médicament biosimilaire n'apporte pas d'amélioration du point de vue de la qualité, de la sécurité ou de l'efficacité. Cela est d'ailleurs illustré par le fait que le service médical rendu (SMR) d'un médicament biosimilaire est identique à celui du biomédicament de référence et que l'amélioration du service médical rendu (ASMR) est systématiquement cotée à V : « absence de progrès » (Girault et al., 2015).

Toutefois, des différences peuvent exister, et notamment en ce qui concerne le dispositif d'administration de certains des produits (des stylos injecteurs pour l'etanercept ou pour l'insuline, par exemple). Les professionnels de santé mais également les patients, habitués à un protocole d'administration ou à un dispositif en particulier, sont parfois réticents au changement ce qui peut constituer une barrière. Au contraire, le dispositif d'administration est parfois présenté par les laboratoires pharmaceutiques commercialisant un médicament biosimilaire comme un atout. Ceux-ci peuvent souligner la plus grande simplicité d'utilisation de leur dispositif en comparaison au dispositif d'administration du biomédicament de référence, ou encore le plus faible nombre d'inconvénients rencontrés lors de l'administration du produit. C'est le cas par exemple pour le laboratoire Biogen®, lequel a étudié les

préférences des IDE entre son stylo d'etanercept biosimilaire (Benepali®) et le dispositif d'injection MyClic® du biomédicament de référence (Enbrel®). Certaines caractéristiques des dispositifs telles que la facilité à s'auto-injecter le produit, la prise en main du stylo, l'utilisation intuitive, les signaux sonores et visuels indiquant la bonne injection du produit, étaient considérées comme très importantes à prendre en compte par les infirmières. Les infirmières interrogées préféraient l'auto-injecteur Benepali® au dispositif MyClic Enbrel®, au regard de l'ensemble des caractéristiques sus-citées (Thakur et al., 2016a).

L'avantage relatif est en premier lieu économique, mais il reste incertain lorsqu'il est comparé aux stratégies mises en place par les laboratoires commercialisant les biomédicaments de référence pour conserver leur monopole : diminution du prix facial, remises, services associés, ... . Pour les médecins, les économies doivent être suffisamment importantes pour compenser leurs incertitudes quant à la prescription des médicaments biosimilaires. Par ailleurs, les professionnels de santé ne sont pas tous convaincus de l'importance de cet avantage pécuniaire, en grande partie parce qu'ils ne sont pas tous bénéficiaires d'un refléchage d'une partie des économies réalisées. Dans les établissements de santé, certains médecins voient l'effort de prescription des médicaments biosimilaires comme une opportunité de négocier avec leur direction un refléchage vertueux des économies réalisées vers leur pôle ou leur service, afin d'obtenir par exemple du temps infirmier ou d'attaché de recherche clinique supplémentaire, ou bien sous la forme de projets, ces actions permettant d'améliorer la qualité de la prise en charge des patients.

Les liens tissés entre laboratoires de princeps, prescripteurs et patients ont également un impact important sur l'avantage relatif perçu. Les laboratoires pharmaceutiques commercialisant des biomédicaments de référence développent souvent des liens au long cours avec les médecins prescripteurs et les associations de patients, offrant un soutien financier ou pratique pour la recherche clinique, sponsorisant des réunions ou mettant à disposition du matériel ou des services éducationnels. Les habitudes de prescription d'un médecin et son attachement à un produit, à une marque, sont autant de barrières potentielles à l'utilisation d'un médicament biosimilaire. En milieu hospitalier, le nombre de fournisseurs pour un produit particulier est souvent plutôt limité, ce qui stimule les mécanismes

concurrentiels et peut pousser les laboratoires commercialisant des biomédicaments de référence à proposer des remises très avantageuses au moment des négociations. Pour être attractifs, les laboratoires de médicaments biosimilaires doivent pouvoir proposer des ristournes leur permettant de rivaliser avec le prix remisé du biomédicament de référence et non avec son tarif officiel. Le montant de certaines remises n'est par ailleurs pas toujours communiqué au tiers payeur. Au-delà du prix du médicament, d'autres critères entrent en jeu au moment des appels d'offre. Les services associés proposés par les laboratoires, tels que la mise à disposition de kits de dosage de l'infliximab ou d'anticorps anti-médicament, ou la mise en place d'un registre de suivi des patients, sont autant d'arguments de poids permettant de pencher en faveur de l'un ou l'autre des produits à référencer (Lepage-Nefkens, 2013).

L'avantage relatif d'un médicament biosimilaire sera également perçu différemment par le prescripteur en fonction de sa spécialité médicale et de l'arsenal thérapeutique à sa disposition pour prendre en charge les patients. L'infliximab, par exemple, est indiqué dans la prise en charge de la maladie de Crohn et de la PR. Mais les gastro-entérologues disposent d'une variété moins importante de molécules pour prendre en charge les patients atteints de maladie de Crohn, par rapport aux rhumatologues pour la prise en charge de la PR. Les patients étant susceptibles d'échapper au traitement, cette différence peut avoir une influence considérable sur la décision du prescripteur.

C'est la combinaison de l'ensemble de ces facteurs qui doit être considérée au moment des appels d'offre. En conséquence, il est parfois plus avantageux pour un établissement de santé de référencer un médicament princeps, même s'il est plus onéreux que son concurrent biosimilaire, en fonction du système de financement dont il dépend (Bocquet et al., 2014; Lepage-Nefkens, 2013; Moorkens et al., 2016). Il est préconisé que le référencement des produits et l'inscription au livret thérapeutique de l'établissement résulte d'un échange pluri-professionnel impliquant cliniciens, pharmaciens et direction d'établissement, ayant lieu par exemple au moment de la réunion de la Commission du Médicament et des Dispositifs Médicaux Stériles (COMEDIMS) ou d'une autre instance telle que la Commission Médicale d'Établissement (CME).

- **la compatibilité**: « *le degré auquel une innovation est perçue comme cohérente avec les valeurs existantes, les expériences passées, les besoins* ».

Dans le cas des médicaments biosimilaires, la compatibilité peut sembler faible car il n'y a pas d'expérience accumulée importante avec ces médicaments du fait de leur mise sur le marché récente, et dans la mesure où le biomédicament de référence est déjà considéré comme répondant aux besoins actuels des patients. Cependant, ces besoins ne sont pas entièrement satisfaits dans certains pays où l'accès aux soins est soumis à des contraintes macroéconomiques importantes, à des recommandations de traitement plus restrictives, où le nombre de médecins est plus limité et où la totalité des patients le nécessitant ne peuvent pas toujours être pris en charge ou sont pris en charge plus tardivement. Dans un rapport sur l'accès des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde aux traitements innovants publié en octobre 2009, Kobelt et Kasteng indiquaient qu'il n'était pas exceptionnel de rencontrer dans certains pays des délais d'attente de 2 ou 3 ans avant qu'un patient soit traité par médicament biologique, du fait de difficultés à consulter rapidement un médecin et à établir un diagnostic. Des différences marquées d'utilisation des bDMARDs ont été mises en évidence entre les pays d'Europe occidentale et les pays d'Europe centrale et orientale (Kobelt and Kasteng, 2009; Orlewska et al., 2011; Putrik et al., 2014). À titre d'illustration, il a pu être montré au travers d'une étude que dans seuls 27 pays sur 46 étudiés (59%), au moins 5 médicaments biologiques sur les 8 utilisés pour la prise en charge de la PR étaient remboursés. Dans 10 pays (22%), aucun bDMARD n'était pris en charge. Le coût d'un an de traitement par bDMARD excédait le PIB par habitant dans 26 pays sur les 44 où ils étaient commercialisés, pouvant atteindre jusqu'à 11 fois le PIB par habitant (59%) (Putrik et al., 2014). Dans ces pays tout particulièrement, l'enjeu d'utilisation des médicaments biosimilaires dans un objectif d'amélioration de l'accès des patients aux médicaments innovants prend tout son sens.

- **la complexité**: « *le degré auquel une innovation est perçue comme difficile à utiliser* ».

La complexité est ici perçue comme importante par les professionnels de santé, le concept de biosimilarité nécessitant d'être compris et d'être expliqué aux

patients. Le manque de connaissances et d'informations sur les médicaments biosimilaires est en effet l'une des principales barrières identifiées au travers des enquêtes réalisées auprès des professionnels de santé et des patients.

Au-delà de la barrière liée aux connaissances, la complexité d'utilisation des médicaments biosimilaires en pratique a pu être pointée du doigt, l'ANSM recommandant en cas d'interchangeabilité d'assurer i) l'information du patient, ii) une surveillance clinique appropriée ainsi que iii) la traçabilité des produits administrés (ANSM, 2016). Mais ces trois mesures ne sont pas spécifiques aux médicaments biosimilaires. En effet, celles-ci sont déjà mises en pratique pour tout patient traité par biomédicament. D'autres difficultés peuvent être posées par les problématiques d'interchangeabilité et de substitution, déjà exposées plus haut. La complexité est également appréhendée par l'équipe pharmaceutique au moment des appels d'offre, lorsque se pose la question du référencement multiple des produits.

*- la capacité à être éprouvé: « le fait que l'innovation soit testée avant d'être adoptée plus largement par le prescripteur ».*

Une certaine méfiance tient au fait que certaines copies de biomédicaments ont pu ou sont encore nommées, à tort, médicament biosimilaires. Les professionnels de santé doivent être très attentifs à distinguer les médicaments qui répondent à la définition de médicaments biosimilaires, des « biocopies » commercialisées dans certains pays émergents, car ces dernières n'ont pas été testées dans les conditions réglementaires strictes telles que définies par exemple par l'EMA ou la FDA. En conséquence, il n'est pas possible d'assurer que ces copies ne sont pas significativement différentes du biomédicament de référence en termes de qualité, d'efficacité et de sécurité (Dörner et al., 2013; Dörner and Kay, 2015).

Les expériences positives avec les médicaments biosimilaires constituent un important critère d'adoption. Là encore, ce déterminant n'est pas facilement rempli car les médicaments biosimilaires ne nécessitent pas toujours d'être testés dans l'ensemble des indications du biomédicament de référence lorsque s'applique le concept d'extrapolation des indications. De plus, les essais cliniques mis en place pour évaluer les médicaments biosimilaires peuvent faire appel à des critères de jugement qui ne sembleraient pas être les plus pertinents s'ils étaient utilisés pour

conduire essai évaluant un nouveau biomédicament. En cancérologie par exemple, le choix du taux de réponse globale plutôt que la survie globale ou la survie sans progression comme critère de jugement peut être considéré suffisamment sensible d'après les recommandations de l'EMA (Jonker-Exler, 2014; Mellstedt, 2013).

De plus, à l'échelon individuel un prescripteur n'aura l'opportunité de prescrire les médicaments biosimilaires qu'à un nombre limité de sa file active de patients. Les professionnels de santé disposent toutefois de l'ensemble des informations produites par l'EMA et disponibles en libre accès, des rapports de l'ANSM ainsi que des résultats d'études qu'ils ont conduites ou publiées par leurs pairs. Les laboratoires commercialisant des médicaments biosimilaires organisent fréquemment des colloques et des réunions d'information en faisant intervenir des leaders d'opinion, afin de transmettre aux professionnels de santé les informations les plus récentes à ce sujet. Les prescripteurs et pharmaciens ont également la possibilité de se voir communiquer à intervalles réguliers des lettres d'information décrivant les derniers articles parus sur le sujet, à l'image de la revue de presse « Focus Biosimilaires » diffusée avec le soutien institutionnel du laboratoire Hospira®. Par ailleurs, les sociétés savantes sont amenées à informer les prescripteurs et à émettre des recommandations relatives à l'utilisation des médicaments biosimilaires. À titre d'exemples, la Société de Néphrologie, la Société Francophone de Dialyse et la Société de Néphrologie pédiatrique ont émis des recommandations relatives à l'utilisation des médicaments biosimilaires de l'érythropoïétine (Bouchet et al., 2009), tandis que la Société Nationale Française de Gastroentérologie (SNFGE), le Groupe d'Étude Thérapeutique des Affections Inflammatoires du Tube Digestif (GETAID) et le Club de Réflexion des Cabinets et Groupes d'Hépatogastroentérologie (CREGG) ont publié en 2015 une note d'information sur les médicaments biosimilaires de l'infliximab (SNFGE, 2015). En rhumatologie, les derniers événements (Congrès français de rhumatologie, Journées nationales de rhumatologie) organisés par la SFR ont permis d'intégrer les médicaments biosimilaires parmi les différentes thématiques abordées, et les dernières recommandations formulées par l'EULAR incluent les médicaments biosimilaires (Smolen et al., 2017). Enfin, des forums régionaux adossés à des villes universitaires et organisés en 2016 par la société Médiation Conseil Santé permettront la rédaction d'un livre blanc sur les médicaments biosimilaires. Ces éléments sont propres à

conforter les médecins dans leur démarche de prescription de médicaments biosimilaires.

- *l'observabilité (ou la notoriété)* : « le niveau auquel les résultats d'une innovation sont observables par autrui ».

Là encore, par définition, les résultats de la recherche sur les médicaments biosimilaires bénéficient d'une moindre diffusion par rapport aux biomédicaments de référence, car il s'agit de réaliser des études entrant dans le cadre de procédures d'autorisation simplifiées. Il ne s'agit donc pas d'études novatrices comme souvent rencontrées lorsqu'il est fait mention d'innovation. Ces éléments n'incitent pas les médecins à participer à des essais cliniques évaluant les médicaments biosimilaires, car leur motivation est souvent soutenue par la perspective d'offrir un accès à leurs patients à des traitements non disponibles ou difficiles à financer, l'intérêt scientifique, les retombées possibles en termes de notoriété pour leur établissement et la perspective de publication dans des revues prestigieuses. Paradoxalement, les médecins ayant la plus grande expérience dans la conduite d'études sur les médicaments biosimilaires seront souvent ceux exerçant dans des pays ayant un accès restreint à ces molécules (Rompas et al., 2015).

**Il apparaît à l'évidence que les médicaments biosimilaires, ne pouvant être considérés comme des innovations au sens propre du terme, ne satisfont pas totalement à ces critères d'adhésion. De plus, il semble que ces déterminants sont également fortement corrélés au pays et à divers facteurs culturels, lorsque l'on observe notamment les problématiques d'accès aux soins.**

#### 4. Enjeux liés aux patients et aux associations de patients

Une revue de la littérature a permis d'identifier 3 enquêtes réalisées auprès de patients afin de réaliser un état des lieux de leurs connaissances et de leur opinion relative aux médicaments biosimilaires (Jacobs et al., 2016; Peyrin-Biroulet et al., 2017; Wilkins et al., 2014). Les principales caractéristiques et les résultats de ces enquêtes sont synthétisés dans le tableau présenté en annexe (cf. annexe RL2).

L'adhésion des patients à la démarche d'utilisation des médicaments biosimilaires est une condition essentielle de leur pénétration sur le marché. Les facteurs déterminant le souhait des patients d'utiliser un médicament ont été étudiés au travers de nombreuses études, mais celles-ci ne concernaient pas spécifiquement les médicaments biosimilaires. Il est ici proposé de partir du modèle des médicaments génériques et de lui trouver une application au concept de médicaments biosimilaires. Bien que les deux concepts ne soient pas superposables, ils sont proches sur le plan des incitations financières et des perceptions que peuvent en avoir les patients. Les principaux déterminants de l'intention d'utiliser les médicaments biosimilaires retenus sont, au-delà des seules caractéristiques socio-démographiques des patients (sexe, âge, revenus, niveau d'études), les suivants :

- les perceptions de la qualité, l'efficacité et la sécurité du médicament :  
« l'information du patient ».

Les 3 enquêtes présentées dans ce manuscrit ont mis en lumière le manque de connaissances et d'information encore important des patients au sujet des médicaments biologiques de manière générale, et plus particulièrement en ce qui concerne les médicaments biosimilaires. Le patient doit pouvoir disposer de toutes les informations nécessaires à la prise d'une décision éclairée, en concertation avec le médecin prescripteur. La qualité des sources d'information est d'une grande importance, et les patients accordent une confiance toute particulière aux professionnels de santé pour les informer. Au même titre, l'implication des associations de patients pour promouvoir des actions de communication et de formation demeure essentielle. Le Comité d'Étude et de Réflexion sur les

Biosimilaires En Rhumatologie (CERBER) et l'ANDAR, en collaboration avec de nombreuses associations de patients en rhumatologie, gastro-entérologie et dermatologie : l'Association France Spondyloarthrites (AFS), l'Association Française de Lutte Antirhumatisme (AFLAR), l'association pour les enfants atteints d'arthrite juvénile idiopathique Kourir, l'Association François Aupetit (AFA) et France psoriasis, ont créé un document d'information à destination des patients, intitulé : « bien comprendre les traitements biosimilaires ». Ce support explicatif est téléchargeable sur le site internet de l'ANDAR : <http://www.polyarthrite-andar.com/Bien-comprendre-les-Traitements-Biosimilaires>.

Cependant, malgré cette implication visible dans la diffusion d'informations, certaines associations de patients (AFA, AFLAR, AFS, ANDAR, France Psoriasis et Association Kourir) se sentent aujourd'hui peu entendues au sujet des médicaments biosimilaires. Ces associations déplorent aujourd'hui le manque d'engagement des institutions pour les impliquer dans la réflexion sur les médicaments biosimilaires, comme en témoignent les différentes lettres ouvertes qu'elles ont conjointement adressées à la Ministre de la santé en décembre 2015, en octobre puis en novembre 2016. Dans cette dernière lettre ouverte, les 6 associations de patients expriment leurs inquiétudes quant aux critères d'interchangeabilité et de substitution, et soulignent la nécessité d'information et de la prise d'une décision médicale partagée avec le patient.

*- l'information, le conseil et les intentions des professionnels de santé : « la confiance et le respect de la norme sociale ».*

L'adhésion du patient à la démarche de prescription des médicaments biosimilaires passe nécessairement par l'implication de tous les acteurs du système de soins pour contribuer à la promotion de la diffusion d'une information claire et objective. La confiance qu'accorde le patient aux professionnels de santé impliqués dans sa prise en charge est un critère important dans la décision qu'il va prendre. Mais il s'agit là de trouver un équilibre, car la discussion nécessaire avec le patient est chronophage, et la transmission d'informations trop complexes ou mal comprises peut s'avérer contre-productive. Dans notre enquête, nous avons pu montrer que les rhumatologues et les pharmaciens pouvaient être réticents à informer leurs patients

qu'ils étaient traités par médicament biosimilaire pour plusieurs motifs : le risque d'augmenter leurs craintes, de s'exposer à leur refus ou de détourner leur attention par rapport au message principal qu'ils souhaitaient faire passer et, dans une moindre mesure, la perte de temps.

La question du contenu de l'information transmise se pose également. Certaines stratégies de communication sur les médicaments biosimilaires semblent aujourd'hui inadaptées, car elles se basent volontairement sur l'analogie entre médicaments biosimilaires et génériques. Ainsi, le terme « biogénérique » a pu être retrouvé dans plusieurs documents et est encore aujourd'hui parfois employé pour désigner les médicaments biosimilaires. Certains courriers d'information à destination des patients ont également été formulés en faisant l'emploi du terme « générique ». De la même manière, une enquête sur les médicaments biosimilaires de l'insuline réalisée fin 2013 auprès de patients diabétiques faisait mention de « médicaments génériques moins onéreux, parfois appelés biosimilaires » ou d'une « alternative générique à l'insuline » (Wilkins et al., 2014). Les médicaments biosimilaires s'apparentent aux médicaments génériques sur le principe de la perte d'exclusivité des laboratoires pharmaceutiques, ouvrant le marché à la concurrence. En revanche, il s'agit là certainement de la seule analogie. En effet, ces deux catégories de médicaments sont bien distinctes, comme en attestent les éléments exposés dans le chapitre I de ce manuscrit. L'amalgame générique/biosimilaire est susceptible de créer de la confusion chez les patients. De plus, il est fort probable que cet argument n'arrive pas à convaincre les patients déjà opposés à l'utilisation des médicaments génériques, car nombreux sont ceux considérant qu'un moindre coût est associé à une moindre qualité.

Jacobs a identifié différents sujets qui pourraient être abordés avec les patients, de sorte que ces derniers puissent prendre une décision éclairée. Parmi ces sujets figurent notamment: l'utilisation des médicaments biologiques dans la pathologie concernée, la définition d'un médicament biosimilaire, les informations de base sur les exigences réglementaires conduisant à conclure qu'il n'y a pas de différence significative entre efficacité et sécurité du médicament biosimilaire et du biomédicament de référence, les modalités d'administration, l'accès au traitement, les

essais cliniques, et l'identité du laboratoire produisant le médicament (Jacobs et al., 2016).

*- la sévérité de la pathologie : « le bénéfice potentiel pour le patient en termes de prise en charge médicamenteuse et le risque perçu ».*

Le patient pourra évaluer le rapport bénéfice/risque d'un traitement par médicament biosimilaire à partir des informations qu'il aura à sa disposition et de sa propre situation. Cette situation sera différente en fonction de la spécialité médicale concernée et de la gravité de la pathologie dont souffre le patient. Par ailleurs, la problématique ne sera pas la même si le patient concerné par la prescription d'un médicament biosimilaire est déjà traité par un biomédicament de référence depuis quelques années, ou s'il s'agit d'une initiation de traitement. Si le patient est déjà traité par biomédicament et ne rencontre pas de difficultés, un changement pour passer à un médicament biosimilaire pourra être perçu comme une prise de risque inutile, le nouveau traitement n'apportant aucun bénéfice clinique supplémentaire.

*- les incitations financières : « le bénéfice potentiel pour le patient en termes d'accès aux soins, fonction du système de santé en place ».*

Le bénéfice économique ne sera pas appréhendé de la même manière par tous les patients. Ceux-ci seront certainement plus sensibles au coût des traitements dans les pays où le coût restant à leur charge est important et où l'accès aux soins est plus limité. Dans ce cas, ils pourront directement percevoir l'impact d'un traitement par médicament biosimilaire. Certains patients y verront également une occasion vertueuse de limiter les dépenses en santé car ils ont conscience du coût que leur pathologie fait encourir à la société. D'autres seront sensibles au fait que les économies réalisées avec les médicaments biosimilaires peuvent permettre d'améliorer l'accès aux soins ou de financer de nouvelles thérapies innovantes, dans une perspective sociétale. Mais les questions d'économie en santé peuvent au contraire être perçues négativement par les patients. Le coût moindre d'un médicament biosimilaire, pourtant justifié par des dépenses de recherche et développement plus limitées et par les mécanismes concurrentiels en jeu, peut faire l'objet de questionnements et de suspicion sur la qualité et sur l'origine des produits.

De manière légitime, les patients ne souhaitent pas voir passer les intérêts économiques avant leur propre santé. Il convient alors de leur expliquer ce qu'est un médicament biosimilaire en leur communiquant une information claire, objective et factuelle.

*- l'expérience antérieure : « les habitudes du patient, la confiance à une marque ».*

Les réticences à passer d'un biomédicament de référence à un médicament biosimilaire vont dépendre des habitudes des patients, de la confiance qu'ils accordent aux laboratoires pharmaceutiques ou à un produit en particulier, à une marque. Un patient traité par biomédicament de référence depuis une dizaine d'années et répondant bien au traitement aura certainement plus de difficultés à accepter un changement qu'un patient bénéficiant d'une instauration de traitement par médicament biologique.

Certains aspects pratiques et de confort ont une influence majeure sur les motivations d'un patient à être traité par l'un ou l'autre des biomédicaments disponibles. Dans l'étude de Wilkins réalisée auprès de patients diabétiques, il a été mis en évidence que le dispositif d'administration des biomédicaments est un critère majeur du choix d'être traité par une insuline de référence ou une insuline biosimilaire (Wilkins et al., 2014). Une autre étude a particulièrement exploré la problématique du choix des dispositifs d'administration, en ciblant les préférences des patients pour un dispositif d'auto-injection de l'etanercept. Dans cette étude, sur les 220 patients interrogés, près de trois-quarts (163 patients) ont indiqué préférer le dispositif d'auto-injection Benepali® au dispositif Myclis Enbrel® en raison de sa facilité d'utilisation et de l'absence de nécessité d'appuyer sur un bouton pour débiter l'injection (Thakur et al., 2016a, 2016b). Ces arguments peuvent être avancés pour inciter les patients à modifier leurs habitudes et à changer de traitement

**Les résultats des travaux réalisés auprès de patients sont fondamentaux, car ils permettent de dégager des pistes afin d'améliorer leur adhésion à la démarche d'utilisation des médicaments biosimilaires.**

## CHAPITRE II

### Les points clés

- Très peu d'informations ont été retrouvées sur les perceptions et attitudes des professionnels de santé vis-à-vis des médicaments biosimilaires en France, ce qui a motivé la construction et la diffusion en 2015 d'une enquête nationale auprès des rhumatologues et pharmaciens
- L'enquête a mis en évidence les besoins d'information et d'expérience encore importants des rhumatologues et pharmaciens français concernant les médicaments biosimilaires, compte tenu de la très récente mise sur le marché d'un médicament biosimilaire ayant des indications en rhumatologie
- L'enquête a offert la possibilité de recueillir l'avis des professionnels de santé sur les différents aspects susceptibles de soulever des interrogations: interchangeabilité, modalités de substitution, extrapolation des indications, économies potentielles
- Les principaux éléments considérés comme pouvant empêcher la prescription des médicaments biosimilaires étaient l'extrapolation de l'efficacité établie dans une indication thérapeutique à toutes les indications du biomédicament de référence, le manque de données sur la tolérance et la volonté du patient d'être traité par le biomédicament de référence
- La majorité des professionnels de santé étaient défavorables à la substitution par le pharmacien d'un médicament biologique de référence par un médicament biosimilaire
- 4 catégories d'enjeux liés à l'utilisation des médicaments biosimilaires ont été identifiées : les enjeux liés à l'industrie pharmaceutique, aux institutions, aux professionnels de santé et sociétés savantes, aux patients et associations de patients
- Tous les laboratoires pharmaceutiques ne se lancent pas dans la production de médicaments biosimilaires, car ils ne disposent souvent pas de l'ensemble des compétences nécessaires au développement, à la production et à la commercialisation de ces produits ; ces compétences ne peuvent parfois être réunies qu'au travers d'une collaboration entre plusieurs structures au travers de partenariats, de fusions ou d'acquisitions

- Si le rigoureux cadre réglementaire mis en place par l'EMA dès 2005 est un élément en faveur du développement de l'utilisation des médicaments biosimilaires, les **incertitudes relatives à la dénomination et la traçabilité des produits**, faisant écho aux **discussions propres à l'interchangeabilité et à la substitution** d'un biomédicament de référence par un médicament biosimilaire, constituent aujourd'hui des **freins majeurs** à l'adoption de ces médicaments
- Les **médicaments biosimilaires ne peuvent être considérés comme des innovations au sens propre du terme** ; ils ne satisfont pas totalement aux 5 critères motivant le choix de prescription d'une innovation : avantage relatif, compatibilité, complexité, capacité à être éprouvé et observabilité
- 5 **facteurs déterminant l'intention des patients d'utiliser les médicaments biosimilaires** ont été identifiés : il s'agit des perceptions de la qualité, de l'efficacité et de la sécurité du médicament ; de l'information, du conseil et des intentions des professionnels de santé ; de la sévérité de la pathologie ; des incitations financières et de l'expérience antérieure





## CHAPITRE III

### **Vers une évaluation de l'efficacité de la prise en charge des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et traités par biomédicaments de référence et biosimilaires**



# CHAPITRE III

## Vers une évaluation de l'efficacité de la prise en charge des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et traités par biomédicaments de référence et biosimilaires

---

### A. Quels dispositifs d'incitation à l'utilisation des médicaments biosimilaires en France?

#### 1. Recensement des besoins et des dispositifs d'incitation au niveau local *Résultats d'une enquête auprès des ARS-OMEDIT-DRSM*

Au regard de l'ensemble des enjeux exposés précédemment, il semble fondamental que chaque pays définisse sa politique en matière d'utilisation des médicaments biosimilaires. Des dispositifs d'incitation en cohérence avec cette politique peuvent être mis en place à différents niveaux, afin de toucher un maximum d'acteurs, qu'il s'agisse des prescripteurs, des pharmaciens ou des patients. Les actions pouvant différer d'une région à l'autre en France, il était nécessaire de réaliser un état des lieux des dispositifs de suivi et d'accompagnement à l'utilisation des médicaments biosimilaires déjà existants ou pouvant être proposés.

Dans ce contexte, une enquête a été réalisée conjointement par l'ARS Auvergne-Rhône-Alpes, les OMEDIT de Basse Normandie, d'Aquitaine et d'Alsace et la Direction de la Sécurité Sociale. Ce travail avait pour objectifs de recenser les dispositions de suivi de l'implantation des médicaments biosimilaires, de lister les dispositifs d'accompagnement mis en place dans chaque région en France, ainsi que d'identifier les besoins et actions à programmer tant à l'échelon territorial que national. Cette enquête, à destination des OMEDIT, des référents des ARS et des DRSM a été diffusée en mai-juin 2016. Les réponses de l'ensemble des territoires concernés ont été recueillies jusqu'au vendredi 08 juillet 2016 et la synthèse de ces données réalisée par l'OMEDIT d'Alsace.

Des besoins relatifs à l'accompagnement des professionnels de santé et des établissements ont été formulés, notamment en termes de communication, de partage

d'expérience et de développement d'indicateurs et d'outils de suivi de l'utilisation des médicaments biosimilaires. Afin d'améliorer la pertinence des dispositifs d'accompagnement mis en place, la plupart des acteurs souhaitaient disposer d'un argumentaire en faveur du recours aux médicaments biosimilaires. En effet, si quelques éléments promouvant l'utilisation des médicaments biosimilaires ont été cités (économies réalisables, libération des ressources, révision de la position de l'ANSM en mai 2016), les retours faisaient surtout état de multiples barrières. Les professionnels de santé faisaient part de difficultés relatives à la gestion des stocks et à la traçabilité, de l'absence d'un message fort de la part des autorités de santé, du manque d'informations, du manque de données issues d'essais cliniques, de craintes relatives à l'extrapolation des indications et liées au refus des patients, autant d'enjeux identifiés dans le chapitre II. Un besoin de nouvelles données sur l'efficacité, la sécurité et l'interchangeabilité, ainsi que d'un engagement important des autorités de tutelle et des sociétés savantes a été exprimé.

Au-delà de ces besoins, cette enquête a permis d'illustrer la grande diversité et la complémentarité des dispositifs d'accompagnement à l'utilisation des médicaments biosimilaires déjà mis en place par les acteurs de terrain. Ceux-ci peuvent prendre la forme d'actions de formation et d'information à l'occasion de conférences régionales ou de réunions de l'OMEDIT, de rencontres avec les professionnels de santé, d'enquêtes d'opinion, d'estimations des économies réalisables, de réflexions sur les problématiques d'achats, ou encore de documents à destination des pharmaciens d'officine. Ces travaux sont pour certains partagés entre les régions. Des actions sont également envisagées dans le cadre de la contractualisation avec les établissements de santé, notamment au travers du Contrat de Bon Usage des Médicaments et des Produits et Prestations (CBUMPP), et au moment d'échanges relatifs au plan d'Objectif National des Dépenses d'Assurance Maladie (ONDAM). Il a été remonté que les actions de communication sur les médicaments biosimilaires, organisées avec la collaboration de leaders d'opinion, ont permis d'effacer une partie des craintes exprimées par les professionnels de santé.

## 2. *Quels dispositifs d'incitation existants et souhaités en France ?*

Afin de créer un environnement favorable à la prescription et la délivrance des médicaments biosimilaires, trois catégories de dispositifs d'incitation ont été identifiées. Il peut s'agir d'incitations d'ordre réglementaire, financier, ou encore d'incitations par le gain de connaissances et/ou d'expérience.

### **a. Incitations d'ordre réglementaire**

Les incitations réglementaires peuvent prendre de multiples formes pour faciliter l'accès et la pénétration sur le marché des médicaments biosimilaires. La table ronde réunie lors des Ateliers de Giens en 2014 a émis certaines recommandations pour que le développement du marché des biosimilaires soit une réussite. L'une de ses propositions comprenait la mise en place d'une procédure accélérée par la Commission de la Transparence, permettant des négociations de prix plus rapides avec le Comité Économique des Produits de Santé (CEPS). Cette procédure simplifiée d'accès au remboursement permettrait de raccourcir le délai de mise sur le marché des médicaments biosimilaires (Girault et al., 2015). Au-delà de la liste des médicaments biologiques similaires dont la publication est à la charge de l'ANSM, la table ronde proposait également la mise à disposition d'une liste exhaustive des biomédicaments, forte du constat de la méconnaissance actuelle de la notion même de médicament biologique et de ses spécificités (Girault et al., 2015). Des incitations par la contractualisation sont déjà mises en place, la prescription des médicaments biosimilaires étant intégrée aux CBUMPP et bientôt aux Contrats d'Amélioration de la Qualité et de l'Efficienc e des Soins (CAQES). Ces derniers entreront en vigueur en 2018 et concerneront l'ensemble des établissements sanitaires (MCO, hospitalisation à domicile (HAD), dialyse, soins de suite et de réadaptation (SSR) et établissements de santé mentale). Ils résultent de la fusion de contrats existants tels que le CBUMPP et les Contrats d'Amélioration de la Qualité et de l'Organisation des Soins (CAQOS). Ces CAQES seront constitués d'un volet obligatoire relatif au bon usage des médicaments, des produits et des prestations, et de possibles volets additionnels relatifs aux transports, à la pertinence et à l'amélioration des pratiques (Décret n°2017-584 du 20 avril 2017 fixant les modalités d'application du contrat d'amélioration de la qualité et de l'efficience des soins). Au sein du volet obligatoire

figure en article 10-3 la thématique de la promotion de la prescription des produits du répertoire des génériques ou biosimilaires, s'accompagnant d'une liste d'indicateurs fixés au niveau national (cf. Figure 8 ci-après). Ces indicateurs portent sur les prescriptions et sur la part d'achat de médicaments biosimilaires au sein de l'hôpital, ainsi que sur les prescriptions hospitalières exécutées en ville (PHEV). Les classes de médicaments biosimilaires concernées sont les EPO, les G-CSF, l'insuline glargine et les anti-TNF. À ce titre, les ARS, les OMEDIT et l'Assurance maladie ont un rôle certain à jouer en tant qu'acteurs de terrain (Arrêté du 27 avril 2017 relatif au contrat type d'amélioration de la qualité et de l'efficacité des soins).

<b>Art. 10-3: Engagements relatifs aux prescriptions de médicaments dans le répertoire générique et biosimilaires</b>	
<b>Obligations</b>	<b>Indicateurs</b>
<b>Promouvoir la prescription de médicaments dans le répertoire générique</b>	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
<b>Promouvoir la prescription de médicaments biosimilaires dans les classes autant que possible</b>	- 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
<b>Part d'achat de génériques et bio similaires</b>	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 8 :** Extrait de l'Annexe 1 du contrat type fixant la liste des indicateurs pour le volet obligatoire produits de santé – indicateurs relatifs à l'article 10-3 fixés au niveau national (Arrêté du 27 avril 2017 relatif au contrat type d'amélioration de la qualité et de l'efficacité des soins)

Compte tenu de l'importance des enjeux économiques liés à l'utilisation des médicaments biosimilaires, il est fort probable que les autorités françaises tendent

également vers une clarification du cadre législatif actuel et à une incitation plus marquée à promouvoir leur utilisation, en s'appuyant également sur la compétence locale des ARS et OMEDIT.

#### **b. Incitations d'ordre financier**

Contrairement à ce que l'on pourrait penser, la différence de prix entre médicaments biosimilaires et biomédicaments de référence ne constitue pas un facteur déterminant de la pénétration sur le marché des médicaments biosimilaires. Des dispositifs d'incitation centrés sur le prix des biomédicaments ne sont donc pas les plus urgents à mettre en place. En effet, les baisses de prix décidées par le laboratoire commercialisant le biomédicament de référence, ainsi que les baisses imposées par les pouvoirs publics, ont tendance à amenuiser la différence de prix entre les produits. Plusieurs études ont montré cette absence d'impact du prix des biomédicaments sur l'utilisation des médicaments biosimilaires (Bocquet, 2015; Rémuzat et al., 2017; Rovira et al., 2011). Ces études ont toutefois pour limite de ne pas tenir compte des remises supplémentaires accordées par les laboratoires aux établissements de santé lors des appels d'offre individuels ou groupés. De telles remises peuvent jouer un rôle important sur les stratégies de référencement, d'autant que les hôpitaux peuvent bénéficier d'un reversement d'une partie des économies réalisées dans le cadre du dispositif de l'Écart Médicament Indemnisable (EMI). En effet, lorsque les établissements parviennent à négocier un prix plus avantageux que le tarif de responsabilité d'un produit, l'économie réalisée, c'est-à-dire la différence entre le montant remboursé et le montant négocié, bénéficie pour moitié à l'Assurance maladie et est reversée pour l'autre moitié à l'établissement. Il a été estimé que le mécanisme des appels d'offre et l'incitation par l'EMI ont généré au moins 65 millions d'EUR d'économies sur l'infliximab selon une étude menée par l'économiste Claude Le Pen pour MSD France. Cette économie globale se décompose en une économie de 27 millions d'EUR liée à un « effet tarif » à laquelle s'ajoute une économie de 38 millions d'EUR liée à un « effet remise ». L'« effet tarif » correspond à la diminution du tarif de responsabilité du biomédicament de référence en prévision de l'arrivée des médicaments biosimilaires. Dans le cas de l'infliximab, le tarif de responsabilité du Remicade a été abaissé de 10% par le CEPS en accord avec le laboratoire, 3 mois avant l'arrivée des biosimilaires. L'« effet remise » correspond

quant à lui à l'économie liée aux prix remisés proposés par les laboratoires au moment des appels d'offre. Au-delà de cet « effet remise », des remises additionnelles peuvent être obtenues en fin de marché, mais le montant des économies réalisées grâce à cet autre type de remises est très difficilement mesurable. L'OMEDIT de Normandie a créé et met à disposition sur son site internet un outil intitulé « tableau de suivi des médicaments biosimilaires » et permettant aux établissements de calculer les économies qu'ils peuvent réaliser en renseignant leurs prix d'achat unitaires. Comme discuté dans le Chapitre II, un réfléchage vertueux des économies réalisées par une structure au sein d'un pôle ou d'un service à l'origine de la prescription de médicaments biosimilaires a été envisagé par certains, et pourrait constituer une motivation supplémentaire pour les prescripteurs. D'autres incitations financières existent par ailleurs, la fixation d'objectifs ou de quotas de prescription pouvant aboutir à des pénalités ou au contraire permettre aux prescripteurs de percevoir une rémunération complémentaire (Swartenbroekx et al., 2014). En France, c'est une approche incitative qui est choisie puisque les médecins traitants peuvent bénéficier de la Rémunération sur Objectifs de Santé Publique (ROSP) s'ils atteignent des objectifs cibles en matière de prise en charge ou de prévention. Ce dispositif intègre depuis peu des objectifs de prescription de médicaments biosimilaires et vous est présenté en détail ci-après. Une disposition semblable et applicable aux PHEV a également été proposée (Girault et al., 2015). Un contrat de type ROSP hospitalière collective engageant établissements, ARS et Assurance maladie est en cours d'élaboration dans certaines villes telles que Nantes, Angers, Tours, Orléans ou encore Grenoble.

### **c. Incitations par le gain de connaissances et/ou d'expérience**

Les enquêtes réalisées auprès des rhumatologues et des pharmaciens ont mis en exergue les enjeux relatifs à la transmission d'une information factuelle et objective sur les médicaments biosimilaires. Cette communication doit être adaptée aux publics concernés (médecins, pharmaciens, soignants, patients, voire directions d'établissements) et partagée avec les sociétés savantes et les associations de patients. Tous les acteurs du système de soins doivent contribuer à l'élaboration et au partage de cette information, en premier lieu les institutions. Ainsi, l'ANSM a déjà produit des documents faisant un état des lieux sur les médicaments biosimilaires (ANSM,

2013; ANSM, 2016). En cancérologie par exemple, l'European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) a émis des recommandations sur l'utilisation des facteurs de croissance granulocytaires (G-CSF ou Granulocyte Colony Stimulating Factors) incluant les médicaments biosimilaires du filgrastim (Aapro et al., 2011; Moorkens et al., 2016). Des recommandations d'ordre économique, à l'instar de celles émises par la HAS, peuvent également sensibiliser les prescripteurs. C'est dans ce cadre qu'un groupe de travail sur l'évaluation médico-économique des traitements de fond biologiques dans la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde a été formé par la HAS, en réponse à une demande de la Direction de la Sécurité Sociale (DSS) et du CEPS. Ce groupe a pour objectif d'évaluer l'efficacité de la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde par les biomédicaments en s'appuyant sur une étude médico-économique de type coût-utilité. Il est prévu que les médicaments biosimilaires soient intégrés à cette étude. Cette évaluation permettra d'orienter les choix thérapeutiques sur des critères à la fois cliniques et économiques, et pourra dégager des pistes d'amélioration des pratiques, dans un contexte d'optimisation budgétaire. Les médicaments biosimilaires de l'infliximab apparaissent également dans des recommandations formulées par le National Institute for Health and Care Excellence (NICE) au Royaume-Uni (Moorkens et al., 2016). De surcroît, les recommandations d'utilisation des médicaments biosimilaires émanant de sociétés savantes peuvent avoir un impact important sur les pratiques de prescription, à l'image des recommandations formulées en 2016 par l'EULAR (Smolen et al., 2017). Une organisation doit également être mise en place afin de permettre aux pharmaciens de prendre connaissance de l'historique de traitement des patients et d'assurer aisément la traçabilité de la délivrance des biomédicaments. Le dossier pharmaceutique pourrait constituer un outil efficace, la durée d'accessibilité et de conservation des données relatives aux médicaments biologiques étant de 3 ans (Girault et al., 2015; Décret no 2015-208 du 24 février 2015 portant sur les durées d'accessibilité et de conservation dans le dossier pharmaceutique des données relatives à la dispensation des vaccins et des médicaments biologiques). L'inscription systématique des patients dans un registre prospectif permettrait par ailleurs d'assurer un suivi de pharmacovigilance. Enfin, des éléments de communication didactiques doivent être transmis aux patients. La HAS travaille actuellement avec les associations de patients à la

production d'un nouveau document d'information à destination des patients. En complément des documents existants et en cours d'élaboration, il pourrait également s'avérer intéressant d'intégrer les médicaments biosimilaires parmi les différents sujets abordés avec les patients participant à des programmes d'éducation thérapeutique.

### *3. Quelques exemples de dispositifs d'incitation à l'utilisation des médicaments biosimilaires en France*

#### **a. Une incitation par la contractualisation : les objectifs fixés aux établissements sanitaires par le Contrat de Bon Usage des Médicaments et des Produits et Prestations**

En Alsace, l'évaluation des CBUMPP pour l'année 2016 a intégré dans ses critères de notation un indicateur relatif à l'utilisation des médicaments biosimilaires, l'indicateur global 3.5.2.1 intitulé « Suivi des consommations en médicaments biosimilaires ». Celui-ci était scindé en deux indicateurs :

##### - L'indicateur 3.5.2.1 : Consommations intra-hospitalières

Les molécules intégrées dans cette analyse étaient l'infliximab (spécialités Inflectra®, Remsima® et Remicade®) et l'etanercept (spécialités Benepali® et Enbrel®) consommées au sein des établissements. Les données étaient issues du PMSI.

##### - L'indicateur 3.5.2.2 : Prescriptions hospitalières exécutées en ville

Les molécules intégrées dans cette analyse étaient les EPO (spécialités Binocrit®, Retacrit®, Eprex®, Eporatio® et Neorecormon®), les G-CSF (spécialités Accofil®, Nivestim®, Ratiograstim®, Tevagrastim®, Zarzio®, Neupogen®, Granocyte®), l'etanercept (spécialités Benepali® et Enbrel®), la somatropine (spécialités Omnitrope® et Genotonorm®), la follitropine alfa (spécialités Ovaleap®, Bemfola® et GONAL-f®) et l'insuline glargine (spécialités Abasaglar® et Lantus®) délivrés en ville à partir d'une prescription émanant de l'hôpital. Les données ont été fournies par la DRSM d'Alsace Moselle.

L'OMEDIT d'Alsace a produit puis communiqué à chaque établissement MCO de la région deux fiches synthétiques, correspondant chacune à l'un des indicateurs précités. Les fiches reprenaient la consommation en médicaments biosimilaires et en médicaments biologiques de référence à la mi-année et pour l'année 2016 complète, ainsi que les taux d'utilisation de médicaments biosimilaires en Alsace, Lorraine, Champagne-Ardenne et en région Grand Est. Un exemple anonymisé de ces fiches est présenté ci-après (cf. Figures 9 et 10).

Les établissements concernés par la prescription de médicaments biologiques comprenant une alternative biosimilaire étaient invités à retourner à l'OMEDIT d'Alsace ces fiches complétées avec leurs commentaires sur le choix de référencer un produit plutôt qu'un autre et sur les dispositifs d'incitation mis en place au niveau institutionnel.

Certains établissements hospitaliers adhèrent à des centrales ou groupements d'achat de médicaments et dispositifs médicaux nationaux tels que le réseau coopératif d'achats groupés UniHA, la Centrale d'Achat de l'Hospitalisation Privée et Publique (CAHPP) ou encore Unicancer Achats. Certains groupements, à l'image du Groupement d'Achat Régional des Produits Pharmaceutiques (GARPP) en Alsace, peuvent également assurer la gestion des achats de produits pharmaceutiques à l'échelon régional. Ainsi, la décision prise par le groupement ou la centrale d'achat auxquels adhèrent les établissements de santé au moment de la passation des marchés est déterminante, car elle a un impact certain sur l'utilisation des médicaments biosimilaires en milieu hospitalier et même en ville. En Alsace par exemple, le GARPP a choisi de référencer le médicament biosimilaire de l'infliximab au second semestre 2016 alors que certains établissements l'utilisaient déjà dès le second trimestre 2015, ce qui a très fortement retardé la progression de la part d'utilisation des biosimilaires sur le territoire. Par ailleurs, les groupements ou les établissements peuvent être amenés à retenir le biomédicament de référence parce qu'ils auront jugé plus avantageux de le référencer, en fonction de différents critères de choix et de pondération tels que le prix du produit, les prestations associées, le délai de livraison, la facilité ou la sécurité d'approvisionnement. Cela a été le cas pour l'insuline glargine, le GARPP ayant retenu au marché 2016 la spécialité Lantus®. Un établissement hospitalier a précisé que le prix lui ayant été proposé pour cette

spécialité était inférieur à celui du médicament biosimilaire. Ceci peut constituer un frein, car les médecins auront tendance à prescrire à leurs patients à la sortie la spécialité qu'ils auront reçue au sein de l'établissement, les laboratoires pharmaceutiques s'assurant de conserver une part de marché non négligeable en ville. En effet, il a été mentionné que les prescripteurs n'avaient pas toujours connaissance de l'existence d'un médicament biosimilaire des spécialités qu'ils prescrivent, et que les prescriptions de sortie pouvaient être générées informatiquement à partir des prescriptions hospitalières. C'est donc le médicament prescrit à l'hôpital qui sera poursuivi en ville, alors que la politique de fixation des prix n'est absolument pas comparable. Concernant l'insuline glargine, si le prix proposé du biomédicament de référence (Lantus®) est inférieur à celui du médicament biosimilaire (Abasaglar®) à l'hôpital, la situation s'inverse en ville. À titre d'information, le prix de la spécialité Lantus® en pharmacie d'officine s'élevait en janvier 2016 à 53,34 EUR TTC, contre 44,54 EUR TTC pour la spécialité Abasaglar® (prix pour une boîte de 5 cartouches en verre de 3mL d'insuline glargine, dosées à 100U/mL). Pour sensibiliser les médecins à cette problématique, un établissement a indiqué diffuser une liste actualisée des médicaments biosimilaires disponibles en ville et de leur prix. D'autres établissements ont indiqué qu'ils échangeaient sur l'impact de la prescription des médicaments biosimilaires sur les PHEV et qu'ils incitaient à leur prescription en sortie d'hospitalisation.

Les établissements ont été nombreux à indiquer qu'ils communiquent sur les médicaments biosimilaires au sein des services, dans le cadre de la COMEDIMS ou de la CME. Au-delà de l'information transmise aux praticiens, les établissements bénéficient également de l'accompagnement des laboratoires pharmaceutiques pour la formation de leurs équipes médicales et soignantes. Un établissement a également précisé qu'il avait mis en place une charte d'utilisation du livret thérapeutique pour prioriser les médicaments génériques et biosimilaires. Les équipes pharmaceutiques sont fortement mobilisées pour échanger avec les prescripteurs sur leur positionnement quant à l'interchangeabilité. Enfin, des plaquettes d'information à destination des prescripteurs et des patients sont proposées, et certaines équipes médicales consacrent un temps particulier à l'information du patient, afin d'instaurer un climat de transparence et de confiance et pour, dans certains cas, proposer un passage du biomédicament de référence au médicament biosimilaire.

## INDICATEURS BIOSIMILAIRES

### FINESS - Nom Établissement

*Ci-dessous sont indiquées les consommations en médicaments biosimilaires rattachées à votre établissement. Il s'agit de taux d'utilisation des médicaments biosimilaires rapportés à la consommation des médicaments biologiques de référence, ou à la consommation de molécules d'une même classe thérapeutique*

*Merci de commenter ces résultats, si vous disposez d'éléments explicatifs (sur le choix de référencer un produit plutôt qu'un autre au sein de votre établissement, sur les dispositifs d'incitation à l'utilisation des médicaments biosimilaires mis en place)*

#### 3.5.2 Suivi des consommations en médicaments biosimilaires

##### 3.5.2.1 Consommations au sein de votre établissement

	Anti-TNF $\alpha$	
	Infliximab	Etanercept
<b>Premier semestre 2016</b>		
Nombre de boîtes biosimilaires	344	0
Nombre total de boîtes (biosimilaires + biomédicaments de référence)	5250	4
Taux d'utilisation biosimilaires	6,6%	0,0%
<b>Année 2016 complète</b>		
Nombre de boîtes biosimilaires	889	0
Nombre total de boîtes (biosimilaires + biomédicaments de référence)	10671	11
Taux d'utilisation biosimilaires	8,3%	0,0%
Moyenne Alsace	9,2%	0,0%
Moyenne Champagne-Ardenne	19,0%	0,0%
Moyenne Lorraine	15,3%	0,0%
Moyenne Grand-Est	14,0%	0,0%

Vos commentaires :

**Figure 9 :** Exemple de fiche indicateur 3.5.2.1 du Contrat de Bon Usage : consommations intra-hospitalières

## INDICATEURS BIOSIMILAIRES

### FINES - Nom Établissement

*Ci-dessous sont indiquées les consommations en médicaments biosimilaires rattachées à votre établissement. Il s'agit de taux d'utilisation des médicaments biosimilaires rapportés à la consommation des médicaments biologiques de référence, ou à la consommation de molécules d'une même classe thérapeutique. Merci de commenter ces résultats, si vous disposez d'éléments explicatifs (sur le choix de référencer un produit plutôt qu'un autre au sein de votre établissement, sur les dispositifs d'incitation à l'utilisation des médicaments biosimilaires mis en place)*

### 3.5.2 Suivi des consommations en médicaments biosimilaires

#### 3.5.2.2 Prescriptions hospitalières exécutées en ville

	Erythropoïétines		Facteur de croissance leucocytaire	Anti-TNFα	Hormones		
	EPO biosimilaires / (EPO biosimilaires + biomédicament de référence)	EPO biosimilaires / classe EPO			G-CSF	Etanercept	Somatropine
Premier semestre 2016							
Nombre de boîtes biosimilaires	27	27	1033	0	0	0	0
Nombre total de boîtes (biosimilaires + biomédicaments de référence)	150	171	1895	1	0	0	5
Taux d'utilisation	18,0%	15,8%	54,5%	0,0%	NC	NC	0,0%
Année 2016 complète							
Nombre de boîtes biosimilaires	73	73	2634	0	0	0	0
Nombre total de boîtes (biosimilaires + biomédicaments de référence)	265	305	4260	1	0	0	13
Taux d'utilisation	27,5%	23,9%	61,8%	0,0%	NC	NC	0,0%
Moyenne Alsace	72,8%	60,3%	39,8%	<0,01%	26,9%	24,7%	2,7%
Moyenne Champagne-Ardenne	68,7%	44,1%	33,9%	<0,01%	19,9%	2,4%	1,6%
Moyenne Lorraine	65,5%	54,4%	36,6%	<0,01%	7,0%	22,1%	1,0%
Moyenne Grand-Est	68,6%	54,6%	37,6%	<0,01%	17,2%	22,2%	1,9%

Vos commentaires :

**Figure 10 :** Exemple de fiche indicateur 3.5.2.2 du Contrat de Bon Usage : Prescriptions hospitalières exécutées en ville

## **b. Une incitation financière : la Rémunération sur objectifs de santé publique des médecins en ville**

Dans le cadre du dispositif de la ROSP, les médecins traitants ont la possibilité de bénéficier d'une rémunération complémentaire au paiement à l'acte, sur la base de l'évaluation de 29 indicateurs. Le montant de la ROSP est évalué en fonction d'un nombre de points, porté à 940 par la convention 2016, la valeur du point étant de 7 EUR.

Les indicateurs mesurés sont classés en trois grandes catégories :

- les indicateurs de suivi des pathologies chroniques : 8 indicateurs, catégorie évaluée à 220 points,
- les indicateurs de prévention : 12 indicateurs, catégorie évaluée à 390 points,
- les indicateurs d'efficience : 9 indicateurs, catégorie évaluée à 330 points.

Parmi les indicateurs d'efficience figurent notamment des indicateurs de prescription dans le répertoire des génériques et un nouvel indicateur de prescription de médicaments biosimilaires de l'insuline glargine (Cf. Figure 11).

**Efficience**

 Nouveaux indicateurs
  Indicateurs modifiés
  Indicateurs 2011 non modifiés

Sous-thème	Indicateur	Objectif cible	Nombre de points
PRESCRIPTION DANS LE RÉPERTOIRE	 Part des boîtes de statines prescrites dans le répertoire des génériques	≥ 97 %	50
	 Part des boîtes d'antihypertenseurs prescrites dans le répertoire des génériques	≥ 92 %	45
	 Part des boîtes de traitement de l'incontinence urinaire prescrites dans le répertoire des génériques	≥ 94 %	30
	 Part des boîtes de traitement de l'asthme prescrites dans le répertoire des génériques	≥ 86 %	30
	 Indice global de prescription dans le reste du répertoire	À déterminer	10
PRESCRIPTION DE BIOSIMILAIRES	 Prescriptions de biosimilaires (en nombre de boîtes) parmi les prescriptions d'insuline glargine	≥ 20 %	30
EFFICIENCE DES PRESCRIPTIONS	 Part des patients MT traités par aspirine à faible dosage parmi l'ensemble des patients MT traités par anti-agrégants plaquettaires	≥ 94 %	45
	 Part des patients MT diabétiques traités par metformine	≥ 93 %	45
	 Part des patients MT ayant eu un dosage d'hormones thyroïdiennes dans l'année qui ont eu un dosage isolé de TSH	≥ 99 %	45
<b>TOTAL</b>			<b>330</b>

**Figure 11 :** Indicateurs d'efficience du dispositif de rémunération sur objectifs de santé publique (Ameli.fr)

Les médecins traitants peuvent obtenir jusqu'à 30 points s'ils satisfont en totalité à l'objectif de prescription d'un minimum de 20% de boîtes de médicaments biosimilaires parmi leurs prescriptions d'insuline glargine.

L'efficacité d'un tel type de dispositif d'incitation n'est toutefois pas vérifiable dans l'immédiat, la mise à disposition d'un médicament biosimilaire de l'insuline glargine et l'intégration de ce nouvel indicateur au dispositif de la ROSP étant très récents. De plus, dans la mesure où n'est commercialisé à ce jour qu'un seul médicament biosimilaire de l'insuline glargine, la spécialité Abasaglar®, certains pourraient considérer que ce type d'incitation constitue pour le moment une pratique anticoncurrentielle.

**c. Une incitation par l'amélioration des connaissances : la formation des professionnels de santé dans le cadre du Développement Professionnel continu (DPC)**

Il est ressorti des enquêtes réalisées auprès des rhumatologues et pharmaciens que l'une des principales barrières à l'utilisation des médicaments biosimilaires était le manque de connaissances et d'informations. Ces résultats ont servi de socle pour la conception du programme d'une journée de formation sur les médicaments biosimilaires en région Grand Est. Cette journée a été organisée conjointement par l'ARS Grand Est, l'Assurance maladie, les OMEDIT d'Alsace, de Champagne-Ardenne et de Lorraine et avec le concours de la cellule des congrès de l'Université de Strasbourg. Cette journée, permettant la validation du Développement Professionnel Continu (DPC) des participants, s'est tenue le 9 décembre 2016 au Palais de la Musique et des Congrès à Strasbourg. Elle a permis de réunir près de 150 participants : médecins de diverses spécialités, pharmaciens et professionnels de l'industrie pharmaceutique, qu'ils commercialisent des médicaments biosimilaires ou des biomédicaments de référence (Cf. figures 12 et 13).



 ARS Grand Est @ars\_grand\_est - 9 déc.  
150 participants à la journée régionale de formation sur les médicaments biosimilaires à #Strasbourg

**Figure 12 : Journée régionale de formation sur les médicaments biosimilaires**

La matinée était dédiée à l'actualisation des connaissances sur les médicaments biosimilaires. Les sujets suivants ont été abordés :

- **Qu'est-ce qu'un médicament biosimilaire ?**
  - Biosimilaires : quelles différences avec les médicaments génériques ?
  - Biosimilaires, du concept à l'autorisation de mise sur le marché : l'expérience européenne
  - Qualité, efficacité et sécurité des médicaments biosimilaires
  - Biosimilaires et principe d'extrapolation des indications
- **Le point de vue du Juriste**
  - Prescription en dénomination commune internationale et traçabilité
  - Concept d'interchangeabilité - Concept de substitution
- **Enjeux économiques et de santé publique**
  - Apport de la concurrence
- **Actualités et perspectives : essais en cours et biosimilaires à venir**

L'après-midi était composée d'une séquence introductive comprenant la restitution des résultats de l'enquête réalisée auprès des rhumatologues et pharmaciens et d'un test de connaissances auquel les participants avaient répondu dans le cadre de la validation du DPC. Ensuite, les participants ont eu la possibilité de participer à deux ateliers parmi une liste d'ateliers proposés :

- **Perceptions et attitudes des professionnels de santé vis-à-vis des médicaments biosimilaires : retours sur le pré-test et sur une enquête nationale**
- **Ateliers**
  - Les médicaments biosimilaires en rhumatologie
  - Les médicaments biosimilaires en gastro-entérologie
  - Les médicaments biosimilaires en néphrologie
  - Les médicaments biosimilaires en diabétologie
  - Les médicaments biosimilaires et la relation soignant-patient
  - Les médicaments biosimilaires en pharmacie hospitalière
  - Les médicaments biosimilaires en médecine de ville
  - Les médicaments biosimilaires en pharmacie d'officine
  - Les médicaments biosimilaires et les économies en santé

# Les médicaments biosimilaires :

# Journée régionale de formation

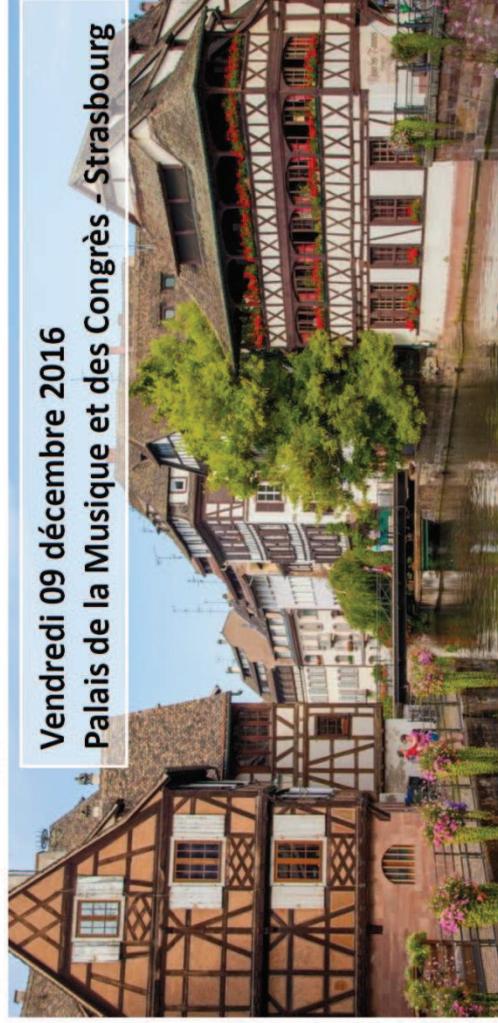
« ... à vos marques, prêts, prescrivez! »



**Responsable scientifique :**

Pr Jean Sibilia

avec le partenariat de :



**Vendredi 09 décembre 2016**

**Palais de la Musique et des Congrès - Strasbourg**



**Responsable organisation :**

Dr Marie-Christine Rybarczyk-Vigouret

Figure 13 : Affiche diffusée à l'occasion de la journée régionale de formation sur les médicaments biosimilaires

#### 4. Quels dispositifs d'incitation à l'utilisation des médicaments biosimilaires à l'étranger ?

La politique d'utilisation des médicaments biosimilaires n'est pas la même d'un pays à l'autre. Un travail réalisé par Moorkens et al. avait pour objet la réalisation d'une cartographie des différentes politiques et des dispositifs d'incitation à l'utilisation des médicaments biosimilaires actuellement en place dans les pays européens. Ce travail, auquel nous avons participé en qualité de correspondants pour la France, a permis de montrer que les médicaments biosimilaires, malgré leur autorisation au niveau européen, ne sont pas toujours disponibles à l'échelon national. En avril 2017, la spécialité biosimilaire Flixabi® très récemment autorisée n'était disponible que dans 5 pays sur 21 pays européens étudiés : France, Allemagne, Pays-Bas, Espagne et République tchèque. La disponibilité des produits à l'hôpital ou en ville n'est pas identique non plus d'un pays à l'autre. En France par exemple, l'infliximab est un produit uniquement réservé à l'usage hospitalier, tandis qu'en Allemagne, en Autriche et en Bulgarie par exemple, celui-ci est également disponible en ville. Les mécanismes de fixation des prix et de remboursement des médicaments peuvent également différer. Tous ces facteurs sont susceptibles d'impacter la pénétration sur le marché des médicaments biosimilaires. Au-delà de ces différences, l'enquête a mis en lumière qu'un faible nombre de pays dispose actuellement d'une réelle politique incitant les médecins à prescrire des médicaments biosimilaires. Au Portugal ou aux Pays-Bas par exemple, des mesures visant à améliorer les connaissances des prescripteurs sont mises en place. Des conférences scientifiques sont organisées spécifiquement par les autorités de santé pour informer les médecins (Moorkens et al., *en cours de soumission*).

Dans certains pays comme en Norvège ou en Allemagne, ces politiques incitatives semblent porter tout particulièrement leurs fruits, car le taux d'utilisation des médicaments biosimilaires est important. En Norvège, des appels d'offre annuels sont gérés au niveau national par une centrale d'approvisionnement en médicaments (« Legemiddelnkjøpsamarbeid » ou LIS), laquelle permet à l'ensemble des hôpitaux d'obtenir des rabais très intéressants sur les médicaments biosimilaires. Le LIS publie des recommandations d'utilisation des médicaments sujets aux appels d'offre, et recommande de prescrire le produit le moins onéreux, sauf s'il existe une

raison médicale d'en utiliser un autre. Par ailleurs, le gouvernement a financé l'étude clinique NOR-SWITCH, apportant des éléments rassurants sur la possibilité de passer les patients déjà traités par biomédicament de référence au médicament biosimilaire. Sur le marché Allemand, le recours aux médicaments biosimilaires est fortement encouragé. Des quotas de prescription ont été fixés dans les différents Länders. Mais ces quotas de prescription seuls ne suffisent pas à convaincre les médecins de prescrire les médicaments biosimilaires. En effet, il a été observé que le taux de pénétration des médicaments biosimilaires est encore plus important dans les régions où la communication sur les médicaments biosimilaires est particulièrement efficace, et où des accords d'intéressement entre mutuelles et associations régionales de médecins conventionnés (ou Kassenärztliche Vereinigung (KV)) sont proposés (exemple : accord entre KV de la région de Westphalie-Lippe et mutuelle Barmer GEK – en novembre 2017, la part de marché du médicament biosimilaire de l'etanercept était de 51,9% dans cette région).

**Il existe trois catégories de dispositifs d'incitation à l'utilisation des médicaments biosimilaires en France. Il s'agit de d'incitations d'ordre réglementaire, financier, ou par le gain de connaissances et d'expérience. La politique d'utilisation des médicaments biosimilaires diffère d'un pays à l'autre. Il est possible de s'inspirer des dispositifs d'incitation mis en place dans les pays présentant la plus forte pénétration sur le marché des médicaments biosimilaires. Les incitations financières semblent avoir un impact plus important.**

## **B. Suivi de l'utilisation des médicaments biosimilaires ayant une indication en rhumatologie – données en vie réelle**

Dans le cadre de l'enquête précitée, les structures OMEDIT et DRSM des différentes régions ont fait état des dispositifs de suivi de l'utilisation des médicaments biosimilaires dont elles disposaient. Des indicateurs précis ont été mis en place dans quelques régions pour connaître la part des patients naïfs de traitement pour lesquels un traitement par biosimilaire a été instauré, la proportion de médicaments biosimilaires utilisés par rapport au médicament biologique de référence, ainsi que le pourcentage d'établissements ayant référencé un médicament biosimilaire. Des indicateurs complémentaires ont également été mentionnés, tels que les scores obtenus par les établissements de santé signataires aux engagements du rapport d'étape du CBUMPP sur les biosimilaires, ou encore des calculs de montants d'économies réalisables.

Des besoins en matière de suivi étaient également exprimés. Des requêtes formulées à partir des logiciels de gestion des établissements de santé ou des bases de données médico-administratives de l'Assurance maladie apparaissent nécessaires. Elles permettraient d'obtenir des informations précieuses sur les consommations des établissements, à l'échelle des groupements hospitaliers de territoire et des régions, de réaliser des comparaisons en fonction des spécialités médicales et un benchmarking région/France, tant pour les molécules intra-GHS que hors-GHS.

La dernière partie de ce manuscrit de thèse est consacrée plus particulièrement à l'intérêt de l'exploitation des bases de données médico-administratives à des fins de suivi des consommations, des dépenses et des pratiques de prescription de médicaments biosimilaires en milieu hospitalier et en ville. Ces bases de données, exploitées seules ou au travers d'un chaînage ville-hôpital, permettent d'explorer de manière très précise et relativement exhaustive l'évolution des pratiques d'utilisation des médicaments biosimilaires, sur une période récente. Elles nous avaient précédemment servi pour définir les parcours et les coûts de prise en charge des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et traités par biomédicaments, ainsi qu'à estimer les économies réalisables avec le médicament biosimilaire de l'infliximab. Ici, elles vont permettre de rendre compte de l'ampleur de la progression de l'utilisation

des médicaments biosimilaires en rhumatologie, de détecter de potentielles disparités en fonction des territoires et ainsi de mieux cerner si les dispositifs d'incitation actuels sont suffisants.

### *1. Consommation en anti-TNF $\alpha$ en région Grand Est et en France en 2016 – données de consommation hospitalière et ambulatoire*

Dans un premier temps vous sont présentées les données de consommation en anti-TNF $\alpha$  en 2016, toutes indications confondues, hors spécialités à usage pédiatrique (cf. Tableau 9). Plusieurs sources d'information nous ont permis de récolter ces données : pour les données relatives à la région Grand Est, la DRSM d'Alsace-Moselle et le e-PMSI, et pour les données France, les bases ScanSanté et Medic'AM. Il s'agit :

- *de données de consommation hospitalière :*
  - consommations des établissements MCO publics et privés en Alsace, Champagne-Ardenne, Lorraine, total pour la région Grand Est et total France, exprimées en nombre d'UCD ;
  
- *de données de consommation ambulatoire :*
  - consommations à partir des PHEV en Alsace, Champagne-Ardenne, Lorraine, total pour la région Grand Est et total France, exprimées en nombre de boîtes ;
  - consommations à partir des prescriptions de spécialistes en ville, données France, exprimées en nombre de boîtes.

Il est possible à partir de ces données de consommation de calculer un taux d'utilisation des médicaments biosimilaires. Ces informations permettent de constater que l'utilisation du médicament biosimilaire de l'etanercept (Benepali<sup>®</sup>) est encore marginale, seules 400 boîtes ayant été délivrées en ville en 2016 en France. Ceci s'explique aisément, car le produit n'a été mis à disposition en France qu'à partir du 3 octobre 2016. Par la suite vous est présenté le suivi de l'utilisation des médicaments biosimilaires de l'infliximab (spécialités Inflectra<sup>®</sup> et Remsima<sup>®</sup>) pour lesquels un recul d'utilisation de deux ans est désormais disponible.



## *2. Suivi de l'utilisation de l'infliximab biomédicament de référence et biosimilaires en région Grand Est entre 2015 et 2016 – données de consommation hospitalière*

L'extraction de données du PMSI nous a permis d'assurer le suivi de l'utilisation de l'infliximab dans les établissements sanitaires du Grand Est, depuis la commercialisation des deux spécialités biosimilaires Inflectra® et Remsima® en mars 2015. Ces données nous ont été fournies par le Département d'Analyse des Données de Santé de l'ARS du Grand Est. Il est à noter que ces données de consommation ne sont pas exactement superposables à celles présentées dans le tableau 9. En effet, les données déclarées par les établissements dans le PMSI peuvent être rectifiées progressivement, et l'extraction a ici été réalisée à partir de la base scellée du PMSI.

### **a. Consommation en infliximab - toutes indications confondues**

En 2015 et en 2016, 62 établissements sanitaires de la région Grand Est ont administré à leurs patients de l'infliximab, qu'il s'agisse du biomédicament de référence (Remicade®), ou d'une spécialité biosimilaire (Inflectra® ou Remsima®) : 16 établissements en Alsace, 20 en Champagne-Ardenne et 26 en Lorraine. Parmi ces établissements, 22 (soit 35,5%) ont référencé un médicament biosimilaire de l'infliximab (Inflectra® et/ou Remsima®) en 2015, et 41 (soit 66,1%) en 2016.

Le tableau 10 ci-après présente l'évolution de la part d'établissements consommant des médicaments biosimilaires de l'infliximab entre 2015 et 2016, par territoire. Comme indiqué précédemment, le GARPP n'a choisi de référencer un médicament biosimilaire de l'infliximab qu'en 2016. Ceci explique la faible part d'établissements alsaciens ayant référencé un médicament biosimilaire en 2015.

Le tableau 11 expose la consommation en infliximab et le taux d'utilisation de médicaments biosimilaires dans les établissements MCO publics et privés du Grand Est, en nombre d'UCD, en 2015 et en 2016. Au total, 81 587 flacons d'infliximab ont été consommés en région Grand Est en 2016, contre 77 748 flacons en 2015 (+3 840 flacons). Cette consommation correspond à la prise en charge de patients lors de 20 540 séances/séjours, et à une dépense de 32,9 millions d'EUR (dépense T2A accordée aux établissements).

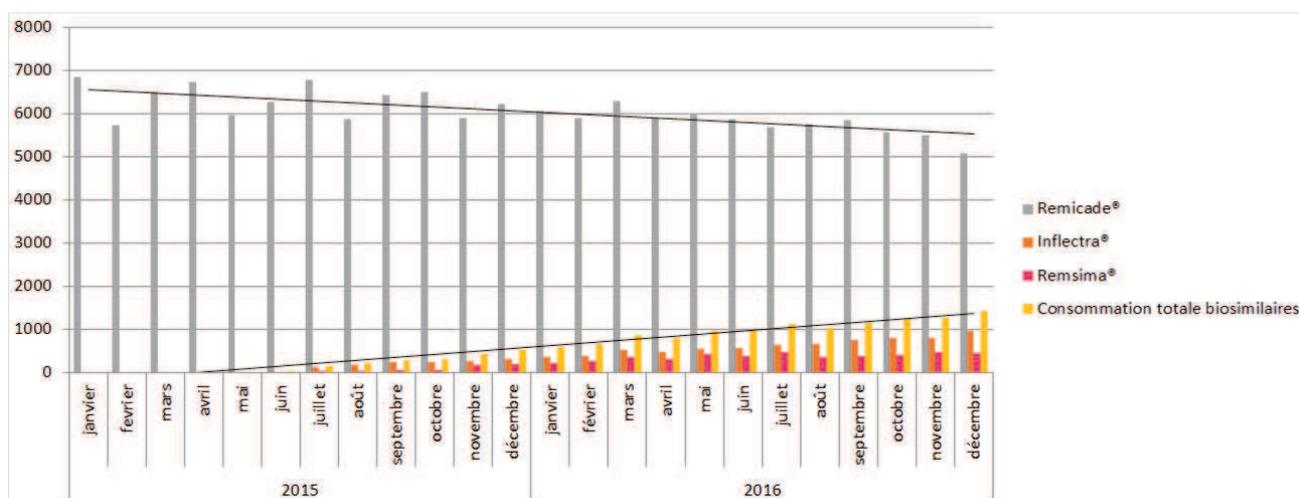
**Tableau 10 :** Établissements MCO de la région Grand Est ayant référencé un médicament biosimilaire en 2015 et en 2016

Établissements ayant référencé un médicament biosimilaire	2015	2016
<b>Alsace (n=16)</b>		
Nombre d'établissements	3	12
<i>% d'établissements</i>	<i>18,8%</i>	<i>75,0%</i>
<b>Champagne-Ardenne (n=20)</b>		
Nombre d'établissements	9	11
<i>% d'établissements</i>	<i>45,0%</i>	<i>55,0%</i>
<b>Lorraine (n=26)</b>		
Nombre d'établissements	10	18
<i>% d'établissements</i>	<i>38,5%</i>	<i>69,2%</i>
<b>Grand Est (n=62)</b>		
Nombre d'établissements	22	41
<i>% d'établissements</i>	<i>35,5%</i>	<i>66,1%</i>

**Tableau 11 :** Consommations en infliximab et taux d'utilisation de médicaments biosimilaires dans les établissements MCO de la région Grand Est, en nombre d'UCD, années 2015 et 2016

	2015	2016
<b>Alsace</b>		
Infliximab biomédicament de référence (Remicade®)	26 998	25 392
Infliximab biosimilaires (Inflectra®, Remsima®)	330	2 581
<i>Taux d'utilisation biosimilaires</i>	<i>1,2%</i>	<i>9,2%</i>
<b>Champagne-Ardenne</b>		
Infliximab biomédicament de référence (Remicade®)	15 945	14 509
Infliximab biosimilaires (Inflectra®, Remsima®)	638	3 387
<i>Taux d'utilisation biosimilaires</i>	<i>3,8%</i>	<i>18,9%</i>
<b>Lorraine</b>		
Infliximab biomédicament de référence (Remicade®)	32 774	29 547
Infliximab biosimilaires (Inflectra®, Remsima®)	1 063	6 171
<i>Taux d'utilisation biosimilaires</i>	<i>3,1%</i>	<i>17,3%</i>
<b>Grand Est</b>		
Infliximab biomédicament de référence (Remicade®)	75 717	69 448
Infliximab biosimilaires (Inflectra®, Remsima®)	2 031	12 139
<i>Taux d'utilisation biosimilaires</i>	<i>2,6%</i>	<i>14,9%</i>

Il est noté une progression importante du taux d'utilisation des médicaments biosimilaires de l'infliximab, passant de 2,6% en 2015 à 14,9% en 2016. Cette progression est constante, comme en atteste la figure 14, laquelle met en évidence une augmentation suivant une tendance linéaire. Elle s'accompagne de la diminution de l'utilisation du biomédicament de référence, conduisant à un taux d'utilisation des médicaments biosimilaires de 22,1% dans le Grand Est en décembre 2016. Ce même mois, 364 patients sur 1 720 traités par infliximab étaient pris en charge avec un médicament biosimilaire. Ces évolutions s'accompagnent d'une diminution de la dépense en infliximab de 1,3 millions d'EUR entre 2015 et 2016 en région Grand Est. La marge EMI reversée aux établissements de santé du Grand Est pour l'achat de médicaments biosimilaires de l'infliximab était de 932 000 EUR en 2016.



**Figure 14 :** Évolution mensuelle de la consommation en infliximab (Remicade®, Inflectra® et Remsima®) toutes indications confondues, en région Grand Est entre 2015 et 2016

### **b. Consommation en infliximab - rhumatologie**

Le tableau 12 ci-après reprend, pour la région Grand Est et avec un découpage par territoire, la consommation en infliximab (toutes spécialités confondues) en 2016 en nombre d'UCD, en fonction des principales indications de l'AMM. Ces indications ont été identifiées à partir des diagnostics principaux (DP) des séjours/séances pour administration d'infliximab renseignés dans le PMSI (classification CIM-10). Il s'agit des indications suivantes :

- K50 MALADIE DE CROHN

- K51 RECTO-COLITE HÉMORRAGIQUE
- M05 POLYARTHRITE RHUMATOÏDE SÉROPOSITIVE
- M06 POLYARTHrites RHUMATOÏDES, NON CLASSÉES AILLEURS (NCA)
- M13 ARTHRITES, NCA
- M45 SPONDYLARTHRITE ANKYLOSANTE
- M46 SPONDYLOPATHIES INFLAMMATOIRES, NCA
- M07 ARTHROPATHIES PSORIASIQUES ET ENTÉROPATHIQUES
- L40 PSORIASIS

Les autres DP, ne correspondant pas directement à une indication faisant l'objet d'une AMM, ont été regroupés sous l'appellation « autres indications ».

La spécialité médicale principalement concernée par la prescription d'infliximab est la gastro-entérologie. En effet, celle-ci représentait 66,9% de la quantité d'infliximab consommée en 2016 en région Grand Est. Près de la moitié de l'infliximab utilisé était dédiée à la prise en charge des patients atteints de maladie de Crohn. Les deux autres indications majeures de l'infliximab sont la spondylarthrite ankylosante et la rectocolite hémorragique, représentant respectivement 16,8% et 14,9% de la part d'utilisation de l'infliximab en région. La polyarthrite rhumatoïde justifie quant à elle 4,0% de la quantité d'infliximab consommée.

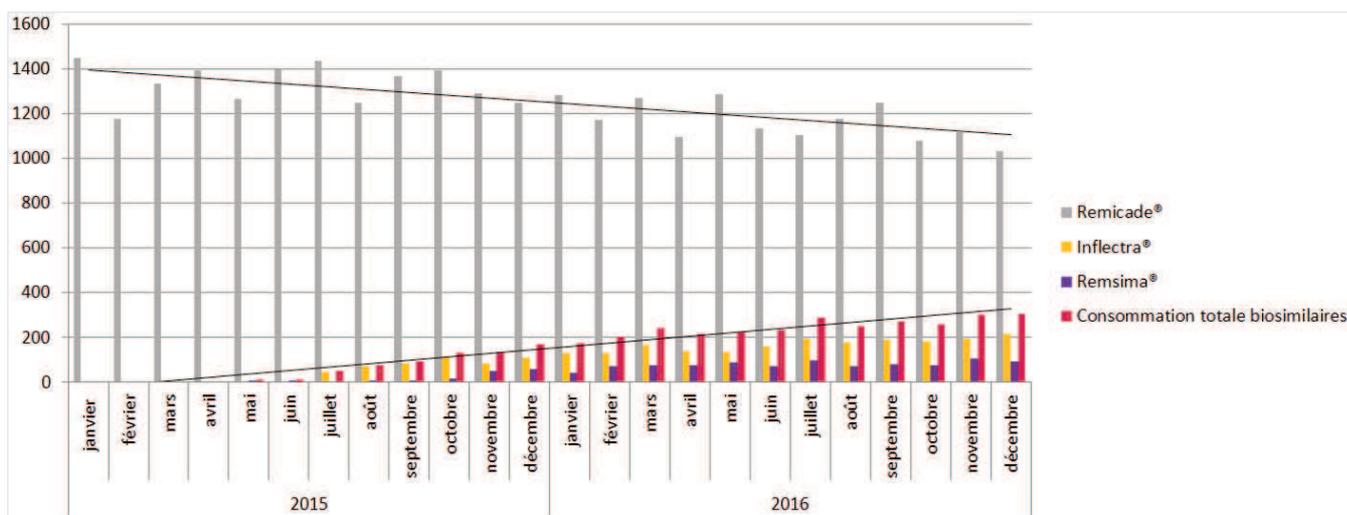
La figure 15 présente, à l'image de la figure 14, l'évolution mensuelle de la consommation en infliximab biomédicament de référence et biosimilaires en région Grand Est, mais cette fois-ci uniquement dans les indications de rhumatologie retenues (spondylarthrite ankylosante et spondylopathies, polyarthrite rhumatoïde et arthrites). Ici également, la progression remarquable du taux d'utilisation des médicaments biosimilaires de l'infliximab en rhumatologie est mise en lumière, passant de 4,1% en 2015 à 17,5% en 2016. Cette progression suit également une tendance linéaire. Le taux d'utilisation des médicaments biosimilaires atteignait 22,9% dans le Grand Est en décembre 2016, ce qui correspondait à la prise en charge de 75 patients sur 332 traités par infliximab pour une des affections rhumatismales sus-citées au cours de cette période de un mois. En 2016 en région Grand Est, 16 965 flacons d'infliximab ont été utilisés dans une indication de rhumatologie (dont 2 968 médicaments biosimilaires). Cela représentait 292 flacons d'infliximab en plus par rapport à 2015. La dépense en infliximab, toutes spécialités confondues, a toutefois

diminué de près de 500 000 EUR, passant de 7,34 millions d'EUR à 6,83 millions d'EUR. La marge EMI atteignait 250 000 EUR en 2016.

**Tableau 12 : Consommation en infliximab (Remicade®, Inflectra® et Remsima®) en région Grand Est en 2016, par indication, en nombre d'UCD**

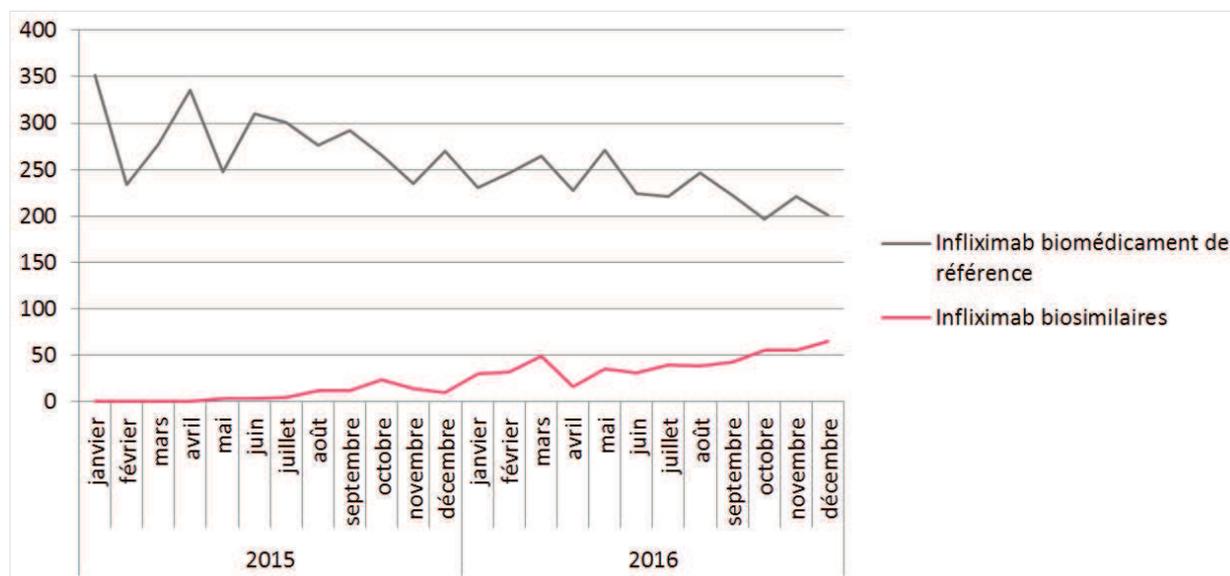
Nombre d'UCD d'infliximab consommées en 2016 / indication	Alsace	Champagne -Ardenne	Lorraine	Région Grand Est	Part de l'indication
K50 Maladie de Crohn	14 658	8 443	19 283	42 384	51,9%
K51 Rectocolite hémorragique	3 134	2 605	6 452	12 191	14,9%
<i>Sous-total gastro-entérologie</i>	17 792	11 048	25 735	54 575	66,9%
L40 Psoriasis	1 361	1 229	1 096	3 686	4,5%
M07 Arthropathies psoriasiques	322	961	894	2 177	2,7%
<i>Sous-total dermatologie</i>	1 683	2 190	1 990	5 863	7,2%
M45, M46 Spondylarthrite ankylosante et spondylopathies	5 362	2 990	5 346	13 698	16,8%
M05, M06 Polyarthrite rhumatoïde	1 343	646	1 270	3 259	4,0%
M13 Arthrites	2	6	0	8	0,01%
<i>Sous-total rhumatologie</i>	6 707	3 642	6 616	16 965	20,8%
Autres indications	1 791	1 016	1 378	4 185	5,1%
<b>Total</b>	27 973	17 896	35 719	81 587	100,0%

UCD : unité commune de dispensation



**Figure 15 : Évolution mensuelle de la consommation en infliximab (Remicade®, Inflectra® et Remsima®) dans les indications de rhumatologie, en région Grand Est entre 2015 et 2016**

Concernant plus précisément la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde, des fluctuations plus importantes sont observées car le nombre de patients traités par infliximab est assez faible, compte tenu des alternatives thérapeutiques possibles (l'infliximab n'étant pas un traitement de première ligne, et de nombreuses biothérapies étant disponibles pour prendre en charge cette affection). En conséquence, la quantité de flacons consommée est plus limitée, avec une moyenne de 281 UCD d'infliximab consommées par mois en région Grand Est sur toute la période d'étude. Il est toutefois possible d'observer une progression de la part de médicaments biosimilaires utilisés, et une inflexion de la courbe décrivant la consommation du biomédicament de référence, cf. figure 16. Ainsi, le taux d'utilisation des médicaments biosimilaires de l'infliximab pour prendre en charge les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde est passé de 2,4% en 2015 à 15,0% en 2016. Ce taux atteignait 24,4% en décembre 2016, ce qui correspondait à la prise en charge de 20 patients sur 85 traités par infliximab. La dépense T2A accordée en infliximab, toutes spécialités confondues, est passée de 1,54 millions d'EUR en 2015 à 1,32 millions d'EUR en 2016 soit plus de 200 000 EUR d'économies, mais cette évolution est également liée en partie à la diminution de la consommation à hauteur de 221 flacons. La marge EMI reversée aux établissements de santé du Grand Est pour l'achat de médicaments biosimilaires était d'environ 40 000 EUR en 2016.



**Figure 16:** Évolution mensuelle de la consommation en infliximab (Remicade®, Inflectra® et Remsima®) pour la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde, en région Grand Est entre 2015 et 2016

Les informations issues du PMSI présentent l'avantage d'avoir permis la réalisation d'un suivi mensuel de consommations et dépenses de spécialités de la liste en sus sur une période de deux ans récente. L'extraction réalisée à partir de cette seule base de données présente toutefois des limites, la première étant de ne pas refléter la consommation individuelle des patients. En effet, il n'a pas été possible ici de connaître le nombre exact de patients différents ayant été traités par l'une ou l'autre des spécialités étudiées au cours d'une année. Par ailleurs, il aurait été intéressant de savoir si les patients traités par médicaments biosimilaires étaient traités précédemment avec un autre biomédicament. De nombreux traitements étant disponibles en ville, une telle étude nécessiterait de réaliser un chaînage des données du PMSI avec les informations provenant d'une base de données de remboursement couvrant les délivrances en ville telle que la base DCIR, ou de disposer d'un accès aux données de l'entrepôt de données SNIIRAM, ce dernier combinant depuis 2007 l'exhaustivité des données ambulatoires de l'Assurance maladie et les données relatives à l'hospitalisation. De plus, l'étude concernait ici la région Grand Est, et il n'est pas exclus que des disparités suprarégionales existent.

Afin de lever les barrières liées à l'exploitation unique du PMSI, il est prévu de réaliser une étude exploitant la base SNIIRAM. Le contexte de réalisation de cette nouvelle étude ainsi que l'approche méthodologique choisie vous sont présentées, ainsi que tous les travaux complémentaires envisagés ou en cours, dans la partie « Perspectives ».

**Les bases de données médico-administratives de l'Assurance maladie sont des outils utiles à la réalisation du suivi des consommations, des dépenses et des pratiques de prescription des médicaments biosimilaires, en milieu hospitalier et en ville. Il ressort de notre analyse que l'utilisation des médicaments biosimilaires pour la prise en charge de la PR est à ce jour encore modeste en France, bien qu'ayant entamé une forte progression.**

**À notre sens, cette utilisation pourrait être largement favorisée au travers de trois grandes actions d'incitation : 1/ Lutter contre la désinformation et généraliser les initiatives ayant pour ambition le gain de connaissance et d'expérience au sujet**

des médicaments biosimilaires : formation initiale et continue des professionnels de santé, documentation à destination des prescripteurs et des patients, communication grand public, mise en place de registres de suivi... ; 2/ Améliorer la confiance des professionnels de santé en clarifiant la réglementation en vigueur traitant des principes d'interchangeabilité et de substitution des médicaments biosimilaires en France ; 3/ Mettre en place des objectifs de prescription régionaux ou nationaux, et favoriser la mise en œuvre d'incitations financières : ROSP, dispositifs de refléchage.

## CHAPITRE III

### Les points clés

- Il existe trois catégories de dispositifs d'incitation à l'utilisation des médicaments biosimilaires en France : des incitations d'ordre réglementaire, financier, ou par le gain de connaissances et d'expérience
- La politique d'utilisation des médicaments biosimilaires diffère d'un pays à l'autre
- Il est possible de s'inspirer des dispositifs d'incitation mis en place dans les pays présentant une plus forte pénétration sur le marché des médicaments biosimilaires tels que la Norvège ou l'Allemagne, pour imaginer la mise en place de nouvelles actions en France
- Les incitations financières semblent avoir l'impact le plus important sur l'utilisation des médicaments biosimilaires
- Les bases de données médico-administratives de l'Assurance maladie sont des outils utiles à la réalisation du suivi des consommations, des dépenses et des pratiques de prescription des médicaments biosimilaires, en milieu hospitalier et en ville
- Il ressort de notre analyse que l'utilisation des médicaments biosimilaires (Inflextra®, Remsima®) pour la prise en charge de la PR est à ce jour encore modeste en France, bien qu'ayant entamé une forte progression depuis début 2015
- Cette progression suit une tendance linéaire et s'accompagne de la diminution de l'utilisation du biomédicament de référence (Remicade®)
- Le taux d'utilisation des médicaments biosimilaires de l'infliximab pour prendre en charge les patients atteints de PR était de 15,0% en 2016 en région Grand Est, contre 2,4% en 2015
- L'utilisation des médicaments biosimilaires en France pourrait être largement favorisée en mettant en œuvre trois grandes actions d'incitation :
  - 1/ Lutter contre la désinformation et généraliser les initiatives ayant pour ambition le gain de connaissance et d'expérience au sujet des médicaments biosimilaires : formation initiale et continue des professionnels de santé,

documentation à destination des prescripteurs et des patients, communication grand public, mise en place de registres de suivi...

- 2/ **Améliorer la confiance des professionnels de santé** en clarifiant la réglementation en vigueur traitant des principes d'interchangeabilité et de substitution des médicaments biosimilaires en France
- 3/ **Mettre en place des objectifs de prescription régionaux ou nationaux, et favoriser la mise en œuvre d'incitations financières** : ROSP, dispositifs de réfléchage





## Perspectives

Plusieurs perspectives se dégagent de ces travaux, tant en termes de recherche que de pratique clinique en rhumatologie. Les conclusions des études réalisées présentent également un intérêt pour l'élaboration et le pilotage d'une politique cohérente relative à l'utilisation des médicaments biosimilaires en France.

### - Perspectives en recherche

**Perspective n°1** : Les résultats de ces travaux de thèse ont été communiqués à la DSS et à la CNAMTS, laquelle est amenée à traiter du sujet des médicaments biosimilaires dans le cadre du plan ONDAM. Dans la continuité du travail de suivi initié, nous avons proposé de conduire une nouvelle étude intitulée « prise en charge des patients par anti-TNF $\alpha$  et biosimilaires en France : formulation d'indicateurs de routine pour le plan ONDAM ». Cette étude exploitant le SNIIRAM associera la CNAMTS, la DSS, l'ARS et l'OMEDIT du Grand Est. Les principaux objectifs de cette nouvelle étude sont les suivants : i) observer l'évolution du nombre de patients traités par médicaments biosimilaires des anti-TNF $\alpha$  en France pour la prise en charge de la PR, du 1<sup>er</sup> janvier 2015 au 31 décembre 2016 ; ii) définir les indicateurs les plus pertinents pour suivre en routine l'utilisation des médicaments biosimilaires en France. Ce travail, complémentaire au travail exploratoire que nous avons déjà pu réaliser en Grand Est en exploitant les informations issues du PMSI, permettra d'observer si les taux de prescription « biosimilaire/médicament biologique de référence » diffèrent en fonction des pathologies traitées ou en fonction de la zone géographique. La consommation des autres traitements médicamenteux indiqués pour la prise en charge des pathologies étudiées sera également analysée, permettant de repositionner les médicaments biologiques parmi les différentes stratégies de prise en charge actuellement recommandées par les sociétés savantes. Il pourra également être envisagé d'analyser le profil des patients traités par médicaments biosimilaires (patients en initiation de traitement, en échec de traitement par médicament biologique, potentiels passages du biomédicament de référence au médicament biosimilaire). Le modèle de la convention relative à cette étude vous est

présenté en annexe (cf. annexe D1). Il est prévu que les données issues du SNIIRAM et nécessaires à cette analyse nous soient communiquées au mois de septembre 2017.

- **Place des médicaments biosimilaires en pratique clinique en rhumatologie**

**Perspective n°2:** Nous avons observé que de nombreux médicaments biosimilaires ayant des indications dans la prise en charge des patients atteints de PR sont en cours de développement ou sont en passe d'obtenir une autorisation de mise sur le marché. Pourront bientôt être commercialisés en France des médicaments biosimilaires de l'adalimumab ou du rituximab. En conséquence, il conviendra d'être attentifs à l'arrivée de ces nouvelles spécialités, tant en termes de stratégies de référencement par les établissements que de pratiques de prescription.

**Perspective n°3:** Des travaux relatifs à l'évaluation médico-économique des biothérapies dans la prise en charge de la PR sont conduits dans le cadre d'un groupe de travail de la HAS auquel nous participons en qualité de membre expert. Les conclusions de l'étude de type coût-utilité actuellement menée pourraient permettre de souligner l'intérêt de l'utilisation des médicaments biosimilaires comme une alternative plus efficiente à l'utilisation des biomédicaments de référence, et ainsi conforter les rhumatologues dans leur choix de prescription.

**Perspective n°4:** Le faible nombre d'enquêtes sur les médicaments biosimilaires réalisées auprès des patients incite à la réalisation de travaux complémentaires. C'est dans cette optique qu'un travail est actuellement conduit au sein du service de rhumatologie des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, en partenariat avec le groupe CERBER, l'ANDAR et l'AFS. Un groupe de travail pluridisciplinaire a été constitué afin de conduire une enquête sur les médicaments biosimilaires en rhumatologie auprès des patients atteints d'un rhumatisme inflammatoire chronique (polyarthrite rhumatoïde, rhumatisme psoriasique, spondyloarthropathie), qu'ils soient traités ou non par biomédicament. Cette étude d'envergure nationale vise principalement à évaluer les connaissances, le degré d'information et les opinions des patients vis-à-vis des médicaments biosimilaires. Les patients ont été invités à donner leur avis, notamment sur la qualité de

l'information qu'ils ont reçue et qu'ils souhaiteraient recevoir. Les résultats de ce travail devraient notamment permettre de mieux cerner les enjeux relatifs à la transmission d'information sur les médicaments biosimilaires aux patients et de proposer de nouveaux outils de communication à leur intention.

- **Politique relative à l'utilisation des médicaments biosimilaires en France**

**Perspective n°5 :** Les travaux de thèse effectués apportent des éléments qui pourraient d'une part aider à clarifier le cadre législatif applicable à la prescription et la délivrance des médicaments biosimilaires, mais également faciliter l'élaboration d'actions d'accompagnement à leur utilisation. L'organisation par les ARS et les OMEDIT de formations validant le DPC, à l'image de la journée de formation que nous avons organisée en décembre 2016, pourrait être proposée à plus large échelle. Par ailleurs, l'article en français que nous avons rédigé a pu être utilisé dans certains établissements de santé comme support de discussion avec les professionnels de santé afin d'échanger avec eux sur les enjeux liés à l'utilisation des médicaments biosimilaires, lors de COMEDIMS par exemple.

**Perspective n°6 :** Une enquête récemment menée par Moorkens et al. avait pour objet la réalisation d'une cartographie des différentes politiques et des dispositifs d'incitation à l'utilisation des médicaments biosimilaires actuellement en place dans les pays européens. Nous avons contribué à cette enquête en qualité de correspondants pour la France. Les réponses de 21 pays ont pu être récoltées entre novembre 2015 et avril 2017. Les informations recueillies vont permettre d'apporter un éclairage précis sur les similitudes et les différences entre les pays européens, en termes de disponibilité, de stratégies de fixation des prix, de remboursement et de politique d'utilisation des médicaments biosimilaires. Cet état des lieux exhaustif permettra de faire connaître la politique actuelle en France, et peut également constituer une source d'inspiration pour imaginer de nouveaux dispositifs favorisant l'utilisation des médicaments biosimilaires.

## Synthèse

Trois questions de recherche ont été abordées dans le cadre de ces travaux de thèse. Nous nous proposons ici de revenir sur les principaux éléments ayant permis de les traiter.

### ■ Quelles sont les conséquences de l'utilisation des médicaments biosimilaires, tant d'un point de vue clinique qu'économique ?

La prise en charge des patients atteints de PR est très coûteuse. Notre première étude a permis d'estimer le montant total des dépenses pour prendre en charge ces patients à 30,3 millions d'EUR en 2012 en Alsace. Le coût des médicaments est le principal moteur de ces dépenses, et notamment celui des médicaments biologiques. En effet, près de 15 millions d'EUR étaient dédiés à la prise en charge des patients traités par biothérapie, alors que ceux-ci ne représentaient que 18,85% de la population de patients atteints de PR. Les coûts moyens annuels de prise en charge avoisinaient les 15 000 EUR par patient (cf. [article scientifique n°1](#)). Au regard des contraintes budgétaires actuelles, ces premiers constats ont souligné la nécessité de rechercher des alternatives moins onéreuses pour prendre en charge les patients, tout en leur garantissant de bénéficier de la même qualité de soins. La mise à disposition récente de médicaments biosimilaires ayant des indications en rhumatologie pouvait apparaître comme une solution possible pour limiter les dépenses de santé. Il convenait toutefois d'examiner plus en détail les caractéristiques de ces médicaments biologiques en termes de qualité, d'efficacité et de sécurité mais également sur le plan des économies réalisables.

D'une part, les médicaments biosimilaires ne répondent pas à la définition stricte d'une innovation. En effet, ils ne sont pas conçus pour apporter une amélioration mais bien comme des produits de qualité, d'efficacité et de tolérance « similaires » à leur biomédicament de référence. À ce titre, leur ASMR est systématiquement cotée à V : « absence de progrès ». Les médicaments biosimilaires obtiennent une AMM par procédure centralisée après évaluation très rigoureuse par l'EMA. L'agence européenne a été la première à mettre en place un encadrement réglementaire strict et complet pour l'évaluation des médicaments biosimilaires. Ces médicaments sont

donc à distinguer des «biocopies» non évaluées commercialisées dans certains pays émergents. En pratique, les médicaments biosimilaires sont utilisés comme tout biomédicament de référence. Les professionnels de santé n'ont pas à assurer de traçabilité particulière de ces produits, ni de monitoring différent de celui déjà effectué pour tout patient traité par biomédicament. En pratique clinique, quelques différences peuvent toutefois être rencontrées. C'est le cas par exemple du dispositif d'administration qui n'est pas le même entre le médicament biosimilaire et son biomédicament de référence. Cette différence peut motiver les prescripteurs ou les patients à choisir une spécialité plutôt qu'une autre.

D'autre part, plusieurs analyses d'impact budgétaire ont mis en évidence que l'utilisation des médicaments biosimilaires pouvait conduire à réaliser des économies substantielles. Nous avons complété ces approches par un travail d'estimation des économies réalisables en France en fonction de différents scénarios d'utilisation des médicaments biosimilaires de l'infliximab pour la prise en charge de la PR. Cette étude nous a permis d'évaluer les économies annuelles réalisables à 13,6 millions d'EUR, si tous les patients atteints de PR et traités par le biomédicament de référence passaient au médicament biosimilaire. Cette somme correspond à la prise en charge par biomédicament de 1 141 patients pendant 1 an (cf. [article scientifique n°2](#)). Le Pr Claude Le Pen, en analysant les marchés passés par les établissements d'hospitalisation publics de santé, a évalué que la concurrence induite par l'arrivée des médicaments biosimilaires de l'infliximab avait permis une économie totale de 65 millions d'EUR en France entre février 2015 et mars 2016, résultant d'un « effet tarif » et d'un « effet remise ». Aucune de ces estimations ne tient compte de remises supplémentaires pouvant être accordées par les laboratoires aux établissements après passation des marchés, car celles-ci sont très difficilement mesurables. En outre, de nouveaux médicaments biosimilaires ayant une indication en rhumatologie ont été récemment ou seront bientôt mis sur le marché en France. Il conviendra alors de suivre attentivement la progression de leur utilisation afin de mesurer les économies qu'ils auront permises (cf. [perspective n°2](#)). Les économies réalisées bénéficient tant à l'Assurance maladie qu'aux établissements de santé, ces derniers percevant une rémunération complémentaire dans le cadre du dispositif de l'EMI. Quelques établissements ont également entamé des négociations pour obtenir un refléchage d'une part des économies réalisées grâce aux PHEV. En ville, les médecins peuvent

également bénéficier d'une rémunération complémentaire s'ils satisfont à des objectifs de prescription de médicaments biosimilaires de l'insuline. En France, les économies réalisées permettent d'infléchir la courbe de croissance des dépenses en santé et de financer de nouveaux projets pour améliorer la prise en charge des patients. Dans d'autres pays en revanche, les médicaments biosimilaires constituent un véritable levier pour améliorer l'accès aux soins, par exemple lorsque les dépenses engagées par les patients sont importantes.

Une fois l'impact clinique et économique de ces médicaments évalué, il est possible pour les décideurs de recommander leur utilisation. Aujourd'hui, quelques sociétés savantes telles que l'EULAR ont inclus les médicaments biosimilaires dans leurs recommandations de prise en charge. En France, une étude médico-économique de type coût-utilité est conduite présentement par la HAS et vise à évaluer l'efficacité de la prise en charge de la PR par les biothérapies. Cette étude permettra certainement d'intégrer les médicaments biosimilaires parmi les différentes stratégies de prise en charge de la PR par les biomédicaments, et ainsi de mettre à jour les recommandations de 2007 actuellement suspendues (cf. [perspective n°3](#)).

#### **■ Quels sont les patients susceptibles de bénéficier d'une prise en charge par des médicaments biosimilaires ?**

La place des biomédicaments pour prendre en charge les patients atteints de PR est aujourd'hui bien établie en France, puisqu'ils figurent dans les recommandations formulées par l'EULAR et la SFR. Ces traitements sont utilisés en seconde ligne et plus, chez les patients intolérants ou insuffisamment répondeurs au MTX et/ou à d'autres sDMARDs utilisés seuls ou en combinaison. Notre première étude avait permis de dénombrer 1 075 patients atteints de PR et traités par biomédicaments en Alsace en 2012, dont 60,3% par adalimumab ou etanercept (cf. [article scientifique n°1](#)). L'un des principes généraux énoncés par ces sociétés savantes indique que le coût important de la PR, de ses conséquences et de ses traitements, à l'échelon individuel et sociétal, devrait être pris en considération dans les orientations thérapeutiques. De plus, l'EULAR a inclus les médicaments biosimilaires dans ses recommandations mises à jour en 2016. Ces éléments conduisent à s'interroger sur la population de patients susceptibles de bénéficier d'une prise en charge par les

médicaments biosimilaires de l'infliximab (Inflectra<sup>®</sup>, Remsima<sup>®</sup> et Flixabi<sup>®</sup>) et de l'etanercept (Benepali<sup>®</sup>), aujourd'hui disponibles en France et dans de nombreux autres pays en Europe.

Cette réflexion a été conduite dans un premier temps au sein des établissements de santé, au moment de l'arrivée des médicaments biosimilaires de l'infliximab en mars 2015. Se posaient alors les questions du référencement d'un médicament biosimilaire et de son utilisation au sein des services. L'enquête que nous avons réalisée auprès des rhumatologues a permis de recueillir leur opinion à ce sujet (cf. articles scientifiques n° 3 et 4). Chez un patient pour lequel il était envisagé d'instaurer un traitement par biomédicament, il était légitime de considérer la possibilité de mettre en place un traitement par médicament biosimilaire. Neuf rhumatologues sur 10 étaient de cet avis au moment de l'enquête. Les professionnels de santé ont toutefois exprimé des craintes plus importantes lorsqu'il s'agissait de passer à un médicament biosimilaire chez des patients déjà traités par biomédicament de référence et répondant bien au traitement. Dans cette situation, seul un quart des rhumatologues considérait l'interchangeabilité possible. Plusieurs raisons peuvent expliquer ces réticences. Les prescripteurs ont été nombreux à faire part de leurs craintes quant à une possible immunogénicité. Par ailleurs, ils pouvaient être réticents à proposer un tel changement à leurs patients. En effet, 8 rhumatologues sur 10 craignaient d'augmenter l'inquiétude de leurs patients ou de s'exposer à leur refus s'ils les informaient qu'ils étaient traités par médicament biosimilaire. Les habitudes de traitement des patients, la confiance qu'ils accordent à leur médecin et aux laboratoires pharmaceutiques, la gravité de leur pathologie et le risque qu'ils perçoivent sont autant d'éléments pouvant potentiellement influencer leur décision d'être traités par un médicament biosimilaire. Un sondage coordonné par le service de rhumatologie du CHU de Strasbourg est actuellement mené à l'échelon national auprès de patients atteints de rhumatismes inflammatoires, et permettra de mieux cerner quelles peuvent être leurs craintes et de proposer de nouveaux outils de communication à leur intention (cf. perspective n°4).

Depuis octobre 2016, l'emploi des médicaments biosimilaires pour la prise en charge des patients atteints de PR n'est plus limité au milieu hospitalier. La mise sur le marché du médicament biosimilaire de l'etanercept (Benepali<sup>®</sup>) a permis d'étendre

le périmètre d'utilisation de ces molécules au milieu ambulatoire. Se pose alors la question pour le pharmacien d'officine de substituer à un biomédicament de référence un médicament biosimilaire. Une disposition relative à la possibilité de substitution en initiation de traitement a été adoptée en France et se retrouve dans les articles 5125-23-2 et 5125-23-3 du Code de la Santé Publique. Pour le moment, cette disposition n'a pas été traduite en pratique, car le décret d'application précisant les modalités de mise en œuvre de cette pratique de substitution par le pharmacien n'a pas été publié, et la liste des médicaments biologiques similaires dont la publication est à la charge de l'ANSM n'est pas encore diffusée. Ici également, l'enquête sur les médicaments biosimilaires a permis d'identifier que de nombreux rhumatologues et pharmaciens étaient défavorables à cette pratique (cf. [articles scientifiques n°3, 4 et 5](#)).

Aujourd'hui, de nouveaux médicaments biosimilaires ayant une indication en rhumatologie sont en cours de développement ou d'évaluation, à l'image de l'adalimumab et du rituximab. L'ANSM, dans un rapport publié en mai 2016, a formulé des recommandations orientées vers une plus grande souplesse d'utilisation des médicaments biosimilaires, statuant qu'une position excluant formellement toute interchangeabilité ne paraissait plus justifiée. Les professionnels de santé, rhumatologues et pharmaciens, avaient fait part de leur manque de connaissances et d'expérience au sujet des médicaments biosimilaires au moment de l'enquête. Aujourd'hui, l'information qui leur est communiquée, notamment au travers de d'études ad hoc sur l'interchangeabilité, peut leur permettre de dépasser certaines craintes. Au regard de l'ensemble de ces éléments, le nombre de patients éligibles à un traitement par médicament biosimilaire est en progression constante.

Enfin, les médicaments biosimilaires sont, comme tout médicament biologique, astreints à un PGR. La remontée des déclarations de pharmacovigilance et le suivi des patients traités par biosimilaires à l'aide de registres ou en exploitant des bases de données médico-administratives, peuvent permettre de conforter les prescripteurs dans leur choix d'utiliser ces médicaments. La cartographie exhaustive que nous avons prévue de réaliser en exploitant la base SNIIRAM devrait permettre de recenser les patients traités par médicaments biosimilaires de l'infliximab et de l'etanercept, et de mieux comprendre les pratiques actuelles en déterminant s'il s'agit

d'initiations de traitement ou de passages du biomédicament de référence au médicament biosimilaire (cf. perspective n°1).

■ **Les moyens sont-ils mis en œuvre afin de favoriser la prescription et la dispensation des médicaments biosimilaires, en ville et à l'hôpital ?**

Notre enquête a mis en évidence que les connaissances des professionnels de santé au sujet des médicaments biosimilaires étaient encore parcellaires, et que de nombreux rhumatologues et pharmaciens se sentaient trop peu informés à ce sujet, notamment ceux exerçant en ville. Il subsistait de nombreuses craintes et interrogations relatives au principe d'extrapolation des indications, à l'information à transmettre aux patients, à l'interchangeabilité et à la pratique de substitution, notamment (cf. articles scientifiques n°3, 4 et 5). Ces éléments réunis peuvent à l'évidence constituer une barrière à l'adoption des médicaments biosimilaires. Dans un objectif de réduction des dépenses de santé, il semble fondamental que soit mise en œuvre au niveau national une politique d'utilisation des médicaments biosimilaires cohérente et explicite, intégrant des actions destinées à promouvoir leur utilisation.

Nous avons recensé de nombreux dispositifs d'incitation à l'utilisation des médicaments biosimilaires actuellement mis en place en France. Il peut s'agir d'incitations d'ordre réglementaire, d'ordre financier ou par le gain de connaissances et/ou d'expérience. Les indicateurs intégrés aux CBUMPP et bientôt aux CAQES, les objectifs cibles fixés dans le cadre du dispositif de la ROSP, l'organisation de journées de formation validant le DPC, sont autant d'exemples d'actions destinées à favoriser l'utilisation des médicaments biosimilaires, tant à l'hôpital qu'en ville. Ces dispositifs sont principalement portés par l'Assurance maladie, les ARS et les OMEDIT. Il s'agit le plus souvent d'incitations positives et non de mesure coercitives. Ainsi, les dispositifs de l'EMI et de la ROSP permettent aux établissements de santé et aux médecins, respectivement, de percevoir une rémunération complémentaire dont l'importance dépend de leur effort de prescription. Les recommandations émanant des autorités de santé et des sociétés savantes s'avèrent nécessaires car elles ont un fort impact sur les pratiques de prescription. Dans ce domaine, les professionnels de santé ont exprimé un besoin accru d'informations. En effet, les recommandations de 2016 émises par l'ANSM et relatives à la surveillance clinique des patients et à la

traçabilité des médicaments biosimilaires ont pu sembler équivoques. Il est fort probable que les autorités françaises tendent à une clarification du cadre législatif actuel et à une incitation plus marquée à promouvoir l'utilisation des médicaments biosimilaires, s'appuyant sur la compétence locale des ARS et des OMEDIT (cf. [perspective n°5](#)).

Mais ces moyens déployés portent-ils leurs fruits ? Le premier suivi que nous avons réalisé en exploitant les informations issues de la base PMSI nous ont permis d'observer une progression de la part d'utilisation des médicaments biosimilaires de l'infliximab pour prendre en charge les patients atteints de PR, passant de 2,6% en 2015 à 15,1% en 2016. Ce taux d'utilisation de médicaments biosimilaires atteignait 23,6% en décembre 2016. Cette évolution suivait une tendance linéaire et s'accompagnait de la diminution de l'utilisation du biomédicament de référence. Au moment de la réalisation de cette étude, il n'était pas encore possible d'assurer le suivi de la pénétration sur le marché du médicament biosimilaire de l'etanercept, pour lequel le recul d'utilisation ne datait que de deux mois. En effet, seules 400 boîtes de la spécialité Benepali® ont été délivrées en France en 2016. L'étude à plus large échelle que nous allons prochainement conduire en exploitant la base SNIIRAM permettra, en complément de ces premières informations, de détecter de potentielles disparités géographiques en termes de prescription de médicaments biosimilaires en France, et de possiblement les expliquer par la nature des dispositifs d'incitation mis en place en régions (cf. [perspective n°1](#)). À l'étranger, d'autres dispositifs d'incitation à l'utilisation des médicaments biosimilaires peuvent exister. La cartographie exhaustive réalisée par Moorkens et al. permet d'envisager la mise en place de nouveaux dispositifs d'incitation en France en s'inspirant des pays pour lesquels la pénétration des médicaments biosimilaires sur le marché est la plus forte (cf. [perspective n°6](#)).

À ce stade, de nouvelles questions peuvent se poser :

**Dans l'immédiat :**

1. Quelle est la part de patients non précédemment traités par médicaments biologiques pour lesquels est initié un traitement par médicament biosimilaire ? Quelle est la part de patients actuellement traités par biomédicament de référence qui passent au médicament biosimilaire ?
2. Existe-t-il des disparités de prescription des médicaments biosimilaires de l'infliximab en France :
  - en fonction de la zone géographique ?
  - en fonction de la spécialité médicale ?

**À moyen terme :**

3. La progression de l'utilisation des médicaments biosimilaires de l'infliximab va-t-elle atteindre un plateau ?
4. Des évolutions réglementaires sont-elles à prévoir en France ? De nouveaux dispositifs d'incitation vont-ils être mis en place ?
5. Quelle est l'opinion des patients vis-à-vis des médicaments biosimilaires ? Quel est leur degré de connaissance, quels sont leurs besoins d'information ?

**À plus long terme :**

6. Quelle sera l'évolution du taux de pénétration sur le marché français des médicaments biosimilaires de l'etanercept, du rituximab et de l'adalimumab ? Quelles seront les économies associées à l'utilisation de ces médicaments ?

## Conclusion

Le principal déterminant des coûts liés à la prise en charge de la PR a pendant longtemps été la fréquence des hospitalisations associées aux répercussions fonctionnelles de la pathologie. Aujourd'hui, les coûts liés aux médicaments biologiques ont supplanté les autres postes de dépenses et impactent lourdement le fardeau financier déjà important imposé par cette pathologie à la société. Il convient donc de trouver de nouvelles solutions pour réduire les dépenses de santé. La récente mise sur le marché d'anticorps monoclonaux biosimilaires ayant une indication dans la prise en charge des patients atteints de PR est une piste intéressante, car elle permet d'illustrer tous les enjeux liés à l'utilisation de ces médicaments.

Les médicaments biosimilaires offrent aux laboratoires pharmaceutiques la perspective de réaliser de nouveaux profits en concurrençant des biomédicaments blockbusters représentant des parts de marché en pleine expansion. De plus, les économies escomptées sont importantes et peuvent profiter aux organismes payeurs et aux établissements de santé. Ces derniers peuvent alors réinvestir une part du montant économisé pour financer de nouvelles infrastructures, ou optimiser l'activité des services prescripteurs de médicaments biosimilaires en réorientant le personnel médical, dans l'intérêt des patients. Les patients eux-mêmes sont susceptibles de directement bénéficier des économies réalisées dans les pays où le coût restant à leur charge est important et où l'accès aux soins et aux traitements innovants est plus limité.

Mais de nombreux éléments peuvent faire obstacle à la pénétration sur le marché des médicaments biosimilaires, en premier lieu les lacunes en termes d'information et le manque de connaissances et d'expérience des différents acteurs, parfois déstabilisés par la complexité du sujet. En outre, si la mise sur le marché des médicaments biosimilaires relève d'une réglementation rigoureuse en Europe et aux États-Unis, la politique applicable au niveau national est en constante évolution. De nombreuses incertitudes subsistent quant aux possibilités d'interchangeabilité et de substitution par le pharmacien des biomédicaments de référence par les médicaments biosimilaires, alimentant les craintes de professionnels de santé et des

patients, peu enclins à modifier leurs habitudes. Les stratégies concurrentielles mises en œuvre par les laboratoires commercialisant les biomédicaments de référence : stratégies de perpétuation des brevets, commercialisation de médicaments « me-too », remises substantielles, services associés, sont autant de potentielles barrières au référencement ou à la prescription de médicaments biosimilaires.

Compte-tenu de ces éléments, l'utilisation des médicaments biosimilaires pour la prise en charge de la PR est à ce jour encore modeste en France. À notre sens, cette utilisation pourrait être largement favorisée en appliquant 3 grands principes :

- 1/ Lutter contre la désinformation et généraliser les initiatives ayant pour ambition le gain de connaissance et d'expérience au sujet des médicaments biosimilaires : formation initiale et continue des professionnels de santé, documentation à destination des prescripteurs et des patients, communication grand public, mise en place de registres de suivi... ;
- 2/ Améliorer la confiance des professionnels de santé en clarifiant la réglementation en vigueur traitant des principes d'interchangeabilité et de substitution des médicaments biosimilaires en France ;
- 3/ Mettre en place des objectifs de prescription régionaux ou nationaux, et favoriser la mise en œuvre d'incitations financières : ROSP, dispositifs de refléchage.

La mise sur le marché régulière de nouveaux médicaments biosimilaires en rhumatologie, combinée à l'expérience croissante des professionnels de santé et aux dispositifs d'incitation mis en place, devraient permettre de faire progresser la part d'utilisation des médicaments biosimilaires dans les prochaines années, et de s'assurer que ces médicaments tiennent bien leurs engagements sur le plan des économies réalisées.

## Bibliographie

- Aapro, M.S., Bohlius, J., Cameron, D.A., Dal Lago, L., Donnelly, J.P., Kearney, N., Lyman, G.H., Pettengell, R., Tjan-Heijnen, V.C., Walewski, J., Weber, D.C., Zielinski, C., European Organisation for Research and Treatment of Cancer, 2011. 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 Oxf. Engl.* 1990 47, 8–32. doi:10.1016/j.ejca.2010.10.013
- Agarwal, S.K., 2011. Biologic agents in rheumatoid arthritis: an update for managed care professionals. *J. Manag. Care Pharm.* 17, S14-18.
- Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM), 2013. Les médicaments biosimilaires - Etat des lieux [En ligne]. [Consulté le 02/06/2017]. Disponible sur : [http://www.an-sm.sante.fr/var/an-sm\\_site/storage/original/application/6187b427efca64d2a15e496ff691158e.pdf](http://www.ansm.sante.fr/var/an-sm_site/storage/original/application/6187b427efca64d2a15e496ff691158e.pdf)
- Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM), 2016. Etat des lieux sur les médicaments biosimilaires [En ligne]. [Consulté le 02/06/2017]. Disponible sur : [http://ansm.sante.fr/var/an-sm\\_site/storage/original/application/c35f47c89146b71421a275be7911a250.pdf](http://ansm.sante.fr/var/an-sm_site/storage/original/application/c35f47c89146b71421a275be7911a250.pdf)
- Alamanos, Y., Drosos, A.A., 2005. Epidemiology of adult rheumatoid arthritis. *Autoimmun. Rev.* 4, 130–136. doi:10.1016/j.autrev.2004.09.002
- Alamanos, Y., Voulgari, P.V., Drosos, A.A., 2006. Incidence and Prevalence of Rheumatoid Arthritis, Based on the 1987 American College of Rheumatology Criteria: A Systematic Review. *Semin. Arthritis Rheum.* 36, 182–188. doi:10.1016/j.semarthrit.2006.08.006
- Albers, J., Kuper, H., van Riel, P., Prevoo, M., Van't Hof, M., van Gestel, A., Severens, J., 1999. Socio-economic consequences of rheumatoid arthritis in the first years of the disease. *Rheumatology* 38, 423–430.

Aletaha, D., Neogi, T., Silman, A.J., Funovits, J., Felson, D.T., Bingham, C.O., Birnbaum, N.S., Burmester, G.R., Bykerk, V.P., Cohen, M.D., Combe, B., Costenbader, K.H., Dougados, M., Emery, P., Ferraccioli, G., Hazes, J.M.W., Hobbs, K., Huizinga, T.W.J., Kavanaugh, A., Kay, J., Kvien, T.K., Laing, T., Mease, P., Ménard, H.A., Moreland, L.W., Naden, R.L., Pincus, T., Smolen, J.S., Stanislawska-Biernat, E., Symmons, D., Tak, P.P., Upchurch, K.S., Vencovsky, J., Wolfe, F., Hawker, G., 2010. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann. Rheum. Dis.* 69, 1580–1588. doi:10.1136/ard.2010.138461

Alliance for Safe Biologic Medicines, 2015. Physicians' views on biosimilars labelling [En ligne]. [Consulté le 02/06/2017]. Disponible sur : <http://www.gabionline.net/Reports/Physicians-views-on-biosimilars-labelling>

Anis, A., Zhang, W., Emery, P., Sun, H., Singh, A., Freundlich, B., Sato, R., 2009. The effect of etanercept on work productivity in patients with early active rheumatoid arthritis: results from the COMET study. *Rheumatol. Oxf. Engl.* 48, 1283–1289. doi:10.1093/rheumatology/kep239

Arnett, F.C., Edworthy, S.M., Bloch, D.A., McShane, D.J., Fries, J.F., Cooper, N.S., Healey, L.A., Kaplan, S.R., Liang, M.H., Luthra, H.S., 1988. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 31, 315–324.

Augustsson, J., Neovius, M., Cullinane-Carli, C., Eksborg, S., van Vollenhoven, R.F., 2010. Patients with rheumatoid arthritis treated with tumour necrosis factor antagonists increase their participation in the workforce: potential for significant long-term indirect cost gains (data from a population-based registry). *Ann. Rheum. Dis.* 69, 126–131. doi:10.1136/ard.2009.108035

Bacconnier, L., Rincheval, N., Flipo, R.-M., Goupille, P., Daures, J.-P., Boulenger, J.-P., Combe, B., 2015. Psychological distress over time in early rheumatoid arthritis: results from a longitudinal study in an early arthritis cohort. *Rheumatol. Oxf. Engl.* 54, 520–527. doi:10.1093/rheumatology/keu371

- Baji, P., Gulácsi, L., Golovics, P.A., Lovász, B.D., Péntek, M., Brodszky, V., Rencz, F., Lakatos, P.L., 2016a. Perceived Risks Contra Benefits of Using Biosimilar Drugs in Ulcerative Colitis: Discrete Choice Experiment among Gastroenterologists. *Value Health Reg. Issues* 10, 85–90. doi:10.1016/j.vhri.2016.07.004
- Baji, P., Gulácsi, L., Lovász, B.D., Golovics, P.A., Brodszky, V., Péntek, M., Rencz, F., Lakatos, P.L., 2016b. Treatment preferences of originator versus biosimilar drugs in Crohn's disease; discrete choice experiment among gastroenterologists. *Scand. J. Gastroenterol.* 51, 22–27. doi:10.3109/00365521.2015.1054422
- Bejarano, V., Quinn, M., Conaghan, P.G., Reece, R., Keenan, A.-M., Walker, D., Gough, A., Green, M., McGonagle, D., Adebajo, A., Jarrett, S., Doherty, S., Hordon, L., Melsom, R., Unnebrink, K., Kupper, H., Emery, P., Yorkshire Early Arthritis Register Consortium, 2008. Effect of the early use of the anti-tumor necrosis factor adalimumab on the prevention of job loss in patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 59, 1467–1474. doi:10.1002/art.24106
- Benucci, M., Gobbi, F.L., Bandinelli, F., Damiani, A., Infantino, M., Grossi, V., Manfredi, M., Parisi, S., Fusaro, E., Batticciotto, A., Sarzi-Puttini, P., Atzeni, F., Meacci, F., 2016. Safety, efficacy and immunogenicity of switching from innovator to biosimilar infliximab in patients with spondyloarthritis: a 6-month real-life observational study. *Immunol. Res.* doi:10.1007/s12026-016-8843-5
- Bernstein, E.J., Kay, J., Gibofsky A., 2011. Treating rheumatoid arthritis to target: an international initiative. *Curr Rev Musculoskelet Med* 4, 79-83.
- Biver, E., Beague, V., Verloop, D., Mollet, D., Lajugie, D., Baudens, G., Neirinck, P., Flipo, R.M., 2009. Low and stable prevalence of rheumatoid arthritis in northern France. *Jt. Bone Spine Rev. Rhum.* 76, 497–500. doi:10.1016/j.jbspin.2009.03.013

- Blackstone, E.A., Joseph, P.F., 2013. The economics of biosimilars. *Am. Health Drug Benefits* 6, 469–478.
- Bocquet, F., 2015. Les Médicaments Biosimilaires : enjeux économiques et politiques. Paris : Editions de santé, collection Hygiéa. ISBN 2864112922
- Bocquet, F., Paubel, P., Fusier, I., Cordonnier, A.-L., Le Pen, C., Sinègre, M., 2014. Biosimilar granulocyte colony-stimulating factor uptakes in the EU-5 markets: a descriptive analysis. *Appl. Health Econ. Health Policy*. 12, 315–326. doi:10.1007/s40258-014-0087-8
- Borchers, A.T., Keen, C.L., Cheema, G.S., Gershwin, M.E., 2004. The use of methotrexate in rheumatoid arthritis. *Semin. Arthritis Rheum*. 34, 465–483.
- Bouchet, J.-L., Brunet, P., Canaud, B., Chanliau, J., Combe, C., Deray, G., Houillier, P., Kourilsky, O., Ledneva, E., Niaudet, P., Ortiz, J.-P., Pavlovic, M., Ryckelynck, J.-P., Singlas, E., Verhelst, D., Société de néphrologie, Société francophone de dialyse, Société de néphrologie pédiatrique, Société francophone de dialyse, Société de néphrologie pédiatrique, 2009. [Position statements regarding usage of biosimilars of Epoetins. Position paper of the Société de néphrologie, Société francophone de dialyse, and Société de néphrologie pédiatrique]. *Nephrol. Ther.* 5, 61–66. doi:10.1016/j.nephro.2008.10.006
- Braun, J., Kudrin, A., 2016. Switching to biosimilar infliximab (CT-P13): Evidence of clinical safety, effectiveness and impact on public health. *Biologicals* 44, 257–266. doi:10.1016/j.biologicals.2016.03.006
- Brodzky, V., Baji, P., Balogh, O., Péntek, M., 2014a. Budget impact analysis of biosimilar infliximab (CT-P13) for the treatment of rheumatoid arthritis in six Central and Eastern European countries. *Eur. J. Health Econ. HEPAC Health Econ. Prev. Care* 15 Suppl 1, S65-71. doi:10.1007/s10198-014-0595-3
- Brodzky, V., Baji, P., Balogh, O., Péntek, M., 2014b. Budget impact analysis of biosimilar infliximab (CT-P13) for the treatment of rheumatoid arthritis in six Central and Eastern European countries. *Eur. J. Health Econ.* 15, 65–71. doi:10.1007/s10198-014-0595-3

- Brodzky, V., Rencz, F., Péntek, M., Baji, P., Lakatos, P.L., Gulácsi, L., 2016. A budget impact model for biosimilar infliximab in Crohn's disease in Bulgaria, the Czech Republic, Hungary, Poland, Romania, and Slovakia. *Expert Rev. Pharmacoecon. Outcomes Res.* 16, 119–125. doi:10.1586/14737167.2015.1067142
- Calo-Fernández, B., Martínez-Hurtado, J.L., 2012. Biosimilars: company strategies to capture value from the biologics market. *Pharm. Basel Switz.* 5, 1393–1408. doi:10.3390/ph5121393
- Carmona, L., Cross, M., Williams, B., Lassere, M., March, L., 2010. Rheumatoid arthritis. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol., The Burden of Musculoskeletal Conditions* 24, 733–745. doi:10.1016/j.berh.2010.10.001
- Carmona, L., Villaverde, V., Hernández-García, C., Ballina, J., Gabriel, R., Laffon, A., EPISER Study Group, 2002. The prevalence of rheumatoid arthritis in the general population of Spain. *Rheumatol. Oxf. Engl.* 41, 88–95.
- Cimmino, M.A., Parisi, M., Moggiana, G., Mela, G.S., Accardo, S., 1998. Prevalence of rheumatoid arthritis in Italy: the Chiavari Study. *Ann. Rheum. Dis.* 57, 315–318.
- Clarke, A.E., Zowall, H., Levinton, C., Assimakopoulos, H., Sibley, J.T., Haga, M., Shiroky, J., Neville, C., Lubeck, D.P., Grover, S.A., Esdaile, J.M., 1997. Direct and indirect medical costs incurred by Canadian patients with rheumatoid arthritis: a 12 year study. *J. Rheumatol.* 24, 1051–1060.
- Club Rhumatismes et Inflammations (CRI), 2015. Fiches pratiques du CRI [En ligne]. [Consulté le 02/06/2017]. Disponible sur : <http://www.cri-net.com/fiches-pratiques-et-recommandations/dernieres-mises-a-jour>
- Cohen, H., Beydoun, D., Chien, D., Lessor, T., McCabe, D., Muenzberg, M., Popovian, R., Uy, J., 2017. Awareness, Knowledge, and Perceptions of Biosimilars Among Specialty Physicians. *Adv. Ther.* 33, 2160–2172. doi:10.1007/s12325-016-0431-5
- Combe, B., Flipo, R.M., 2008. Traitement de la polyarthrite rhumatoïde de l'adulte. DIU Web Etudes approfondies des polyarthrites et maladies systémiques [En ligne].[Consulté le 02/06/2017]. Disponible sur : <http://www.rhumatologie>.

asso.fr/04-Rhumatismes/stop-rhumatismes/pdf-upload/Pro\_polyarthrite\_rhumatoide\_6.pdf

- Cooper, N.J., Mugford, M., Scott, D.G., Barrett, E.M., Symmons, D.P., 2000. Secondary health service care and second line drug costs of early inflammatory polyarthritis in Norfolk, UK. *J. Rheumatol.* 27, 2115–2122.
- Cooper, N.J., Mugford, M., Symmons, D.P.M., Barrett, E.M., Scott, D.G.I., 2002. Total costs and predictors of costs in individuals with early inflammatory polyarthritis: a community-based prospective study. *Rheumatol. Oxf. Engl.* 41, 767–774.
- Da Silva, E., Doran, M.F., Crowson, C.S., O'Fallon, W.M., Matteson, E.L., 2003. Declining use of orthopedic surgery in patients with rheumatoid arthritis? Results of a long-term, population-based assessment. *Arthritis & Rheumatism.* 49, 216-220. doi:10.1002/art.10998
- Dadoun, S., Guillemin, F., Lucier, S., Looten, V., Saraux, A., Berenbaum, F., Durand-Zaleski, I., Chevreur, K., Fautrel, B., 2014. Work productivity loss in early arthritis during the first 3 years of disease: a study from a French National Multicenter Cohort. *Arthritis Care Res.* 66, 1310–1318. doi:10.1002/acr.22298
- Dadoun, S., Zeboulon-Ktorza, N., Combescure, C., Elhai, M., Rozenberg, S., Gossec, L., Fautrel, B., 2013. Mortality in rheumatoid arthritis over the last fifty years: Systematic review and meta-analysis. *Joint Bone Spine* 80, 29–33. doi:10.1016/j.jbspin.2012.02.005
- Dafydd, M., Whitaker, I.S., Murison, M.S., Boyce, D.E., 2012. Change in operative workload for rheumatoid disease of the hand: 1,109 procedures over 13 years. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery* 65, 800-803. doi:10.1016/j.bjps.2011.11.050
- Danese, S., Fiorino, G., Michetti, P., 2016. Changes in Biosimilar Knowledge among European Crohn's Colitis Organization [ECCO] Members: An Updated Survey. *J. Crohns Colitis* 10, 1362–1365. doi:10.1093/ecco-jcc/jjw090

- Danese, S., Fiorino, G., Michetti, P., 2014. Viewpoint: knowledge and viewpoints on biosimilar monoclonal antibodies among members of the European Crohn's and Colitis Organization. *J. Crohns Colitis* 8, 1548–1550. doi:10.1016/j.crohns.2014.06.007
- Declerck, P.J., 2013. Biosimilar monoclonal antibodies: a science-based regulatory challenge. *Expert Opin. Biol. Ther.* 13, 153–156. doi:10.1517/14712598.2012.758710
- Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes (DGCCRF), 2016. Abus de position dominante [En ligne]. [Consulté le 02/06/2017]. Disponible sur : <http://www.economie.gouv.fr/dgccrf/Publications/Vie-pratique/Fiches-pratiques/Abus-de-position-dominante>
- Dolarin, R., Reilly, M., 2014. Biosimilars naming, label transparency and authority of choice - survey findings among European physicians. *Biosimilars Initiat. J. GaBI J.* 3, 58–62. doi:10.5639/gabij.2014.0302.018
- Dörner, T., Kay, J., 2015. Biosimilars in rheumatology: current perspectives and lessons learnt. *Nat. Rev. Rheumatol.* 11, 713–724. doi:10.1038/nrrheum.2015.110
- Dörner, T., Strand, V., Castañeda-Hernández, G., Ferraccioli, G., Isaacs, J.D., Kvien, T.K., Martin-Mola, E., Mittendorf, T., Smolen, J.S., Burmester, G.R., 2013. The role of biosimilars in the treatment of rheumatic diseases. *Ann. Rheum. Dis.* 72, 322–328. doi:10.1136/annrheumdis-2012-202715
- Drosos, A.A., Alamanos, I., Voulgari, P.V., Psychos, D.N., Katsaraki, A., Papadopoulos, I., Dimou, G., Siozos, C., 1997. Epidemiology of adult rheumatoid arthritis in northwest Greece 1987-1995. *J. Rheumatol.* 24, 2129–2133.
- Dylst, P., Vulto, A., Simoens, S., 2014. Barriers to the uptake of biosimilars and possible solutions: a Belgian case study. *Pharmacoeconomics* 32, 681–691. doi:10.1007/s40273-014-0163-9

European Medicines Agency (EMA), 2012. Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies - non-clinical and clinical issues [En ligne]. [Consulté le 05/06/2017]. Disponible sur : [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2012/06/WC500128686.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500128686.pdf)

European Medicines Agency (EMA), 2013. Medicines under additional monitoring [En ligne]. [Consulté le 05/06/2017]. Disponible sur : [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/special\\_topics/document\\_listing/document\\_listing\\_000365.jsp](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/special_topics/document_listing/document_listing_000365.jsp)

European Medicines Agency (EMA), 2014. Guideline on similar biological medicinal products [En ligne]. [Consulté le 05/06/2017]. Disponible sur : [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2014/10/WC500176768.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/10/WC500176768.pdf)

European Medicines Agency (EMA), 2017a. Find medicine - European public assessment reports [En ligne]. [Consulté le 17/07/2017]. Disponible sur : [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages%2Fmedicines%2Ffinding%2Fepar\\_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124&searchTab=searchByAuthType&alreadyLoaded=true&isNewQuery=true&status=Authorised&keyword=Enter+keywords&searchType=name&taxonomyPath=&treeNumber=&searchGenericType=biosimilars&genericsKeywordSearch=Submit](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages%2Fmedicines%2Ffinding%2Fepar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124&searchTab=searchByAuthType&alreadyLoaded=true&isNewQuery=true&status=Authorised&keyword=Enter+keywords&searchType=name&taxonomyPath=&treeNumber=&searchGenericType=biosimilars&genericsKeywordSearch=Submit)

European Medicines Agency (EMA), 2017b. Human medicines - Medicines under evaluation [En ligne]. [Consulté le 17/07/2017]. Disponible sur : [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/document\\_listing/document\\_listing\\_000349.jsp](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/document_listing/document_listing_000349.jsp)

European Medicines Agency (EMA), 2017c. Scientific guidelines on biosimilar medicinal products [En ligne]. [Consulté le 05/06/2017]. Disponible sur : [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_000408.jsp&mid=WC0b01ac058002958c](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000408.jsp&mid=WC0b01ac058002958c)

European Medicines Agency (EMA), 2017d. Biosimilars in the UE - Information guide for healthcare professionals [En ligne]. [Consulté le 05/06/2017].

Disponible sur : [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Leaflet/2017/05/WC500226648.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Leaflet/2017/05/WC500226648.pdf)

Farfan-Portet, M.-I., Gerkens, S., Lepage-Nefkens, I., Vinck, I., Hulstaert, F., 2014. Are biosimilars the next tool to guarantee cost-containment for pharmaceutical expenditures? *Eur. J. Health Econ. HEPAC Health Econ. Prev. Care* 15, 223–228. doi:10.1007/s10198-013-0538-4

Farhat, F., Othman, A., El Karak, F., Kattan, J., 2016. Review and results of a survey about biosimilars prescription and challenges in the Middle East and North Africa region. *SpringerPlus* 5, 2113. doi:10.1186/s40064-016-3779-8

Fautrel, B., Gaujoux-Viala, C., 2012. [Medical and economic aspects of rheumatoid arthritis]. *Bull. Académie Natl. Médecine* 196, 1295-1305-1306.

Fautrel, B., Verstappen, S.M.M., Boonen, A., 2011. Economic consequences and potential benefits. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* 25, 607–624. doi:10.1016/j.berh.2011.10.001

Fautrel, B., Woronoff-Lemsi, M.-C., Ethgen, M., Fein, E., Monnet, P., Sibia, J., Wendling, D., 2005. Impact of medical practices on the costs of management of rheumatoid arthritis by anti-TNF $\alpha$  biological therapy in France. *Joint Bone Spine* 72, 550–556. doi:10.1016/j.jbspin.2004.12.009

Fernandez-Lopez, S., Kazzaz, D., Bashir, M., McLaughlin, T., 2015. Assessment of pharmacists' views on biosimilar naming conventions. *J. Manag. Care Spec. Pharm.* 21, 188–195.

France. Code de la santé publique. Article L5125-23-2 Créé par LOI n°2013-1203 du 23 décembre 2013 - art. 47.

France. Code de la santé publique. Article L5125-23-3 Modifié par LOI n°2011-2012 du 29 décembre 2011 - art. 20.

France. Décret no 2015-208 du 24 février 2015 portant sur les durées d'accessibilité et de conservation dans le dossier pharmaceutique des données relatives à la dispensation des vaccins et des médicaments biologiques.

France. LOI n° 2016-1827 du 23 décembre 2016 de financement de la sécurité sociale pour 2017 (1) - Article 96

Franke, L.C., Ament, A.J.H.A., van de Laar, M. a. F.J., Boonen, A., Severens, J.L., 2009. Cost-of-illness of rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Clin. Exp. Rheumatol.* 27, S118-123.

Furneri, G., Mantovani, L.G., Belisari, A., Mosca, M., Cristiani, M., Bellelli, S., Cortesi, P.A., Turchetti, G., 2012. Systematic literature review on economic implications and pharmacoeconomic issues of rheumatoid arthritis. *Clin. Exp. Rheumatol.* 30, S72-84.

Gaujoux-Viala, C., Gossec, L., Cantagrel, A., Dougados, M., Fautrel, B., Mariette, X., Nataf, H., Saraux, A., Trope, S., Combe, B., 2014a. Recommendations of the French Society for Rheumatology for managing rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* 81, 287–297. doi:10.1016/j.jbspin.2014.05.002

Gaujoux-Viala, C., Nam, J., Ramiro, S., Landewé, R., Buch, M.H., Smolen, J.S., Gossec, L., 2014b. Efficacy of conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs, glucocorticoids and tofacitinib: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 73, 510–515. doi:10.1136/annrheumdis-2013-204588

Generics and Biosimilars Initiative, 2017. Biosimilars approved in Europe [En ligne]. [Consulté le 02/06/2017]. Disponible sur : <http://www.gabionline.net/Biosimilars/General/Biosimilars-approved-in-Europe>

Girault, D., Trouvin, J.-H., Blachier-Poisson, C., Gary, F., Laloye, D., participants of round table N°3 of Giens XXX; Bergmann, J.-F., Casadevall, N., Delval, C., De Sahb Berkovitch, R., Fagon, J.-Y., Gersberg, M., Lassale, C., Lechat, P., Le Jeune, C., Montastruc, J.-L., Prugnaud, J.-L., Ratignier-Carbonneil, C., Rey-Coquais, C., 30th Rencontres Nationales de Pharmacologie et Recherche clinique pour l'Innovation et l'Evaluation des Technologies de Santé, 2015. Biosimilars: from technical to pharmacoeconomic considerations. 30th Rencontres Nationales de Pharmacologie et Recherche clinique pour

l'Innovation et l'Evaluation des Technologies de Santé. Tables rondes. *Thérapie* 70, 37–55. doi:10.2515/therapie/2015003

Gogna, R., Cheung, G., Arundell, M., Deighton, C., Lindau, T.R., 2015. Rheumatoid hand surgery: is there a decline? A 22-year population-based study. *Hand* 10, 272-278. doi:10.1007/s11552-014-9708-9

Grabowski, D., Henderson, B., Lam, D., Keystone, E.C., Thorne, C., Jamal, S., Pope, J., Haraoui, B., Lin, D., Revers, L., 2015. Attitudes towards subsequent entry biologics/biosimilars: A survey of Canadian rheumatologists. *Clin. Rheumatol.* 34, 1427–1433. doi:10.1007/s10067-014-2835-4

Grabowski, H., Cockburn, I., Long, G., 2006. The market for follow-on biologics: how will it evolve? *Health Aff. Proj. Hope* 25, 1291–1301. doi:10.1377/hlthaff.25.5.1291

Guillemin, F., Briançon, S., Klein, J.M., Sauleau, E., Pourel, J., 1994. Low incidence of rheumatoid arthritis in France. *Scand. J. Rheumatol.* 23, 264–268.

Guillemin, F., Durieux, S., Daurès, J.-P., Lafuma, A., Saraux, A., Sibilia, J., Bourgeois, P., Sany, J., 2004. Costs of rheumatoid arthritis in France: a multicenter study of 1109 patients managed by hospital-based rheumatologists. *J. Rheumatol.* 31, 1297–1304.

Guillemin, F., Saraux, A., Guggenbuhl, P., Roux, C.H., Fardellone, P., Bihan, E.L., Cantagrel, A., Chary-Valckenaere, I., Euler-Ziegler, L., Flipo, R.-M., Juvin, R., Behier, J.-M., Fautrel, B., Masson, C., Coste, J., 2005. Prevalence of rheumatoid arthritis in France: 2001. *Ann. Rheum. Dis.* 64, 1427–1430. doi:10.1136/ard.2004.029199

Guillon-Munos, A., Daguet, A., Watier, H., 2014. Antibody biosimilars: fears or opportunities?: First LabEx MAbImprove industrial workshop, May 28, 2013; Tours, France. *mAbs* 6, 805–809. doi:10.4161/mabs.28831

GUIPCAR group, 2007. Update of the clinical practice guideline for the management of rheumatoid arthritis in Spain. Spanish Society of Rheumatology, Madrid (Spain) [En ligne]. [Consulté le 02/06/2017]. Disponible sur : [www.taiss.com/publi/absful/guipcar-2007-complete-english.pdf](http://www.taiss.com/publi/absful/guipcar-2007-complete-english.pdf)

- Gulácsi, L., Brodszky, V., Baji, P., Kim, H., Kim, S.Y., Cho, Y.Y., Péntek, M., 2015. Biosimilars for the management of rheumatoid arthritis: economic considerations. *Expert Rev. Clin. Immunol.* 11 Suppl 1, 43–52. doi:10.1586/1744666X.2015.1090313
- Hallersten, A., Fürst, W., Mezzasalma, R., 2016. Physicians prefer greater detail in the biosimilar label (SmPC) - Results of a survey across seven European countries. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 77, 275–281. doi:10.1016/j.yrtph.2016.03.021
- Hallert, E., Husberg, M., Bernfort, L., 2012. The incidence of permanent work disability in patients with rheumatoid arthritis in Sweden 1990-2010: before and after introduction of biologic agents. *Rheumatol. Oxf. Engl.* 51, 338–346. doi:10.1093/rheumatology/ker332
- Hallert, E., Husberg, M., Skogh, T., 2006. Costs and course of disease and function in early rheumatoid arthritis: a 3-year follow-up (the Swedish TIRA project). *Rheumatol. Oxf. Engl.* 45, 325–331. doi:10.1093/rheumatology/kei157
- Haustein, R., de Millas, C., Höer, A., Häussler, H., 2012. Saving money in the European healthcare systems with biosimilars. *Generics Biosimilars Initiat J* 1, 120–6.
- Haut Conseil de la Santé Publique, 2012. Pour une meilleure utilisation des bases de données nationales pour la santé publique et la recherche [En ligne]. [Consulté le 02/06/2017]. Disponible sur : [www.hcsp.fr/explore.cgi/hcspr20120309\\_bddadministration.pdf](http://www.hcsp.fr/explore.cgi/hcspr20120309_bddadministration.pdf)
- Haute Autorité de santé (HAS), 2007a. Polyarthrite rhumatoïde. Diagnostic et prise en charge initiale. Recommandations [En ligne]. [Consulté le 02/06/2017]. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/prdiagnostic\\_prise\\_en\\_charge\\_initiale\\_\\_recommandations\\_2007\\_11\\_30\\_\\_15\\_10\\_8\\_320.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/prdiagnostic_prise_en_charge_initiale__recommandations_2007_11_30__15_10_8_320.pdf)
- Haute Autorité de santé (HAS), 2007b. Polyarthrite rhumatoïde. Prise en charge en phase d'état. Recommandations [En ligne]. [Consulté le 02/06/2017].

Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/pr\\_prise\\_en\\_charge\\_en\\_phase\\_detat\\_recommandations.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/pr_prise_en_charge_en_phase_detat_recommandations.pdf)

Haute Autorité de Santé (HAS), 2007c. Polyarthrite rhumatoïde : aspects thérapeutiques hors médicaments et chirurgie - aspects médico-sociaux et organisationnels [En ligne]. [Consulté le 02/06/2017]. Disponible sur : [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_533480/fr/polyarthrite-rhumatoide-aspects-therapeutiques-hors-medicaments-et-chirurgie-aspects-medico-sociaux-et-organisationnels](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_533480/fr/polyarthrite-rhumatoide-aspects-therapeutiques-hors-medicaments-et-chirurgie-aspects-medico-sociaux-et-organisationnels)

Hewitson, P.J., Debroe, S., McBride, A., Milne, R., 2000. Leflunomide and rheumatoid arthritis: a systematic review of effectiveness, safety and cost implications. *J. Clin. Pharm. Ther.* 25, 295–302.

Hulsemann, J.L., 2005. Direct costs related to rheumatoid arthritis: the patient perspective. *Ann. Rheum. Dis.* 64, 1456–1461. doi:10.1136/ard.2004.031880

Hülsemann, J.L., Ruof, J., Zeidler, H., Mittendorf, T., 2006. Costs in rheumatology: results and lessons learned from the “Hannover Costing Study.” *Rheumatol. Int.* 26, 704–711. doi:10.1007/s00296-005-0070-7

Huscher, D., Merkesdal, S., Thiele, K., Zeidler, H., Schneider, M., Zink, A., German Collaborative Arthritis Centres, 2006. Cost of illness in rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis and systemic lupus erythematosus in Germany. *Ann. Rheum. Dis.* 65, 1175–1183. doi:10.1136/ard.2005.046367

IMS Health, 2016. Delivering on the potential of Biosimilar Medicines. The role of functioning competitive markets [En ligne]. [Consulté le 02/06/2017]. Disponible sur : [http://www.imshealth.com/files/web/IMSH%20Institute/Healthcare%20Briefs/Documents/IMS\\_Institute\\_Biosimilar\\_Brief\\_March\\_2016.pdf](http://www.imshealth.com/files/web/IMSH%20Institute/Healthcare%20Briefs/Documents/IMS_Institute_Biosimilar_Brief_March_2016.pdf)

Jacobs, I., Ewesuedo, R., Lula, S., Zacharchuk, C., 2017. Biosimilars for the Treatment of Cancer: A Systematic Review of Published Evidence. *BioDrugs Clin. Immunother. Biopharm. Gene Ther.* 31, 1–36. doi:10.1007/s40259-016-0207-0

- Jacobs, I., Singh, E., Sewell, K.L., Al-Sabbagh, A., Shane, L.G., 2016. Patient attitudes and understanding about biosimilars: an international cross-sectional survey. *Patient Prefer. Adherence* 10, 937–948. doi:10.2147/PPA.S104891
- Jämsen, E., Virta, L.J., Hakala, M., Kauppi, M.J., Malmivaara, A., Lehto, M.U.K., 2013. The decline in joint replacement surgery in rheumatoid arthritis is associated with a concomitant increase in the intensity of anti-rheumatic therapy. A nationwide register-based study from 1995 through 2010. *Acta Orthopaedica* 84, 331-337. doi:10.3109/17453674.2013.810519
- Jha, A., Upton, A., Dunlop, W.C.N., Akehurst, R., 2015. The Budget Impact of Biosimilar Infliximab (Remsima®) for the Treatment of Autoimmune Diseases in Five European Countries. *Adv. Ther.* 32, 742–756. doi:10.1007/s12325-015-0233-1
- Joensuu, J.T., Huoponen, S., Aaltonen, K.J., Konttinen, Y.T., Nordström, D., Blom, M., 2015. The cost-effectiveness of biologics for the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review. *PloS One* 10, e0119683. doi:10.1371/journal.pone.0119683
- Jonker-Exler, C., 2014. Market entry of biosimilar monoclonal antibodies. 69p. Mémoire : Imperial College London. [En ligne]. [Consulté le 05/06/2017]. Disponible sur : <https://thesis.eur.nl/pub/16597/>
- Jönsson, B., Kobelt, G., Smolen, J., 2008. The burden of rheumatoid arthritis and access to treatment: uptake of new therapies. *Eur. J. Health Econ.* 8 Suppl 2, S61-86. doi:10.1007/s10198-007-0089-7
- Jørgensen, K.K., Olsen, I.C., Goll, G.L., Lorentzen, M., Bolstad, N., Haavardsholm, E.A., Lundin, K.E.A., Mørk, C., Jahnsen, J., Kvien, T.K., on behalf of the NOR-SWITCH study group, 2017. Switching from originator infliximab to biosimilar CT-P13 compared with maintained treatment with originator infliximab (NOR-SWITCH): a 52-week, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet.* 10,389(10086):2304-2316. doi:10.1016/S0140-6736(17)30068-5

- Juillard-Condât, B., Constantin, A., Cambon-Thomsen, A., Bourrel, R., Taboulet, F., 2008. Impact of etanercept on the costs of rheumatoid arthritis (RA): results from a French observational study. *Jt. Bone Spine Rev. Rhum.* 75, 25–28. doi:10.1016/j.jbspin.2007.04.013
- Jung, Y.S., Park, D.I., Kim, Y.H., Lee, J.H., Seo, P.J., Cheon, J.H., Kang, H.W., Kim, J.W., 2015. Efficacy and safety of CT-P13, a biosimilar of infliximab, in patients with inflammatory bowel disease: A retrospective multicenter study. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 30, 1705–1712. doi:10.1111/jgh.12997
- Kahlenberg, J.M., Fox, D.A., 2011. Advances in the medical treatment of rheumatoid arthritis. *Hand Clin.* 27, 11–20. doi:10.1016/j.hcl.2010.09.002
- Kahn, M.F., 2004. Peut-on estimer l'incidence et la prévalence de la polyarthrite rhumatoïde en France ainsi que leur évolution ? *Rev. Rhum.* 71, 180–182. doi:10.1016/j.rhum.2003.10.003
- Kalkan, A., Hallert, E., Bernfort, L., Husberg, M., Carlsson, P., 2014. Costs of rheumatoid arthritis during the period 1990-2010: a register-based cost-of-illness study in Sweden. *Rheumatol. Oxf. Engl.* 53, 153–160. doi:10.1093/rheumatology/ket290
- Katz, S.J., Russell, A.S., 2011. Re-evaluation of antimalarials in treating rheumatic diseases: re-appreciation and insights into new mechanisms of action. *Curr. Opin. Rheumatol.* 23, 278–281. doi:10.1097/BOR.0b013e32834456bf
- Kavanaugh, A., 2007. Economic consequences of established rheumatoid arthritis and its treatment. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* 21, 929–942. doi:10.1016/j.berh.2007.05.005
- Kim, J., Hong, J., Kudrin, A., 2014. 5 Year Budget Impact Analysis of Biosimilar Infliximab for the Treatment of Rheumatoid Arthritis in UK, Italy, France and Germany. *Arthritis Rheumatol* 11, S512 (abstract 1166).
- Kobelt, G., Kasteng, F., 2009. Access to innovative treatments in rheumatoid arthritis in Europe [En ligne]. [Consulté le 05/06/2017]. Disponible sur :

<http://www.comparatorreports.se/Access%20to%20RA%20Treatments%20October%202009.pdf>

- Kobelt, G., Woronoff, A.-S., Richard, B., Peeters, P., Sany, J., 2008. Disease status, costs and quality of life of patients with rheumatoid arthritis in France: the ECO-PR Study. *Jt. Bone Spine Rev. Rhum.* 75, 408–415. doi:10.1016/j.jbspin.2007.07.015
- Kumar, P., Banik, S., 2013. Pharmacotherapy Options in Rheumatoid Arthritis. *Clin. Med. Insights Arthritis Musculoskelet. Disord.* 6, 35–43. doi:10.4137/CMAMD.S5558
- Lajas, C., Abasolo, L., Bellajdel, B., Hernández-García, C., Carmona, L., Vargas, E., Lázaro, P., Jover, J.A., 2003. Costs and predictors of costs in rheumatoid arthritis: a prevalence-based study. *Arthritis Rheum.* 49, 64–70. doi:10.1002/art.10905
- Lammers, P., Criscitiello, C., Curigliano, G., Jacobs, I., 2014. Barriers to the Use of Trastuzumab for HER2+ Breast Cancer and the Potential Impact of Biosimilars: A Physician Survey in the United States and Emerging Markets. *Pharm. Basel Switz.* 7, 943–953. doi:10.3390/ph7090943
- Lapsley, H.M., March, L.M., Tribe, K.L., Cross, M.J., Brooks, P.M., 2001. Living with osteoarthritis: patient expenditures, health status, and social impact. *Arthritis Care Res.* 45, 301–306.
- Lapsley, H.M., March, L.M., Tribe, K.L., Cross, M.J., Courtenay, B.G., Brooks, P.M., 2002. Living with rheumatoid arthritis: expenditures, health status, and social impact on patients. *Ann. Rheum. Dis.* 61, 818–821.
- Le Loët, X., Vittecoq, O., 2001. [Team management of rheumatoid arthritis]. *Ann. Médecine Interne* 152, 513–517.
- Lee, S.J.-A., Kavanaugh, A., 2003. Pharmacological treatment of established rheumatoid arthritis. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol., Established Rheumatoid Arthritis* 17, 811–829. doi:10.1016/S1521-6942(03)00048-2

- Leon, L., Abasolo, L., Carmona, L., Rodriguez-Rodriguez, L., Ramon Lamas, J., Hernandez-Garcia, C., Angel Jover, J., for the emAR Study Group, 2013. Orthopedic Surgery in Rheumatoid Arthritis in the Era of Biologic Therapy. *J Rheumatol* 40, 1850-1855.
- Lepage-Nefkens, 2013. Barriers and opportunities for the uptake of biosimilar medicines in Belgium [En ligne]. [Consulté le 05/06/2017]. Disponible sur : <http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/ShowRecord.asp?ID=32014001264>
- Les Entreprises du Médicament (LEEM), 2014. Biomédicaments en France : état des lieux 2014 [En ligne]. [Consulté le 05/06/2017]. Disponible sur : <http://www.leem.org/sites/default/files/Biom%C3%A9dicaments-etat-des-lieux-2014.pdf>
- Liang, M.H., Larson, M., Thompson, M., Eaton, H., McNamara, E., Katz, R., Taylor, J., 1984. Costs and outcomes in rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Arthritis Rheum.* 27, 522–529.
- Lovenworth, S.J., 2012. The new biosimilar era: the basics, the landscape, and the future [En ligne]. [Consulté le 05/06/2017]. Disponible sur : <https://www.bna.com/the-new-biosimilar-era-the-basics-the-landscape-and-the-future/>
- Lucioni, C., Mazzi, S., Caporali, R., 2015. Budget impact analysis of infliximab biosimilar: the Italian scenery. *Glob. Reg. Health Technol. Assess.* 2, 78–88.
- Lundkvist, J., Kastäng, F., Kobelt, G., 2008. The burden of rheumatoid arthritis and access to treatment: health burden and costs. *Eur. J. Health Econ. HEPAC Health Econ. Prev. Care* 8 Suppl 2, S49-60. doi:10.1007/s10198-007-0088-8
- Magnusson, S., 1996. Treatment of rheumatoid arthritis - does it affect society's cost for the disease? *Rheumatology* 35, 791–795.
- Malaviya, A.P., Östör, A.J.K., 2012. Rheumatoid arthritis and the era of biologic therapy. *Inflammopharmacology* 20, 59–69. doi:10.1007/s10787-012-0123-y

- Malkin, B.J., 2015. Biosimilars patent litigation in the EU and the US: a comparative strategic overview. *Generics Biosimilars Initiat. J.* 4, 113–117. doi:10.5639/gabij.2015.0403.026
- Maravic, M., Daurès, J.-P., Sany, J., 2002. Medicoeconomic evaluations in rheumatology--the example of rheumatoid arthritis. *Jt. Bone Spine Rev. Rhum.* 69, 419–424.
- McCamish, M., Woollett, G., 2012. The rise of the biosimilar. *Expert Rev. Clin. Pharmacol.* 5, 597–599. doi:10.1586/ecp.12.60
- McCarthy, G., Ebel Bitoun, C., Guy, H., 2013. Introduction of an Infliximab Biosimilar (CT-P13): A Five-Year Budget Impact Analysis for the Treatment of Rheumatoid Arthritis in Ireland. *Value Health* 16, A558. doi:10.1016/j.jval.2013.08.1465
- McKeage, K., 2014. A review of CT-P13: an infliximab biosimilar. *BioDrugs Clin. Immunother. Biopharm. Gene Ther.* 28, 313–321. doi:10.1007/s40259-014-0094-1
- Meier, F.M., Frerix, M., Hermann, W., Müller-Ladner, U., 2013. Current immunotherapy in rheumatoid arthritis. *Immunotherapy* 5, 955–974. doi:10.2217/imt.13.94
- Mellstedt, H., 2013. Clinical considerations for biosimilar antibodies. *EJC Suppl.* 11, 1–11. doi:10.1016/S1359-6349(13)70001-6
- Mendoza, C., Ionescu, D., Radière, G., Rémuzat, C., Young, K.E., Toumi, M., 2015. Biosimilar Substitution Policies: An Overview. *Value Health J. Int. Soc. Pharmacoeconomics Outcomes Res.* 18, A525. doi:10.1016/j.jval.2015.09.1616
- Merkesdal, S., Ruof, J., Huelsemann, J.L., Mittendorf, T., Handelsmann, S., Mau, W., Zeidler, H., 2005. Indirect cost assessment in patients with rheumatoid arthritis (RA): Comparison of data from the health economic patient questionnaire HEQ-RA and insurance claims data. *Arthritis Rheum.* 53, 234–240. doi:10.1002/art.21080

- Michaud, K., Messer, J., Choi, H.K., Wolfe, F., 2003. Direct medical costs and their predictors in patients with rheumatoid arthritis: a three-year study of 7,527 patients. *Arthritis Rheum.* 48, 2750–2762. doi:10.1002/art.11439
- Michaud, K., Wolfe, F., 2007. Comorbidities in rheumatoid arthritis. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol., Established Rheumatoid Arthritis* 21, 885–906. doi:10.1016/j.berh.2007.06.002
- Michiels, Y., Pillon, F., 2013. Les traitements de la polyarthrite rhumatoïde. *Actual. Pharm.* 52, 6–13. doi:10.1016/j.actpha.2013.09.020
- Modena, V., Bianchi, G., Roccatello, D., 2013. Cost-effectiveness of biologic treatment for rheumatoid arthritis in clinical practice: an achievable target? *Autoimmun. Rev.* 12, 835–838. doi:10.1016/j.autrev.2012.11.009
- Molinari, A.L., Gewanter, H.L., Loaiza-Bonilla, A., Reilly, M., Kennedy, B., Charles, D., 2016. Global survey of physicians' attitudes toward biologic and biosimilar therapies. *J. Clin. Oncol.* 34 :15\_suppl, e18025-e18025.
- Momohara, S., Inoue, E., Ikari, K., Kawamura, K., Tsukahara, S., Iwamoto, T., Hara, M., Taniguchi, A., Yamanaka, H., 2010. Decrease in orthopaedic operations, including total joint replacements, in patients with rheumatoid arthritis between 2001 and 2007: data from Japanese outpatients in a single institute-based large observational cohort (IORRA). *Ann Rheum Dis.* 69, 312.
- Momohara, S., Tanaka, S., Nakamura, H., Mibe, J., Iwamoto, T., Ikari, K., Nishino, J., Kadono, Y., Yasui, T., Takahashi, K., Takenouchi, K., A., Hashizume, K., Nakahara, R., Kubota, A., Nakamura, T., Nishida, K., Suguro, T., 2011. Recent trends in orthopedic surgery performed in Japan for rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol.* 21, 337-342. doi:10.1007/s10165-011-0426-7
- Moorkens, E., Jonker-Exler, C., Huys, I., Declerck, P., Simoens, S., Vulto, A.G., 2016. Overcoming Barriers to the Market Access of Biosimilars in the European Union: The Case of Biosimilar Monoclonal Antibodies. *Front. Pharmacol.* 7, 193. doi:10.3389/fphar.2016.00193

- Moors, E., 2007. Challenges for the adoption of future biosimilars. *Eur J Hosp Pharmacy Pract* 13, 57–8.
- Mysler, E., Pineda, C., Horiuchi, T., Singh, E., Mahgoub, E., Coindreau, J., Jacobs, I., 2016. Clinical and regulatory perspectives on biosimilar therapies and intended copies of biologics in rheumatology. *Rheumatol. Int.* 36, 613–625. doi:10.1007/s00296-016-3444-0
- Nam, J.L., Ramiro, S., Gaujoux-Viala, C., Takase, K., Leon-Garcia, M., Emery, P., Gossec, L., Landewe, R., Smolen, J.S., Buch, M.H., 2014. Efficacy of biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 73, 516–528. doi:10.1136/annrheumdis-2013-204577
- Nam, J.L., Takase-Minegishi, K., Ramiro, S., Chatzidionysiou, K., Smolen, J.S., van der Heijde, D., Bijlsma, J.W., Burmester, G.R., Dougados, M., Scholte-Voshaar, M., van Vollenhoven, R., Landewé, R., 2017. Efficacy of biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 76, 1113–1136. doi:10.1136/annrheumdis-2016-210713
- Narayanan, S., Nag, S., 2016. Likelihood of use and perception towards biosimilars in rheumatoid arthritis: a global survey of rheumatologists. *Clin. Exp. Rheumatol.* 34, S9-11.
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), 2007. Adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis [En ligne]. [Consulté le 05/06/2017]. Disponible sur : <https://www.nice.org.uk/guidance/ta130>
- Naz, S.M., Symmons, D.P.M., 2007. Mortality in established rheumatoid arthritis. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol., Established Rheumatoid Arthritis* 21, 871–883. doi:10.1016/j.berh.2007.05.003

- Newhall-Perry, K., Law, N.J., Ramos, B., Sterz, M., Wong, W.K., Bulpitt, K.J., Park, G., Lee, M., Clements, P., Paulus, H.E., 2000. Direct and indirect costs associated with the onset of seropositive rheumatoid arthritis. *Western Consortium of Practicing Rheumatologists. J. Rheumatol.* 27, 1156–1163.
- Nikiphorou, E., Kautiainen, H., Hannonen, P., Asikainen, J., Kokko, A., Rannio, T., Sokka, T., 2015. Clinical effectiveness of CT-P13 (Infliximab biosimilar) used as a switch from Remicade (infliximab) in patients with established rheumatic disease. Report of clinical experience based on prospective observational data. *Expert Opin. Biol. Ther.* 15, 1677–1683. doi:10.1517/14712598.2015.1103733
- Nystad, T.W., Fenstad, A.M., Furnes, O., Havelin, L.I., Skredderstuen, A.K., Fevang, B-TS., 2015. Reduction in orthopaedic surgery in patients with rheumatoid arthritis: a Norwegian register-based study. *Scand. J. Rheumatol.* 1-7.
- Olofsson, T., Englund, M., Saxne, T., Jöud, A., Jacobsson, L.T.H., Geborek, P., Allaire, S., Petersson, I.F., 2010. Decrease in sick leave among patients with rheumatoid arthritis in the first 12 months after start of treatment with tumour necrosis factor antagonists: a population-based controlled cohort study. *Ann. Rheum. Dis.* 69, 2131–2136. doi:10.1136/ard.2009.127852
- Organisation for Economic Cooperation and Development (OECD), 2013. Strengthening health information infrastructure for health care quality governance. Good Practices, New Opportunities and Data Privacy Protection Challenges [En ligne]. [Consulté le 02/06/2016]. Disponible sur : [https://www.oecd.org/els/health-systems/Strengthening-Health-Information-Infrastructure\\_Preliminary-version\\_2April2013.pdf](https://www.oecd.org/els/health-systems/Strengthening-Health-Information-Infrastructure_Preliminary-version_2April2013.pdf).
- Orlewska, E., Ancuta, I., Anic, B., Codrenau, C., Damjanov, N., Djukic, P., Ionescu, R., Marinchev, L., Nasonov, E.L., Peets, T., Praprotnik, S., Rashkov, R., Skoupa, J., Tlustochowicz, W., Tlustochowicz, M., Tomsic, M., Veldi, T., Vojinovic, J., Wiland, P., 2011. Access to biologic treatment for rheumatoid arthritis in Central and Eastern European (CEE) countries. *Med. Sci. Monit. Int. Med. J. Exp. Clin. Res.* 17, SR1-13.

- Park, S.H., Kim, Y.-H., Lee, J.H., Kwon, H.J., Lee, S.-H., Park, D.I., Kim, H.K., Cheon, J.H., Im, J.P., Kim, Y.S., Lee, S.Y., Lee, S.J., 2015. Post-marketing study of biosimilar infliximab (CT-P13) to evaluate its safety and efficacy in Korea. *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 9 Suppl 1, 35–44. doi:10.1586/17474124.2015.1091309
- Park, W., Hrycaj, P., Jeka, S., Kovalenko, V., Lysenko, G., Miranda, P., Mikazane, H., Gutierrez-Ureña, S., Lim, M., Lee, Y.-A., Lee, S.J., Kim, H., Yoo, D.H., Braun, J., 2013. A randomised, double-blind, multicentre, parallel-group, prospective study comparing the pharmacokinetics, safety, and efficacy of CT-P13 and innovator infliximab in patients with ankylosing spondylitis: the PLANETAS study. *Ann. Rheum. Dis.* 72, 1605–1612. doi:10.1136/annrheumdis-2012-203091
- Pavy, S., Constantin, A., Pham, T., Gossec, L., Maillefert, J.-F., Cantagrel, A., Combe, B., Flipo, R.-M., Goupille, P., Le Loët, X., Mariette, X., Puéchal, X., Schaeferbeke, T., Sibilia, J., Tebib, J., Wendling, D., Dougados, M., 2006. Methotrexate therapy for rheumatoid arthritis: clinical practice guidelines based on published evidence and expert opinion. *Jt. Bone Spine Rev. Rhum.* 73, 388–395. doi:10.1016/j.jbspin.2006.01.007
- Peyrin-Biroulet, L., Lönnfors, S., Roblin, X., Danese, S., Avedano, L., 2017. Patient Perspectives on Biosimilars: A Survey by the European Federation of Crohn's and Ulcerative Colitis Associations. *J. Crohns Colitis* 11, 128–133. doi:10.1093/ecco-jcc/jjw138
- Pineda, C., Castañeda Hernández, G., Jacobs, I.A., Alvarez, D.F., Carini, C., 2016. Assessing the Immunogenicity of Biopharmaceuticals. *BioDrugs Clin. Immunother. Biopharm. Gene Ther.* 30, 195–206. doi:10.1007/s40259-016-0174-5
- Pugner, K.M., Scott, D.I., Holmes, J.W., Hieke, K., 2000. The costs of rheumatoid arthritis: an international long-term view. *Semin. Arthritis Rheum.* 29, 305–320.
- Putrik, P., Ramiro, S., Kvien, T.K., Sokka, T., Pavlova, M., Uhlig, T., Boonen, A., Working Group "Equity in access to treatment of rheumatoid arthritis in Europe," 2014. Inequities in access to biologic and synthetic DMARDs across

- 46 European countries. *Ann. Rheum. Dis.* 73, 198–206. doi:10.1136/annrheumdis-2012-202603
- Raja, R., Chapman, P.T., O'Donnell, J.L., Ipenburg, J., Frampton, C., Hurst, M., Stamp, L.K., 2012. Comparison of the 2010 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism and the 1987 American Rheumatism Association classification criteria for rheumatoid arthritis in an early arthritis cohort in New Zealand. *J. Rheumatol.* 39, 2098–2103. doi:10.3899/jrheum.120226
- Ramiro, S., Gaujoux-Viala, C., Nam, J.L., Smolen, J.S., Buch, M., Gossec, L., van der Heijde, D., Winthrop, K., Landewé, R., 2014. Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 73, 529–535. doi:10.1136/annrheumdis-2013-204575
- Ramiro, S., Sepriano, A., Chatzidionysiou, K., Nam, J.L., Smolen, J.S., van der Heijde, D., Dougados, M., van Vollenhoven, R., Bijlsma, J.W., Burmester, G.R., Scholte-Voshaar, M., Falzon, L., Landewé, R.B.M., 2017. Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 76, 1101–1136. doi:10.1136/annrheumdis-2016-210708
- Rat, A.-C., Boissier, M.-C., 2004. Rheumatoid arthritis: direct and indirect costs. *Jt. Bone Spine Rev. Rhum.* 71, 518–524. doi:10.1016/j.jbspin.2004.01.003
- Reinisch, W., Smolen, J., 2015. Biosimilar safety factors in clinical practice. *Semin. Arthritis Rheum., Evaluating Biosimilars for the Treatment of Chronic Inflammatory Diseases - Supplement 1* 44, S9–S15. doi:10.1016/j.semarthrit.2015.04.005
- Rémuzat, C., Dorey, J., Cristeau, O., Ionescu, D., Radière, G., Toumi, M., 2017. Key drivers for market penetration of biosimilars in Europe. *J. Mark. Access Health Policy* 5, 1272308. doi:10.1080/20016689.2016.1272308

- Rompas, S., Goss, T., Amanuel, S., Coutinho, V., Lai, Z., Antonini, P., Murphy, M.F., 2015. Demonstrating Value for Biosimilars: A Conceptual Framework. *Am. Health Drug Benefits* 8, 129–139.
- Rossi, D., Modena, V., Sciascia, S., Roccatello, D., 2015. Rheumatoid arthritis: Biological therapy other than anti-TNF. *Int. Immunopharmacol.* 27, 185–188. doi:10.1016/j.intimp.2015.03.019
- Roux, C.H., Saraux, A., Le Bihan, E., Fardellone, P., Guggenbuhl, P., Fautrel, B., Masson, C., Chary-Valckenaere, I., Cantagrel, A., Juvin, R., Flipo, R.-M., Euller-Ziegler, L., Coste, J., Guillemin, F., 2007. Rheumatoid arthritis and spondyloarthropathies: geographical variations in prevalence in France. *J. Rheumatol.* 34, 117–122.
- Rovira, J., Espín, J., García, L., Olry de Labry, A., 2011. The impact of biosimilars' entry in the EU market. *Andal. Sch Pub Health* 30, 1–83.
- Ruof, J., Hulsemann, J., Mittendorf, T., Handelsmann, S., von der Schulenburg, J.M., Zeidler, H., Merkesdal, S., 2003. Costs of rheumatoid arthritis in Germany: a micro-costing approach based on healthcare payer's data sources. *Ann. Rheum. Dis.* 62, 544–549. doi:10.1136/ard.62.6.544
- Sany, J., 2006. Anticorps monoclonaux dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde: vers une révolution thérapeutique. *C. R. Biol.* 329, 228–240. doi:10.1016/j.crv.2005.12.008
- Saraux, A., Guedes, C., Allain, J., Devauchelle, V., Valls, I., Lamour, A., Guillemin, F., Youinou, P., Le Goff, P., 1999. Prevalence of rheumatoid arthritis and spondyloarthropathy in Brittany, France. Société de Rhumatologie de l'Ouest. *J. Rheumatol.* 26, 2622–2627.
- Schneider, C.K., 2013. Biosimilars in rheumatology: the wind of change. *Ann. Rheum. Dis.* 72, 315–318.
- Schoels, M., Wong, J., Scott, D.L., Zink, A., Richards, P., Landewé, R., Smolen, J.S., Aletaha, D., 2010. Economic aspects of treatment options in rheumatoid arthritis: a systematic literature review informing the EULAR

- recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 69, 995–1003. doi:10.1136/ard.2009.126714
- Scott, D.L., 2012. Biologics-based therapy for the treatment of rheumatoid arthritis. *Clin. Pharmacol. Ther.* 91, 30–43. doi:10.1038/clpt.2011.278
- Scott, D.L., Wolfe, F., Huizinga, T.W., 2010. Rheumatoid arthritis. *The Lancet* 376, 1094–1108. doi:10.1016/S0140-6736(10)60826-4
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2011. Management of early rheumatoid arthritis: a national clinical guideline. SIGN, Edinburgh.
- Sécurité sociale, 2014. Les comptes de la sécurité sociale : résultats 2013, prévisions 2014 et 2015 [En ligne]. [Consulté le 05/06/2017]. Disponible sur : <http://www.securite-sociale.fr/Les-comptes-de-la-Securite-sociale-Resultats-2013-previsions-2014-et-2015-septembre-2014>
- Sécurité sociale, 2017. Statistiques et publications - Prévalence ALD [En ligne]. [Consulté le 05/06/2017]. Disponible sur : <https://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/affection-de-longue-duree-ald/prevalence/frequence-des-ald-30-au-regime-general.php>
- Semerano, L., Decker, P., Clavel, G., Boissier, M.C., 2016. Developments with investigational Janus kinase inhibitors for rheumatoid arthritis. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 25:12, 1355-1359, doi:10.1080/13543784.2016.1249565
- Shinde, C.G., Venkatesh, M.P., Kumar, T.M.P., Shivakumar, H.G., 2014. Methotrexate: a gold standard for treatment of rheumatoid arthritis. *J. Pain Palliat. Care Pharmacother.* 28, 351–358. doi:10.3109/15360288.2014.959238
- Sieczkowska, J., Jarzębicka, D., Banaszkiwicz, A., Plocek, A., Gawronska, A., Toporowska-Kowalska, E., Oracz, G., Meglicka, M., Kierkus, J., 2016. Switching Between Infliximab Originator and Biosimilar in Paediatric Patients with Inflammatory Bowel Disease. Preliminary Observations. *J. Crohns Colitis* 10, 127–132. doi:10.1093/ecco-jcc/jjv233

- Simoens, S., 2011. Biosimilar medicines and cost-effectiveness. *Clin. Outcomes Res. CEOR* 3, 29–36. doi:10.2147/CEOR.S12494
- Simoens, S., Verbeken, G., Huys, I., 2012. Biosimilars and market access: a question of comparability and costs? *Target. Oncol.* 7, 227–231. doi:10.1007/s11523-011-0192-7
- Simsek, I., 2010. TNF inhibitors - new and old agents for rheumatoid arthritis. *Bull. NYU Hosp. Jt. Dis.* 68, 204–210.
- Singh, A., Jha, R.K., Mazumder, D., Kapoor, A., 2015. Role Of Budget Impact Analysis In Market Access Of Biosimilars. *Value Health* 18, A529. doi:10.1016/j.jval.2015.09.1640
- Singh, J.A., Furst, D.E., Bharat, A., Curtis, J.R., Kavanaugh, A.F., Kremer, J.M., Moreland, L.W., O'Dell, J., Winthrop, K.L., Beukelman, T., Bridges, S.L., Chatham, W.W., Paulus, H.E., Suarez-almazor, M., Bombardier, C., Dougados, M., Khanna, D., King, C.M., Leong, A.L., Matteson, E.L., Schousboe, J.T., Moynihan, E., Kolba, K.S., Jain, A., Volkman, E.R., Agrawal, H., Bae, S., Mudano, A.S., Patkar, N.M., Saag, K.G., 2012. 2012 Update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis: 2012 ACR RA Treatment Recommendations. *Arthritis Care Res.* 64, 625–639. doi:10.1002/acr.21641
- Smolen, J.S., Aletaha, D., Koeller, M., Weisman, M.H., Emery, P., 2007. New therapies for treatment of rheumatoid arthritis. *The Lancet* 370, 1861–1874. doi:10.1016/S0140-6736(07)60784-3
- Smolen, J.S., Han, C., van der Heijde, D., Emery, P., Bathon, J.M., Keystone, E., Kalden, J.R., Schiff, M., Bala, M., Baker, D., Han, J., Maini, R.N., St Clair, E.W., 2006. Infliximab treatment maintains employability in patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 54, 716–722. doi:10.1002/art.21661
- Smolen, J.S., Aletaha, D., Bijlsma, J.W.J., Breedveld, F.C., Boumpas, D., Burmester, G., Combe, B., Cutolo, M., de Wit, M., Dougados, M., Emery, P., Gibofsky, A.,

Gomez-Reino, J.J., Haraoui, B., Kalden, J., Keystone, E.C., Kvien, T.K., McInnes, I., Martin-Mola, E., Montecucco, C., Schoels, M, van der Heijde, D., for the T2T Expert Committee, 2010. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis.* 69, 631–637. doi:10.1136/ard.2009.123919

Smolen, J.S., Breedveld, F.C., Burmester, G.R., Bykerk, V., Dougados, M., Emery, P., Kvien, T.K., Navarro-Compan, M.V., Oliver, S., Schoels, M, Scholte-Voshaar, M., Stamm, T., Stoffer, M., Takeuchi, T., Aletaha, D., Andreu, J.L., Aringer, M., Bergman, M., Betteridge, N., Bijlsma, H., Burkhardt, H., Cardiel, M., Combe, B., Durez, P., Fonseca, J.E., Gibofsky, A., Gomez-Reino, J.J., Graninger, W., Hannonen, P., Haraoui, B., Kouloumas, M., Landewe, R., Martin-Mola, E., Nash, P., Ostergaard, M., Ostör, A., Richards, P., Sokka-Isler, T., Thorne, C., Tzioufas, A.G., van Vollenhoven, R., de Wit, M., van der Heijde, D., 2015. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis.* 0, 1-13. doi:10.1136/annrheumdis-2015-207524

Smolen, J.S., Landewé, R., Bijlsma, J., Burmester, G., Chatzidionysiou, K., Dougados, M., Nam, J., Ramiro, S., Voshaar, M., van Vollenhoven, R., Aletaha, D., Aringer, M., Boers, M., Buckley, C.D., Buttgerit, F., Bykerk, V., Cardiel, M., Combe, B., Cutolo, M., van Eijk-Hustings, Y., Emery, P., Finckh, A., Gabay, C., Gomez-Reino, J., Gossec, L., Gottenberg, J.-E., Hazes, J.M.W., Huizinga, T., Jani, M., Karateev, D., Kouloumas, M., Kvien, T., Li, Z., Mariette, X., McInnes, I., Mysler, E., Nash, P., Pavelka, K., Poór, G., Richez, C., van Riel, P., Rubbert-Roth, A., Saag, K., da Silva, J., Stamm, T., Takeuchi, T., Westhovens, R., de Wit, M., van der Heijde, D., 2017. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann. Rheum. Dis.* 76, 960–977. doi:10.1136/annrheumdis-2016-210715

Smolen, J.S., Landewe, R., Breedveld, F.C., Buch, M., Burmester, G., Dougados, M., Emery, P., Gaujoux-Viala, C., Gossec, L., Nam, J., Ramiro, S., Winthrop, K., de Wit, M., Aletaha, D., Betteridge, N., Bijlsma, J.W.J., Boers, M., Buttgerit, F., Combe, B., Cutolo, M., Damjanov, N., Hazes, J.M.W., Kouloumas, M., Kvien,

- T.K., Mariette, X., Pavelka, K., van Riel, P.L.C.M., Rubbert-Roth, A., Scholte-Voshaar, M., Scott, D.L., Sokka-Isler, T., Wong, J.B., van der Heijde, D., 2014. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann. Rheum. Dis.* 73, 492–509. doi:10.1136/annrheumdis-2013-204573
- Smolen, J.S., van der Heijde, D., Machold, K.P., Aletaha, D., Landewé, R., 2014. Proposal for a new nomenclature of disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann. Rheum. Dis.* 73, 3–5. doi:10.1136/annrheumdis-2013-204317
- Sokka, T., Kautiainen, H., Pincus, T., Verstappen, S.M., Aggarwal, A., Alten, R., Andersone, D., Badsha, H., Baecklund, E., Belmonte, M., Craig-Müller, J., Mota, L.M.H. da, Dimic, A., Fathi, N.A., Ferraccioli, G., Fukuda, W., Géher, P., Gogus, F., Hajjaj-Hassouni, N., Hamoud, H., Haugeberg, G., Henrohn, D., Horslev-Petersen, K., Ionescu, R., Karateew, D., Kuuse, R., Laurindo, I.M.M., Lazovskis, J., Luukkainen, R., Mofiti, A., Murphy, E., Nakajima, A., Oyoo, O., Pandya, S.C., Pohl, C., Predeteanu, D., Rexhepi, M., Rexhepi, S., Sharma, B., Shono, E., Sibia, J., Sierakowski, S., Skopouli, F.N., Stropuviene, S., Toloza, S., Valter, I., Woolf, A., Yamanaka, H., 2010. Work disability remains a major problem in rheumatoid arthritis in the 2000s: data from 32 countries in the QUEST-RA Study. *Arthritis Res. Ther.* 12, R42. doi:10.1186/ar2951
- Stevenson, J.G., Green, L., 2016. Biologics, Pharmacovigilance, and Patient Safety: It's All in the Name. *J. Manag. Care Spec. Pharm.* 22, 927–930. doi:10.18553/jmcp.2016.22.8.927
- Swartenbroekx, N., Farfan-Portet, null, Espín, J., Gerkens, S., 2014. Incentives for market penetration of biosimilars in Belgium and in five European countries. *J. Pharm. Belg.* 36–46.
- Tanabe, K., Sugimoto, N., Fujimoto, Y., 2015. A Web-Based Survey to Investigate the Extent of Awareness and Understanding for Biosimilar among Japanese Physicians and Pharmacists. *Value Health J. Int. Soc. Pharmacoeconomics Outcomes Res.* 18, A658. doi:10.1016/j.jval.2015.09.2381

- Thakur, K., Biberger, A., Handrich, A., Rezk, M.F., 2016a. Perceptions and Preferences of Two Etanercept Autoinjectors for Rheumatoid Arthritis: A New European Union-Approved Etanercept Biosimilar (Benepali®) Versus Etanercept (Enbrel®) - Findings from a Nurse Survey in Europe. *Rheumatol. Ther.* 3, 77–89. doi:10.1007/s40744-016-0035-1
- Thakur, K., Biberger, A., Handrich, A., Rezk, M.F., 2016b. Patient Perceptions and Preferences of Two Etanercept Autoinjectors for Rheumatoid Arthritis: Findings from a Patient Survey in Europe. *Rheumatol. Ther.* 3, 245–256. doi:10.1007/s40744-016-0048-9
- Tobón, G.J., Youinou, P., Saraux, A., 2010. The environment, geo-epidemiology, and autoimmune disease: Rheumatoid arthritis. *J. Autoimmun.* 35, 10–14. doi:10.1016/j.jaut.2009.12.009
- Tomaszewski, D., 2016. Biosimilar Naming Conventions: Pharmacist Perceptions and Impact on Confidence in Dispensing Biologics. *J. Manag. Care Spec. Pharm.* 22, 919–926. doi:10.18553/jmcp.2016.22.8.919
- Toussirot, É., Bereau, M., 2013. Biosimilaires des agents biologiques Que faut-il en penser ? *Médecine Thérapeutique* 19, 146–150. doi:10.1684/met.2013.0404
- Tsao, N.W., Bansback, N.J., Shojania, K., Marra, C.A., 2012. The issue of comparators in economic evaluations of biologic response modifiers in rheumatoid arthritis. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* 26, 659–676. doi:10.1016/j.berh.2012.07.012
- Avan der Linden, M.P.M., Knevel, R., Huizinga, T.W.J., van der Helm-van Mil, A.H.M., 2011. Classification of rheumatoid arthritis: comparison of the 1987 American College of Rheumatology criteria and the 2010 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism criteria. *Arthritis Rheum.* 63, 37–42. doi:10.1002/art.30100
- Vernaz, N., Haller, G., Girardin, F., Huttner, B., Combescure, C., Dayer, P., Muscionico, D., Salomon, J.-L., Bonnabry, P., 2013. Patented drug extension

- strategies on healthcare spending: a cost-evaluation analysis. *PLoS Med.* 10, e1001460. doi:10.1371/journal.pmed.1001460
- Verstappen, S.M.M., 2004. Determinants of direct costs in Dutch rheumatoid arthritis patients. *Ann. Rheum. Dis.* 63, 817–824. doi:10.1136/ard.2003.014340
- Vezer, B., Buzás, Z., Sebeszta, M., Zrubka, Z., 2016. Authorized manufacturing changes for therapeutic monoclonal antibodies (mAbs) in European Public Assessment Report (EPAR) documents. *Curr. Med. Res. Opin.* 32, 829–834. doi:10.1185/03007995.2016.1145579
- Vonkeman, H.E., van de Laar, M.A.F.J., 2013. The new European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology diagnostic criteria for rheumatoid arthritis: how are they performing? *Curr. Opin. Rheumatol.* 25, 354–359. doi:10.1097/BOR.0b013e32835f6928
- Weise, M., Bielsky, M.-C., De Smet, K., Ehmann, F., Ekman, N., Giezen, T.J., Gravanis, I., Heim, H.-K., Heinonen, E., Ho, K., Moreau, A., Narayanan, G., Kruse, N.A., Reichmann, G., Thorpe, R., van Aerts, L., Vleminckx, C., Wadhwa, M., Schneider, C.K., 2012. Biosimilars: what clinicians should know. *Blood* 120, 5111–5117. doi:10.1182/blood-2012-04-425744
- Wilkie, W.S., Schwieterman, P., 2012. Strategies for the management of rheumatoid arthritis. *Orthopedics* 35, 125–130. doi:10.3928/01477447-20120123-36
- Wilkins, A.R., Venkat, M.V., Brown, A.S., Dong, J.P., Ran, N.A., Hirsch, J.S., Close, K.L., 2014. Patient Perspectives on Biosimilar Insulin. *J. Diabetes Sci. Technol.* 8, 23–25. doi:10.1177/1932296813515132
- Wolfe, F., Allaire, S., Michaud, K., 2007. The prevalence and incidence of work disability in rheumatoid arthritis, and the effect of anti-tumor necrosis factor on work disability. *J. Rheumatol.* 34, 2211–2217.
- Yelin, E., 1996. The costs of rheumatoid arthritis: absolute, incremental, and marginal estimates. *J. Rheumatol. Suppl.* 44, 47–51.

- Yelin, E., Trupin, L., Katz, P., Lubeck, D., Rush, S., Wanke, L., 2003. Association between etanercept use and employment outcomes among patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 48, 3046–3054. doi:10.1002/art.11285
- Yelin, E., Wanke, L.A., 1999. An assessment of the annual and long-term direct costs of rheumatoid arthritis: The impact of poor function and functional decline. *Arthritis Rheum.* 42, 1209–1218. doi:10.1002/1529-0131(199906)42:6<1209::AID-ANR18>3.0.CO;2-M
- Yoo, D.H., 2014. The rise of biosimilars: potential benefits and drawbacks in rheumatoid arthritis. *Expert Rev. Clin. Immunol.* 10, 981–983. doi:10.1586/1744666X.2014.932690
- Yoo, D.H., Hrycaj, P., Miranda, P., Ramitterre, E., Piotrowski, M., Shevchuk, S., Kovalenko, V., Prodanovic, N., Abello-Banfi, M., Gutierrez-Ureña, S., Morales-Olazabal, L., Tee, M., Jimenez, R., Zamani, O., Lee, S.J., Kim, H., Park, W., Müller-Ladner, U., 2013. A randomised, double-blind, parallel-group study to demonstrate equivalence in efficacy and safety of CT-P13 compared with innovator infliximab when coadministered with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: the PLANETRA study. *Ann. Rheum. Dis.* 72, 1613–1620. doi:10.1136/annrheumdis-2012-203090
- Yoo, D.H., Prodanovic, N., Jaworski, J., Miranda, P., Ramitterre, E., Lanzon, A., Baranauskaite, A., Wiland, P., Abud-Mendoza, C., Oparanov, B., Smiyan, S., Kim, H., Lee, S.J., Kim, S., Park, W., 2016. Efficacy and safety of CT-P13 (biosimilar infliximab) in patients with rheumatoid arthritis: comparison between switching from reference infliximab to CT-P13 and continuing CT-P13 in the PLANETRA extension study. *Ann. Rheum. Dis.* doi:10.1136/annrheumdis-2015-208786
- Zhang, W., Anis, A.H., 2011. The economic burden of rheumatoid arthritis: beyond health care costs. *Clin. Rheumatol.* 30 Suppl 1, S25-32. doi:10.1007/s10067-010-1637-6

## Stratégies de prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde : quelle place pour les médicaments biosimilaires ?

### Résumé

Le coût des biomédicaments impacte lourdement le fardeau financier déjà important imposé par la polyarthrite rhumatoïde (PR) à la société. Le but de ce travail était de rechercher les motivations de la prescription des médicaments biosimilaires en rhumatologie, tout particulièrement pour prendre en charge les patients atteints de PR.

Les travaux effectués ont permis d'estimer les économies annuelles réalisables en France avec le médicament biosimilaire de l'infliximab à 13,6 millions d'EUR, pour la seule prise en charge de la PR. Par ailleurs, une enquête menée auprès des rhumatologues et pharmaciens a permis d'identifier les principaux enjeux liés à l'utilisation de ces médicaments. Enfin, le suivi de leur utilisation en région Grand Est entre 2015 et 2016 rend compte de leur utilisation encore modeste.

La mise sur le marché régulière de médicaments biosimilaires, combinée à l'expérience croissante des acteurs et aux dispositifs d'incitation mis en place, devraient permettre de faire progresser la part d'utilisation de ces médicaments dans les prochaines années, et de s'assurer qu'ils tiennent bien leurs engagements sur le plan des économies réalisées.

Mots clés : Médicaments biosimilaires, polyarthrite rhumatoïde, économies, enquête, bases de données médico-administratives

### Résumé en anglais

Biological drugs are associated with high procurement costs and heavily impact the financial burden imposed by rheumatoid arthritis on society. The purpose of this work was to investigate the benefits of using biosimilar drugs in rheumatoid arthritis patients.

This work showed the introduction of biosimilar infliximab could lead to substantial annual cost savings of up to €13.6 million nationally, to treat rheumatoid arthritis patients only. Moreover, a biosimilar survey involving rheumatologists and pharmacists allowed us to identify the main issues at stake. Finally, the monitoring of their use in Grand Est region between 2015 and 2016 account for their relatively low utilization rate.

The regular launch of new biosimilar medicines, together with growing experience of healthcare players and incentive policies, should allow to increase biosimilar uptake in the future, and also to make sure they meet well their commitments in terms of savings generated.

Keywords : Biosimilar drugs, rheumatoid arthritis, cost savings, survey, health insurance claims databases

# UNIVERSITÉ DE STRASBOURG

*ÉCOLE DOCTORALE DES SCIENCES DE LA VIE ET DE LA SANTÉ*

EA 3430

**THÈSE** présentée par :

**Morgane BECK**

soutenue le : **05 Septembre 2017**

pour obtenir le grade de : **Docteur de l'Université de Strasbourg**

Discipline/ Spécialité : Sciences médicales / Santé publique

**Stratégies de prise en charge de la polyarthrite  
rhumatoïde : quelle place pour les médicaments  
biosimilaires ?**

## Volume 2 - ANNEXES

**THÈSE dirigée par :**

Monsieur Michel VELTEN, PU-PH, HDR  
Monsieur Jean SIBILIA, PU-PH, HDR

Directeur de thèse  
Co-directeur de thèse

**RAPPORTEURS :**

Monsieur Bruno FAUTREL, PU-PH, HDR  
Madame Béatrice DEMORÉ, MCU-PH, HDR

Rapporteur externe  
Rapporteur externe

---

**AUTRES MEMBRES DU JURY :**

Madame Dominique GUENOT, DR, HDR  
Madame Christine DEBEURET, PH

Examineur interne  
Examineur externe

# UNIVERSITÉ DE STRASBOURG

*ÉCOLE DOCTORALE DES SCIENCES DE LA VIE ET DE LA SANTÉ*

EA 3430

**THÈSE** présentée par :

**Morgane BECK**

soutenue le : **05 Septembre 2017**

pour obtenir le grade de : **Docteur de l'Université de Strasbourg**

Discipline/ Spécialité : Sciences médicales / Santé publique

**Stratégies de prise en charge de la polyarthrite  
rhumatoïde : quelle place pour les médicaments  
biosimilaires ?**

## **Volume 2 - ANNEXES**

**THÈSE dirigée par :**

Monsieur Michel VELTEN, PU-PH, HDR  
Monsieur Jean SIBILIA, PU-PH, HDR

Directeur de thèse  
Co-directeur de thèse

**RAPPORTEURS :**

Monsieur Bruno FAUTREL, PU-PH, HDR  
Madame Béatrice DEMORÉ, MCU-PH, HDR

Rapporteur externe  
Rapporteur externe

---

**AUTRES MEMBRES DU JURY :**

Madame Dominique GUENOT, DR, HDR  
Madame Christine DEBEURET, PH

Examineur interne  
Examineur externe



**Les annexes sont présentées par ordre d'apparition dans le document principal.**

Abréviations :

- A : article scientifique
- CA : communication affichée
- CO : communication orale
- D : divers
- RL : revue de la littérature

## Liste des annexes

<b>Annexe A1</b> – article scientifique n°1.....	4
<b>Annexe CA1a</b> – communication affichée n°1, résumé .....	16
<b>Annexe CA1b</b> – communication affichée n°1, poster .....	19
<b>Annexe A2</b> – article scientifique n°2.....	21
<b>Annexe CO1</b> – communication orale n°1 .....	28
<b>Annexe RL1</b> – perceptions et attitudes des professionnels de santé vis-à-vis des médicaments biosimilaires.....	42
<b>Annexe A3</b> – article scientifique n°3.....	65
<b>Annexe CO2</b> – communication orale n°2 .....	76
<b>Annexe A4</b> – article scientifique n°4.....	92
<b>Annexe CA2a</b> – communication affichée n°2, résumé .....	101
<b>Annexe CA2b</b> – communication affichée n°2, poster électronique .....	103
<b>Annexe A5</b> – article scientifique n°5.....	111
<b>Annexe CA3a</b> – communication affichée n°3, résumé .....	120
<b>Annexe CA3b</b> – communication affichée n°3, poster .....	123
<b>Annexe RL2</b> – perceptions et attitudes des patients vis-à-vis des médicaments biosimilaires .....	125
<b>Annexe D1</b> – modèle de convention étude SNIIRAM.....	131
<b>Annexe D2</b> – formations validées.....	146

# ANNEXE A1

## Article scientifique n°1

---

**Beck M**, Velten M, Rybarczyk-Vigouret MC, Covassin J, Sordet C, Michel B. Analysis and breakdown of overall 1-year costs relative to inpatient and outpatient care among rheumatoid arthritis patients treated with biotherapies using health insurance claims database in Alsace. *Drugs – Real World Outcomes* 2015;2(3):205-15. doi: 10.1007/s40801-015-0030-9.

# Analysis and Breakdown of Overall 1-Year Costs Relative to Inpatient and Outpatient Care Among Rheumatoid Arthritis Patients Treated with Biotherapies Using Health Insurance Claims Database in Alsace

Morgane Beck<sup>1,2</sup> · Michel Velten<sup>1</sup> · Marie-Christine Rybarczyk-Vigouret<sup>2</sup> · José Covassin<sup>3</sup> · Christelle Sordet<sup>4</sup> · Bruno Michel<sup>2,5</sup>

© The Author(s) 2015. This article is published with open access at Springerlink.com

## Abstract

**Background** The economic burden linked to rheumatoid arthritis (RA) has greatly increased since the inclusion of biotherapies in the therapeutic arsenal.

**Objectives** This study aimed first to look at the breakdown of the rheumatoid arthritis patients on biotherapy in Alsace, France, in 2012, then to evaluate the annual cost per treated patient for each management pathway: inpatient care with intravenous biotherapies and/or outpatient care through the use of subcutaneous drugs, and finally to conduct a cost comparison with a focus on infliximab, adalimumab and etanercept.

**Methods** This observational study was conducted in Alsace using 2012 health claims data from the DCIR (Données de Consommation Inter Régime) and PMSI (Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information) databases, taking into account direct medical and non-medical costs in a real-life setting and from a National Health Insurance perspective.

**Results** There were 5702 RA patients, i.e. 0.31 % of the Alsace population in 2012, including 1075 subjects

(18.85 %) receiving biotherapy treatment. The most frequently prescribed biotherapies were etanercept and adalimumab. The estimated overall cost of care of these 5702 patients was €30.3 million, with about 50 % for the care of the 18.85 % patients on biotherapy. Average costs for inpatient, outpatient and mixed care ranged from €14,197 to €16,873 per patient per year. Annual average cost for management of a single RA patient with infliximab was significantly higher than with adalimumab and etanercept: €16,480 versus €14,116 and €14,338, respectively.

**Conclusion** These findings confirm the trends of initial modelling approaches and quantify the cost difference between various biotherapy management pathways.

## Key Points

The study included rheumatoid arthritis (RA) patients treated with any of the nine biotherapies available in 2012 in France, and evaluated the annual cost per patient through a data linkage between inpatient and outpatient care for the same individual.

Outpatient care was the main management pathway observed. Etanercept and adalimumab were the most commonly used biotherapies to treat RA patients.

Biotherapy acquisition costs and hospital stays were the two main areas of expenditure.

Annual average cost per RA patient management with infliximab was significantly higher compared to patients treated with adalimumab or etanercept. The highest cost of infliximab was essentially explained by the additional hospitalization cost associated with hospital facilities, transportation and higher number of laboratory tests.

✉ Morgane Beck  
morganebeck68@gmail.com; Morgane.BECK@ars.sante.fr

<sup>1</sup> Laboratoire d'épidémiologie et de santé publique-EA 3430, Faculté de Médecine, Université de Strasbourg, 67085 Strasbourg Cedex, France

<sup>2</sup> OMEDIT Alsace, Agence Régionale de Santé d'Alsace, 14, rue du Maréchal Juin, 67084 Strasbourg Cedex, France

<sup>3</sup> Direction Régionale du Service Médical d'Alsace-Moselle, 67003 Strasbourg Cedex, France

<sup>4</sup> Service de rhumatologie, Hôpital de HautePierre, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, 67098 Strasbourg Cedex, France

<sup>5</sup> Service de Pharmacie, Nouvel Hôpital Civil, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Laboratoire HuManiS-EA 7308, Faculté de Pharmacie, Université de Strasbourg, 67098 Strasbourg Cedex, France

## 1 Introduction

The last decade saw the transition for the treatment of moderate-to-severe rheumatoid arthritis (RA) from general immunomodulators to biotherapies. Recent therapeutic guidelines have positioned the biotherapies in the therapeutic arsenal [1–5]. Early treatment of RA with biotherapies translates into substantial cost savings as they appear to improve work ability or prevent future orthopaedic surgery. However, these biological drugs are associated with high procurement costs [6–8].

In parallel, sweeping changes in the organisation of the French healthcare policy have occurred with the implementation since 2004 of a Diagnosis-Related-Groups (DRG) based payment system correlating the government funding of each hospital with specific activity parameters. In addition to the above, innovative and expensive drugs like biotherapies are included in a restricted list: they are completely funded in addition to hospitalisation stays. This payment scheme enables all hospitals to have access to these therapies. However, the percentage of range of cost increase for these innovative drugs is pre-defined at a national level, in an attempt to control the cost expenditure [9].

In this context of close health cost control, a better understanding of how biotherapies impact the costs of managing RA will allow improvement in decisions concerning resource allocation, and also reinforce the compliance with therapeutic guidelines. Predicting the annual cost of biotherapies is complex due the differences in dosing schedules. Furthermore, patients may not respond and may require dose escalation over time or a switch between biotherapies. Some biotherapies are only administered at the hospital while others can also be administered by subcutaneous (SC) route at home, leading to different management pathways [10]. SC biotherapies affect outpatient care expenditure, while intravenous (IV) biotherapies have an impact on hospital expenses. Those differences can lead to a potential reduction of hospital activity which in turn needs to be anticipated.

This study aimed first to look at the breakdown of the RA patients on biotherapy in 2012 in Alsace, and second to estimate the annual cost per treated patient for each management pathway: inpatient care with IV medications and/or outpatient care through the use of SC drugs, all in a real-life setting, and finally to complete a cost comparison with a focus on infliximab, adalimumab and etanercept.

## 2 Patients and Methods

### 2.1 Data Source

A retrospective observational study was conducted by OMEDIT Alsace (Observatoire du Médicament, des Dispositifs médicaux et de l'Innovation Thérapeutique) using administrative claims data from the DCIR (Données de Consommation Inter Régime) and PMSI (Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information) databases from 1 January 2012 to 31 December 2012. Alsace is a French administrative region that accounted for 1.86 million inhabitants in 2012 at whatever age, i.e. 3 % of the French population, and among them 1.41 million people aged 20 years or over.

Data relative to outpatient care and to inpatient care are stored and linked into the DCIR datamart that is part of the SNIIRAM (Système National d'Information Interrégimes de l'Assurance Maladie) data warehouse of National Health Insurance, that records anonymised data about patients who benefit from medical care with intent of having adequate knowledge on expenses concerning all health insurance schemes, thus enabling evaluation of public health policy. The main benefit of its use for epidemiological purposes is to have access to information about the healthcare circuit including hospitalisation and outpatient care for the same individual. Its access is restricted to authorised people specified through a national policy. Information strictly required for the purpose of the study was provided in the form of anonymised and aggregated data by DRSM (Direction Régionale du Service Médical) Alsace-Moselle that has access to DCIR and PMSI databases with respect to the approval of the French data protection authority CNIL (Commission nationale de l'informatique et des libertés). Data extracted concerned the patient population residing and insured in Alsace under the general scheme managed by CNAMTS (Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés), which covered 80 % of residents in Alsace in 2011 [11].

### 2.2 Rheumatoid Arthritis Patient Population

RA is one of the chronic diseases included in the Long Term Diseases (LTD) list for which CNAMTS provides 100 % health insurance coverage. Data extracted from the DCIR and PMSI databases enabled us to consider all RA patients in a real-life setting. The RA patients included in the study were defined as patients residing and insured in Alsace under the general scheme managed by CNAMTS,

who were at least 20 years or older and who had RA classified as LTD no. 22, irrespective of whether or not they had another disease classified as another LTD with the exception of LTD no. 24 (ulcerative colitis and Crohn's disease) and LTD no. 27 (severe active ankylosing spondylitis), since some biotherapies are also approved for use in patients with one or both of these latter diseases [10]. Data pertaining to hospitalisation were described with the possible attribution of one of the following diagnostic codes as the principal or related diagnosis as per the ICD-10 (International Classification of Diseases—10th revision), namely code M05: seropositive rheumatoid arthritis and code M06: other rheumatoid arthritis. The main point for defining a RA population was of having LTD no. 22 with or without hospitalisation with RA codes encoded as primary or secondary diagnosis.

### 2.3 Biotherapies

Several biotherapies were indicated for the treatment of RA in France in 2012 (see Table 1): infliximab, abatacept, tocilizumab and rituximab, which were administered by infusion at hospital, and adalimumab, etanercept, golimumab, certolizumab and anakinra, which were administered by SC route at home [10]. RA patients were included in the biotherapy group as they had at least one claim for a biotherapy treatment registered in the DCIR in 2012. Three biotherapy management pathways have been distinguished: inpatient care that corresponds to patients who are systematically administered biotherapy treatment by infusion at hospital, whether or not they switch from an IV biotherapy to another IV biotherapy during the year of the study; outpatient care that groups patients who are systematically administered biotherapy treatment by the SC route at home, whether or not they switch from a SC biotherapy to another SC biotherapy during the study period; and finally mixed care that clusters patients who switch from IV biotherapy to SC biotherapy or vice versa.

### 2.4 Costs

The viewpoint of the study was that of the French National Health Insurance CNAMTS.

The following direct medical and non-medical cost categories were taken into account for each patient, whether or not he was on biotherapy, and rounded up to the nearest 10 euros: costs for treatment include cost of biotherapy and concomitant medications, and management costs including inpatient and outpatient care. Inpatient care costs were determined on the basis of the 2012 French tariffs per DRG relative to hospitalization in medical, surgical and obstetric wards. Cost data regarding outpatient care were relative to consultation with a general

practitioner or a specialist, cost of SC injections administered at home by nurses were included as well. Other costs included expenses incurred for performing laboratory tests, radiology examinations and kinesitherapy on the patient. A last cost category related to transport expenses. Since all patients included in the study had a RA classified as LTD no. 22, all costs were fully covered by the French National Health Insurance CNAMTS, so that the total expenditure was taken into account.

### 2.5 Statistical Analysis

A first descriptive analysis was carried out in order to describe the biotherapy distribution in the entire RA population, and to calculate the overall cost to support the RA patient care. Then, patients considered to be treated for less than 8 months with biotherapies in 2012 were dropped from the study in order to get a more realistic value of the actual annual average cost per RA patient management. Otherwise, this would have led to an under-estimation of its value. Comparison of demographic variables and clinical characteristics were performed using the Chi-square test, since all of the variables were categorical variables. Annual average costs per patient stratified by biotherapy and concerning infliximab, adalimumab and etanercept were compared using the Mann–Whitney *U* test. A sensitivity analysis was carried out in order to check if costs of managing RA with biotherapies were robust to changes in biotherapy treatment duration, if patients were treated for more than 6, 8 or 10 months.

A *p* value below 0.05 was considered to be of statistical significance. Computations were performed using R, version 3.1.0.

## 3 Results

### 3.1 Biotherapy Distribution in the Patient Population

There were 5702 RA patients, i.e. 0.31 % of overall population of Alsace in 2012, of whom 1075 (18.85 % of RA patients) were under biotherapy treatment. Outpatient care represented 63.8 % of situations studied whereas inpatient care and mixed care reached 32.5 and 3.7%, respectively, of the overall health care for RA. Each of the three sub-groups was divided into different treatment groups, according to the modalities that are described in Table 2. Infliximab, adalimumab and etanercept treatment without any switch during the year represented about two-thirds (66.1 %) of the different management pathways observed. The most commonly used biotherapies were etanercept and adalimumab, which were used for 368 patients (31.4 %) and 339 patients (28.9 %), respectively, whether or not

**Table 1** Biotherapies available in France in 2012 for treating rheumatoid arthritis

Biotherapy	Packaging, presentation	Biotherapy management	Dosage as per SPC, dosing frequency
Infliximab (Remicade <sup>®</sup> )	100 mg 1 vial	Inpatient care	3 mg/kg per injection (up to 7.5 mg/kg) W0, W2, W6 then every 8 weeks
Adalimumab (Humira <sup>®</sup> )	40 mg 2 syringes or pens	Outpatient care	40 mg per injection every 2 weeks (up to weekly)
Etanercept (Enbrel <sup>®</sup> )	25 mg, 50 mg 4 syringes 50 mg 4 pens	Outpatient care	25 mg per injection twice a week, or 50 mg per injection once weekly
Abatacept (Orencia <sup>®</sup> )	250 mg 1 vial	Inpatient care	<60 kg: 500 mg per injection W0, W2, W4 then monthly; 60 kg up to 100 kg: 750 mg per injection W0, W2, W4 then monthly; >100 kg: 1000 mg per injection W0, W2, W4 then monthly
Tocilizumab (Roactemra <sup>®</sup> )	80 mg, 200 mg, 400 mg 1 vial	Inpatient care	8 mg/kg per injection monthly
Rituximab (Mabthera <sup>®</sup> )	100 mg 2 vials 500 mg 1 vial	Inpatient care	1000 mg per injection W0 and W2 and re-evaluation after 24 weeks
Golimumab (Simponi <sup>®</sup> )	50 mg 1 syringe or pen	Outpatient care	50 mg (up to 100 mg if patient >100 kg) per injection monthly
Certolizumab (Cimzia <sup>®</sup> )	200 mg 2 vials	Outpatient care	400 mg per injection W0, W2, W4 then 200 mg per injection every 2 weeks or 400 mg per injection monthly
Anakinra (Kineret <sup>®</sup> )	100 mg 7 syringes	Outpatient care	100 mg per injection daily

SPC summary of product characteristics, W week

they switched to another biotherapy. This was followed by IV biotherapies: abatacept which was used to treat 59 patients (5.0 %), tocilizumab and rituximab were used to treat a total of 201 patients (17.2 %), and infliximab was used to treat 137 patients (11.7 %). Overall, 844 patients (72.0 %) were prescribed infliximab and/or adalimumab and/or etanercept. Other SC biotherapies listed here were among the least represented with only 69 patients thus treated (5.9 %) in 2012: 51 with certolizumab, ten with anakinra and eight with golimumab. The main mixed care switch was between adalimumab and IV biotherapy (11 patients, i.e. 27.5 %). The second situation experienced was a switch between etanercept and IV biotherapy (nine patients, i.e. 22.5 %). Over the total mixed care switch situations encountered, 35 situations (87.5 %) involved at least one anti-TNF treatment.

### 3.2 Description of Cost Categories

Overall cost to support the 5702 RA patient care in Alsace in 2012 was €30.3 million, and costs related to the 18.85 %

of RA patients on biotherapy accounted for €14.9 million, representing 49.2 % of this total amount. Biotherapy acquisition cost represented the largest part of the cost attributable to RA treatment containing biotherapies, followed by hospitalisation cost. In fact, about €10 million could be attributed to the procurement of the biological drugs and €2.4 million linked to hospital facilities, i.e. 67.5 and 16.2 % of the overall expenditure regarding RA patients treated with biotherapies. Almost a quarter of total cost allocated to the management of RA patients that were not treated with biotherapies was attributed to visits to physicians. Details are provided in Table 3.

### 3.3 Baseline Clinical and Demographic Characteristics

After excluding the 213 patients treated for less than 8 months with biotherapies in 2012, a total of 862 patients under biotherapy remained for the analysis. A patient selection flowchart is provided in Fig. 1. In the remaining RA population ( $n = 5489$ ), the male/female sex ratio was

**Table 2** Biotherapy management pathways of adult rheumatoid arthritis patients in Alsace in 2012

Biotherapy management pathways	Number of patients	%
Inpatient care	349	32.5
Infliximab without any switch	117	10.9
IV biotherapy (other than infliximab) with or without any switch	224	20.8
Switch infliximab and IV biotherapy (other than infliximab)	8	0.7
Outpatient care	686	63.8
Adalimumab without any switch	284	26.4
Etanercept without any switch	310	28.8
Switch adalimumab and etanercept	31	2.9
Switch adalimumab and SC biotherapy (other than adalimumab and etanercept)	7	0.7
Switch etanercept and SC biotherapy (other than adalimumab and etanercept)	8	0.7
SC biotherapy (other than adalimumab and etanercept) with or without any switch	46	4.3
Mixed care	40	3.7
Switch SC biotherapy and IV biotherapy	40	3.7
Total	1075	100.0

SC subcutaneous, SC biotherapy golimumab, certolizumab, anakinra, IV intravenous, IV biotherapy abatacept, tocilizumab, rituximab

**Table 3** Breakdown of costs to support the care of rheumatoid arthritis patients in Alsace in 2012

Cost domain	Total costs (euros)		Biotherapy		
	All patients ( <i>n</i> = 5702)	Without biotherapy ( <i>n</i> = 4627)	Inpatient care ( <i>n</i> = 349)	Outpatient care ( <i>n</i> = 686)	Mixed care ( <i>n</i> = 40)
Biotherapy	10,068,780	0	3,131,030	6,498,810	438,940
Visits to physicians	4,807,180	3,828,230	318,080	621,670	39,200
Nurse visits	1,425,350	1,259,780	66,930	89,310	9330
Kinesitherapy	1,160,790	951,370	79,010	123,770	6640
Transportation	1,127,200	769,920	213,170	127,990	16,120
Laboratory tests	1,760,340	1,293,160	203,220	241,420	22,540
Radiology	1,167,390	910,010	87,480	159,770	10,130
Hospital facilities	8,799,530	6,389,000	1,480,000	809,180	121,350
Total cost	30,316,560	15,401,470	5,578,920	8,671,920	664,250

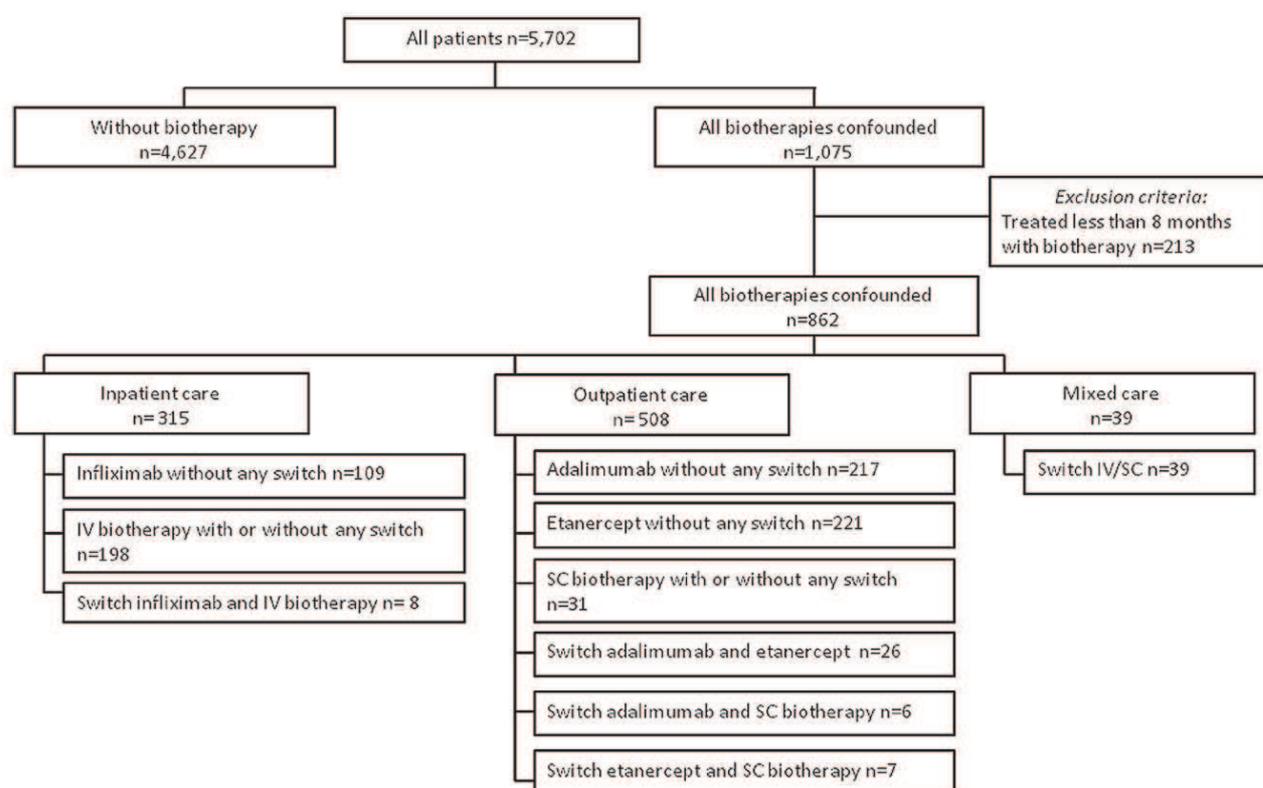
0.38 (*n* = 1516 vs. 3973) and the median age range was 60–69 years. Patients on biotherapy were younger, had fewer comorbidities recognised as LTD and consulted a general practitioner or a specialist more frequently. Baseline characteristics of the study population are summarised in Table 4.

### 3.4 Comparison of Annual Average Costs per Patient

Annual average costs relative to inpatient, outpatient and mixed care are given in Table 5. When looking at patients treated for at least 8 months with biotherapy, biotherapy acquisition costs and hospital stays were the two major items of expenditure, representing 83.4 % of the total expenses of inpatient care, and 84.4 % of total expenses of

mixed care. The amount allocated to biotherapy acquisition reached in itself 80.7 % of the total outpatient care expenses.

Table 6 shows annual average costs per patient with a focus on the three anti-tumour necrosis factor alpha (anti-TNF  $\alpha$ ) therapies infliximab, adalimumab and etanercept, without any switch during the study period. There were no significant cost differences between adalimumab and etanercept, with the exception of biotherapy acquisition, which was greater for adalimumab, and for nurse visits and laboratory tests, which were greater for etanercept. When comparing infliximab with adalimumab and with etanercept, there were no cost differences relative to visits to physicians, nurse visits, kinesitherapy and radiology. Costs relative to biotherapy acquisition were higher for adalimumab and etanercept, and those relative to transport,



**Fig. 1** Patient selection flowchart of adult rheumatoid arthritis patients in Alsace in 2012. *SC* subcutaneous, *SC biotherapy* golimumab, certolizumab, anakinra, *IV* intravenous, *IV biotherapy* abatacept, tocilizumab, rituximab

**Table 4** Clinical and demographic characteristics of adult rheumatoid arthritis patients in Alsace in 2012

Characteristics (n, %)	All RA patients (n = 5489)	Without biotherapy (n = 4627)	All biotherapies combined (overall biotherapy population) (n = 1075)	All biotherapies combined and treated <8 months (n = 213)	All biotherapies combined and treated >8 months (n = 862)
Age range, years					
20–29	104 (1.9)	76 (1.6)	40 (3.7)	12 (5.6)	28 (3.2)
30–39	274 (5.0)	203 (4.4)	96 (8.9)	25 (11.7)	71 (8.2)
40–49	602 (11.0)	448 (9.7)	204 (19.0)	50 (23.5)	154 (17.9)
50–59	1075 (19.6)	796 (17.2)	325 (30.2)	46 (21.6)	279 (32.4)
60–69	1243 (22.6)	1037 (22.4)	255 (23.7)	49 (23.0)	206 (23.9)
70–79	1132 (20.6)	1033 (22.3)	125 (11.6)	26 (12.2)	99 (11.5)
≥80	1059 (19.3)	1034 (22.3)	30 (2.8)	5 (2.3)	25 (2.9)
Gender: male	1516 (27.6)	1260 (27.2)	332 (30.9)	76 (35.7)	256 (29.7)
Other LTD in addition to LTD no. 22	2266 (41.3)	2032 (43.9)	286 (26.6)	52 (24.4)	234 (27.1)
Consultation with a general practitioner	4411 (80.4)	3618 (78.2)	992 (92.3)	199 (93.4)	793 (92.0)
Consultation with a specialist	2133 (38.9)	1668 (36.0)	602 (56.0)	137 (64.3)	465 (53.9)

*LTD* long-term disease

**Table 5** Average cost (mean  $\pm$  standard deviation and percentage of distribution of costs, in euros) of management pathways of adult rheumatoid arthritis patients under biotherapy in Alsace in 2012

Population	Cost domain	Inpatient care ( <i>n</i> = 349)	Outpatient care ( <i>n</i> = 686)	Mixed care ( <i>n</i> = 40)
Overall biotherapy population ( <i>n</i> = 1075)	Biotherapy	8971 $\pm$ 4845 (56.1)	9473 $\pm$ 4083 (74.9)	10, 974 $\pm$ 2869 (66.1)
	Visits to physicians	911 $\pm$ 703 (5.7)	906 $\pm$ 610 (7.2)	980 $\pm$ 776 (5.9)
	Nurse visits	192 $\pm$ 760 (1.2)	130 $\pm$ 525 (1.0)	233 $\pm$ 607 (1.4)
	Kinesitherapy	226 $\pm$ 471 (1.4)	180 $\pm$ 413 (1.4)	166 $\pm$ 333 (1.0)
	Transportation	611 $\pm$ 1 046 (3.8)	187 $\pm$ 827 (1.5)	403 $\pm$ 712 (2.4)
	Laboratory tests	582 $\pm$ 361 (3.6)	352 $\pm$ 239 (2.8)	564 $\pm$ 255 (3.4)
	Radiology	251 $\pm$ 239 (1.6)	233 $\pm$ 223 (1.8)	253 $\pm$ 366 (1.5)
	Hospital facilities	4241 $\pm$ 4187 (26.5)	1180 $\pm$ 3676 (9.3)	3034 $\pm$ 2117 (18.3)
	Total cost	15,985 $\pm$ 7612 (100.0)	12,641 $\pm$ 5642 (100.0)	16,606 $\pm$ 4416 (100.0)
	Population	Cost domain	Inpatient care ( <i>n</i> = 315)	Outpatient care ( <i>n</i> = 508)
Patients treated for at least 8 months with biotherapy ( <i>n</i> = 862)	Biotherapy	9524 $\pm$ 4694 (56.4)	11,451 $\pm$ 2507 (80.7)	11,126 $\pm$ 2737 (66.0)
	Visits to physicians	906 $\pm$ 712 (5.4)	899 $\pm$ 625 (6.3)	984 $\pm$ 786 (5.8)
	Nurse visits	187 $\pm$ 751 (1.1)	144 $\pm$ 573 (1.0)	239 $\pm$ 614 (1.4)
	Kinesitherapy	230 $\pm$ 478 (1.4)	201 $\pm$ 456 (1.4)	170 $\pm$ 336 (1.0)
	Transportation	652 $\pm$ 1079 (3.9)	151 $\pm$ 595 (1.0)	413 $\pm$ 718 (2.4)
	Laboratory tests	590 $\pm$ 370 (3.5)	345 $\pm$ 228 (2.4)	567 $\pm$ 257 (3.4)
	Radiology	245 $\pm$ 231 (1.5)	224 $\pm$ 220 (1.6)	256 $\pm$ 371 (1.5)
	Hospital facilities	4541 $\pm$ 4233 (26.9)	783 $\pm$ 2304 (5.5)	3093 $\pm$ 2111 (18.4)
	Total cost	16,873 $\pm$ 7289 (100.0)	14,197 $\pm$ 3899 (100.0)	16,848 $\pm$ 4195 (100.0)

laboratory tests and hospitalisation were greater for infliximab. Annual average cost per RA patient management with infliximab was significantly higher than those with adalimumab and etanercept: €16,480 vs. €14,116 and €14,338, respectively. The higher cost of infliximab was mainly explained by additional hospitalisation costs linked to hospital facilities, transportation and more frequent laboratory tests. A sensitivity analysis was carried out and showed the costs of managing RA with biotherapies were robust to changes in biotherapy treatment duration, so that the average cost per RA patient management with infliximab was lower than that with adalimumab and etanercept, whether they were treated for more than 6, 8 or 10 months.

#### 4 Discussion

Previous pharmacoeconomic assessments compared costs for administering biotherapies for treating inflammatory rheumatic diseases at both the national and international levels [12–19]. French analyses were theoretical approaches and/or took into consideration only the data extracted from hospital databases (PMSI) [12, 13]. This appears to be the first French study describing inpatient and outpatient costs of biotherapy management pathways in RA using data collected from the National Health Insurance claims database. The study indicates that 18.85 % of RA patients were treated with biotherapies in Alsace in 2012, which represented €14.9 million of the total expenses, and this accounts for almost half of the total amount allocated to treat all RA patients.

There were 5702 patients with RA classified as a LTD no. 22, corresponding to 0.31 % of the inhabitants in Alsace in 2012 when using the number of people whatever their age, i.e. 1.86 million inhabitants. We chose to calculate the percentage of RA patients using the number of people

whatever their age, since the number of RA patients under 20 years old was considered to be negligible, as it represented 1.5 % of entire population with RA classified as LTD no. 22. When only considering the number of 1.41 million of people aged 20 years or over in Alsace in 2012, the proportion of RA patients for this age group increased to 0.40 %. Although this result cannot be treated as prevalence per se, it is consistent with data from the French EPIRHUM-2 (Epidémiologie des rhumatismes inflammatoires) survey that showed in 2001 a RA prevalence of 0.31 % in France, as well as in Lorraine, which is a border region of Alsace [20, 21]. Another study conducted in the northern part of France indicated a prevalence of RA of about 0.20 % in 2005 [22]. Demographic results are coherent with previous studies such as the EPIRHUM-2 survey that showed there was a higher age-specific prevalence of RA in the 65–74 years age range, and a 2004 study that described the characteristics of RA patients managed by hospital-based rheumatologists in France and showed a male/female sex ratio of 0.29 and a mean age of 56.7 years [23].

When ranking the number of patients under biotherapies, the main management pathway encountered was that of outpatient care (63.8 %), and more than 60 % of patients were treated with etanercept or adalimumab. This result supports previous findings of national and international studies showing that outpatient care is an option used extensively in everyday practice [12–17]. The lower use of golimumab, certolizumab and abatacept in 2012 can be explained by the fact that they were commercialised later (September 2012, April 2010 and December 2011, respectively). Few changes in the administration route of the biotherapy treatment were observed during the year in our study: less than 4.0 % of mixed care that could correspond to intolerance or to non-responders, due to the emergence of resistance or to a poor adherence to treatment.

**Table 6** Average cost (mean  $\pm$  standard deviation, in euros) of adult rheumatoid arthritis patients treated for at least 8 months with infliximab (INF), adalimumab (ADA) or etanercept (ETA), without any switch, in Alsace in 2012

Cost domain	INF ( $n = 109$ )	ADA ( $n = 217$ )	ETA ( $n = 221$ )	$p$ value INF/ADA <sup>a</sup>	$p$ value INF/ETA	$p$ value ADA/ETA
Biotherapy	10,345 $\pm$ 5125	11,630 $\pm$ 2356	11,437 $\pm$ 2669	<0.01*	<0.01*	0.01*
Visits to physicians	898 $\pm$ 691	832 $\pm$ 571	893 $\pm$ 619	0.23	0.54	0.40
Nurse visits	87 $\pm$ 305	138 $\pm$ 577	161 $\pm$ 641	0.45	0.20	0.04*
Kinesitherapy	151 $\pm$ 355	189 $\pm$ 436	213 $\pm$ 466	0.91	0.63	0.64
Transportation	493 $\pm$ 862	111 $\pm$ 421	133 $\pm$ 437	<0.01*	<0.01*	0.59
Laboratory tests	499 $\pm$ 316	311 $\pm$ 206	351 $\pm$ 227	<0.01*	<0.01*	0.03*
Radiology	219 $\pm$ 183	209 $\pm$ 211	212 $\pm$ 206	0.87	0.61	0.44
Hospital facilities	3788 $\pm$ 3270	696 $\pm$ 2124	938 $\pm$ 2658	<0.01*	<0.01*	0.29
Total cost	16,480 $\pm$ 6677	14,116 $\pm$ 3736	14,338 $\pm$ 4187	<0.01*	<0.01*	0.56

\* Statistically significant, Mann–Whitney  $U$  test

<sup>a</sup> Comparison between INF and ADA after matching based on age groups ( $n = 109$ )

The study showed that the average cost of adult RA patients treated with IV biotherapies seemed to be higher than that of outpatient care, and that the average cost for patients treated with infliximab was significantly higher than that with adalimumab and etanercept. This finding was quite surprising since the biological follow-up is supposed to be the same whatever the type of biologic used. We assumed that patients under treatment with infliximab may have a systematic biological follow-up when they go to hospital, and are followed more closely than patients under SC biotherapies. Moreover, recommendations for monitoring RA patients treated with anti-TNF  $\alpha$  are: one biological follow-up (liver function tests and complete blood count) at 1 and 3 months, then every 3 months for SC biotherapies, and a biological follow-up at each perfusion, such as every month for infliximab. The monitoring frequency difference could account for why laboratory tests are more costly in the infliximab group.

Cost comparison is only valuable when efficacy and safety of drugs are comparable. Previous studies demonstrated that biotherapies were effective treatments compared to placebo or conventional drugs, and a 2010 meta-analysis showed there were no significant differences in efficacy at 24 weeks between etanercept, adalimumab and infliximab with or without methotrexate treatment [24, 25]. A 2014 review indicated there was no difference in efficacy or in the side-effect profiles between IV and SC biotherapies [26]. Moreover, marketing authorisation for use in RA was granted for a sufficient period of time so that infliximab, adalimumab and etanercept benefited from a particularly extensive post-marketing experience, making the comparison between those three anti-TNF  $\alpha$  therapies available [10]. Cost comparison demonstrated RA patient management was less costly with adalimumab or etanercept than with infliximab. The main cost difference between the three biotherapy options was the hospitalisation cost, which was significantly greater for the IV medication than for SC drugs. When comparing these results with those of international studies evaluating costs in the setting of real world data, it is now obvious that treatment with infliximab is the most expensive. In fact, Schabert et al. [14] carried out a study looking at the annual cost per patient from the payer perspective for etanercept, adalimumab and infliximab in adults with rheumatoid arthritis, psoriasis, psoriatic arthritis or ankylosing spondylitis [14]. They showed that the annual cost per treated RA patient was lowest for etanercept, followed by adalimumab and infliximab (US\$16,787 vs. US\$19,308 and US\$22,939, respectively). The main difference from our study is the identification of a cost difference between adalimumab and etanercept. However, this study did not conduct a direct comparison of these costs and took only the costs of acquisition and administration of biotherapies into account.

A retrospective USA claims analysis providing an evaluation of drug utilisation and costs in a population of RA patients treated with one of the three anti-TNF  $\alpha$  treatments conducted by Bonafede et al. [16] led to the same conclusions than the study of Schabert et al. [14], with an annual cost per treated patient of US\$18,466 for etanercept, US\$20,983 with adalimumab and US\$26,516 with infliximab. Here again, the main differences compared to our study are the following: a direct statistical comparison of costs was not planned nor conducted, and the study only considered direct costs as acquisition and administration of biotherapies. In another survey, Zeidler et al. [19] studied real-life data on costs and dosing patterns in the utilisation of adalimumab, etanercept and infliximab in patients treated in Switzerland for inflammatory rheumatic diseases. Their conclusions were the same as ours when considering daily costs of treatment. They showed that medication costs were by far the most important cost driver, and that daily costs of treatment were similar for etanercept and adalimumab, but were higher for infliximab. One of the main assets of this study was a more complete analysis of direct costs, including, for example, laboratory tests. This analysis, however, was conducted on the entire population suffering from inflammatory rheumatic diseases without any differentiation between RA, ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis.

The current study describes direct medical and non-medical costs taking all biotherapies into account and in a real-life setting. Aside from the possible criticism that quality of medico-administrative databases is more debatable than that of registries devoted to epidemiological surveillance, it is important to recognise that their quality improvement in terms of content and encoding is a constant concern for both CNAMTS and supervisory authorities [27]. The primary goal of medico-administrative databases is to provide information about management and payment of medical care, but their usefulness to support epidemiological studies is now well recognised thanks to their frequent updating and comprehensiveness that allows their use for recent years at more fine-tuned geographical levels. These tools are an asset for studies related to healthcare issues and to the optimisation of the resources management. Moreover, due to their compulsory fulfilling, few data are missing from those databases in contrast to some studies that require data collection in a declaratory mode [28]. It is also important to note that the price of the medicines remained stable over the entire year of the study.

The study had some limitations. Firstly, patients who were not insured under the general scheme were not taken into account. Secondly, data about indirect and intangible costs are lacking because of their relative complexity. Therefore, cost of illness is underestimated but cost comparison should not have been affected since indirect and intangible costs are considered to be the same in each

group. Thirdly, it may be noted that the study provided a snapshot of biotherapies used at a given point in time and did not allow for the observation of changes in prescribing practices over a longer period. Finally, existence of confounding by indication cannot be ruled out. That bias largely met in observational studies would reflect the fact that IV biotherapies could be prescribed in preference to patients who are more fragile than those under SC biotherapies. The differences in patient's characteristics could lead to a greater cost in the infliximab subgroup, but that bias is likely to be limited in this study because all biotherapies are indicated to treat RA at the same stage [10]. The choice of the practitioner to treat with either IV or SC biotherapies is more based on patient's comprehension of his condition and possible adherence to treatment than on a potential frailty. Moreover, a further qualitative analysis of consumption of the medication was carried out and confirmed there was no difference in term of concomitant medication in patients treated with infliximab, adalimumab or etanercept.

## 5 Conclusion

The results showed that costs of RA management lies not only in the price of biotherapies, but also in the cost of hospitalisation of inpatient care. Treatment with infliximab was more costly than with adalimumab or etanercept. These findings are aligned with the beliefs of both national and international publications that demonstrate inpatient care is more expensive than outpatient care, primarily because of hospitalisation costs [12, 14–17]. If all RA patients treated with infliximab in Alsace throughout 2012 had switched to adalimumab or etanercept, the total cost savings would have reached €250,000 at a regional level. Extrapolating to the whole country population, the annual cost saving could be more than €8.3 million. However, even if the study provides strong evidence that infliximab is more expensive than adalimumab or etanercept, final conclusions have to be made in the light of additional concepts such as the notion of quality of life, and some further studies are needed to prove outpatient care is indeed the most cost-effective way to treat RA patients.

Recent market approval of biosimilar medicines will lead to a repositioning of the different RA biotherapy management pathways. For instance, biosimilar infliximab has obtained its European marketing authorisation for RA in September 2013, and its cost should be about 30 % lower than the non biosimilar compound [29]. Likewise, tofacitinib, an oral treatment approved in more than 20 countries, could significantly affect RA patients' management. The medico-administrative databases should provide an effective support to better evaluate the changes brought

by the latest innovations and to shed a new light on questions related to the reduction of healthcare expenses.

**Acknowledgments** The authors are grateful to Pascal Lallemand, Pascale Willem and Bérangère Pierre for extracting the anonymised and aggregated data, to Sylvie Fontanel, Daouda Camara and Catherine Lukasek for support with the design of the study, and to Rama Piotto for proofreading and linguistic review of the manuscript.

### Compliance with Ethical Standards

**Funding** This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial or not-for-profit sectors.

**Conflict of interest** Dr. Sordet received lecture/speaker fees, fees for expert opinion and travel expenses, and was involved in clinical trials with MSD, BMS, Roche, Abbvie, and Pfizer. The other authors have nothing to disclose.

**Ethical approval** The authors state that no ethical approval was needed.

**Open Access** This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>), which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made.

## References

- Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(3):492–509.
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of early rheumatoid arthritis. A national clinical guideline 123. Edinburgh: SIGN; 2011. <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign123.pdf>. Accessed 1 Aug 2014.
- American College of Rheumatology, Singh JA, Furst DE, Bharat A, Curtis JR, Kavanaugh AF, et al. 2012 Update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res*. 2012;64(5):625–39.
- National Institute for Health and Clinical Excellence. Adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis. London: NICE; 2010. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/TA130guidance.pdf>. Accessed 1 Aug 2014.
- GUIPCAR group. Update of the clinical practice guideline for the management of rheumatoid arthritis in Spain. Madrid: Spanish Society of Rheumatology; 2007. p. 301.
- Jönsson B, Kobelt G, Smolen J. The burden of rheumatoid arthritis and access to treatment: uptake of new therapies. *Eur J Health Econ*. 2008;8(Suppl2):S61–86.
- Kavanaugh A. Economic consequences of established rheumatoid arthritis and its treatment. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2007;21(5):929–42.
- Modena V, Bianchi G, Roccatello D. Cost-effectiveness of biologic treatment for rheumatoid arthritis in clinical practice: an achievable target? *Autoimmun Rev*. 2013;12:835–8.

9. Or Z. Implementation of DRG Payment in France: Issues and recent developments. *Health Policy*. 2014;117:146–50.
10. European Medicines Agency (EMA): European public assessment reports. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar\\_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124). Accessed 1 Aug 2014.
11. European Commission: Employment, social affairs and inclusion: your rights country by country: your social security rights in France. <http://ec.europa.eu/social/main.jsp?catId=858>. Accessed 1 Aug 2014.
12. Maravic M. Economic impact of rheumatoid arthritis (RA) biotherapies in France. *Jt Bone Spine*. 2010;77:319–24.
13. Maravic M, Baudens G, Sanchez JP, et al. Biotherapy and rheumatoid arthritis: a medico-economic evaluation from 2008 French Hospital Database. *Jt Bone Spine*. 2012;79:94–102.
14. Schabert VF, Watson C, Joseph GJ, Iversen P, Burudpakdee C, Harrison DJ. Costs of tumor necrosis factor blockers per treated patient using real-world drug data in a managed care population. *J Manag Care Pharm*. 2013;19(8):621–30.
15. Bonafede MM, Gandra SR, Watson C, et al. Cost per treated patient for etanercept, adalimumab, and infliximab across adult indications: a claims analysis. *Adv Ther*. 2012;29(3):234–48.
16. Bonafede M, Joseph GJ, Shah N, et al. Cost of tumor necrosis factor blockers per patient with rheumatoid arthritis in a multi-state Medicaid population. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2014;15(6):381–8.
17. Joyce AT, Gandra SR, Fox KM, et al. National and regional dose escalation and cost of tumor necrosis factor blocker therapy in biologic-naïve rheumatoid arthritis patients in US health plans. *J Med Econ*. 2014;17(1):1–10.
18. Rubio-Terrés C, Ordovás Baines JP, Pla Poblador R, et al. Use and cost of biological disease-modifying anti-rheumatic drugs in Spain (PRAXIS study). *Farm Hosp*. 2007;31(2):78–92.
19. Zeidler J, Mittendorf T, Müller R, et al. Biologic TNF inhibiting agents for treatment of inflammatory rheumatic diseases: dosing patterns and related costs in Switzerland from a payers perspective. *Health Econ Rev* 2012;2(1):20.
20. Guillemain F, Saraux A, Guggenbuhl P, et al. Prevalence of rheumatoid arthritis in France: 2001. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(10):1427–30.
21. Roux CH, Saraux A, Le Bihan E, et al. Rheumatoid arthritis and spondyloarthropathies: geographical variations in prevalence in France. *J Rheumatol*. 2007;34(1):117–22.
22. Biver E, Beage V, Verloop D, et al. Low and stable prevalence of rheumatoid arthritis in northern France. *Jt Bone Spine*. 2009;76:497–500.
23. Sany J, Bourgeois P, Saraux A, et al. Characteristics of patients with rheumatoid arthritis in France: a study of 1109 patients managed by hospital based rheumatologists. *Ann Rheum Dis*. 2004;63:1235–40.
24. Site Réseau d'Évaluation en Économie de la Santé (REES): congrès SFR Paris 2010: Launois R, Le Moine JG, Huynh MT, Boissier MC. Efficacité et tolérance des traitements de la polyarthrite rhumatoïde étudiés par méta-analyse hiérarchique bayésienne. Combinaison simultanée des résultats relevés dans les essais randomisés et les études observationnelles avec groupe contrôle. [http://www.rees-france.com/article.php3?id\\_article=744&var\\_recherche=polyarthrite](http://www.rees-france.com/article.php3?id_article=744&var_recherche=polyarthrite). Accessed 1 Aug 2014.
25. Chen YF, Jobanputra P, Barton P, et al. A systematic review of the effectiveness of adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis in adults and an economic evaluation of their cost-effectiveness. *Health Technology Assessment* 2006;10(42):iii-iv,xi-xiii, 1–229.
26. Nam JL, Ramiro S, Gaujoux-Viala C, et al. Efficacy of biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(3):516–28.
27. Mariette X, Gottenberg JE, Ravaud P, et al. Registries in rheumatoid arthritis and autoimmune diseases: data from the French registries. *Rheumatology*. 2011;50:222–9.
28. Haut Conseil de la santé publique. Pour une meilleure utilisation des bases de données administratives et médicoadministratives nationales pour la santé publique et la recherche. Paris:HCSP; 2012. p. 56. <http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=258>. Accessed 1 Aug 2014.
29. Hausteijn R, De Millas C, Höer A, et al. Saving money in the European healthcare systems with biosimilars. *Generics Biosimilars Initiat J (GaBI Journal)*. 2012;1(3–4):120–6.

# ANNEXE CA1a

## Communication affichée n°1 - résumé

---

**Beck M, Velten M, Rybarczyk-Vigouret MC, Covassin J, Sordet C, Michel B.** Analyse et ventilation des coûts de prise en charge en milieux hospitalier et ambulatoire des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et traités par biothérapie en 2012 en Alsace : exploitation de bases de données médico-administratives. Congrès Société Française de Rhumatologie, Paris, décembre 2014.

## RÉSUMÉ 27<sup>e</sup> CONGRÈS FRANÇAIS DE RHUMATOLOGIE

### Analyse et ventilation des coûts de prise en charge en milieu hospitalier et ambulatoire des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et traités par biothérapie en 2012 en Alsace : exploitation de bases de données médico-administratives

M. Beck<sup>1</sup>, M. Velten<sup>2</sup>, M-C. Rybarczyk-Vigouret<sup>1</sup>, J. Covassin<sup>3</sup>, C. Sordet<sup>4</sup>, B. Michel<sup>1</sup>

<sup>1</sup> OMEDIT Alsace, Agence Régionale de Santé d'Alsace, Strasbourg

<sup>2</sup> Laboratoire d'épidémiologie et de santé publique - EA 3430, Faculté de Médecine, Université de Strasbourg, Strasbourg

<sup>3</sup> Direction Régionale du Service Médical d'Alsace-Moselle, Strasbourg

<sup>4</sup> Rhumatologie, C.H.R.U. Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Strasbourg

Thème : Biothérapies, rhumatismes inflammatoires chroniques

Mots clés (x3) : Polyarthrite rhumatoïde, biothérapies, coût

*Introduction* : Les biothérapies ont considérablement accru les coûts de prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde. Elles peuvent actuellement s'administrer par voie intraveineuse en milieu hospitalier ou par voie sous-cutanée en milieu ambulatoire. Notre étude visait à observer la répartition des prises en charge en milieu hospitalier et ambulatoire des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et traités par biothérapie en Alsace en 2012, à estimer leur coût annuel et enfin à comparer les coûts de prise en charge par trois biothérapies d'efficacité et de tolérance équivalentes : infliximab, adalimumab et etanercept.

*Matériels et méthodes* : Une étude rétrospective de coûts a été conduite en région Alsace en chaînant les informations relatives aux prises en charge ambulatoire et hospitalière des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, à partir de deux bases de données médico-administratives pour l'année 2012 : les Données de Consommation Inter Régime (DCIR) et le Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI). Cette étude a pris en compte des données agrégées et anonymisées à la fois cliniques et démographiques, ainsi que des coûts directs médicaux et non médicaux en situation réelle, analysés sous la perspective de l'Assurance Maladie.

*Résultats* : Il a été observé 5702 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde en Alsace, soit 0,31% de la population Alsacienne en 2012, parmi lesquels 1075 (18,85% des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde) étaient traités par biothérapie. Les molécules les plus utilisées étaient etanercept et adalimumab, avec 60,3% de patients traités par l'une de ces deux molécules en 2012. Le coût global estimé pour prendre en charge la totalité des patients était de 30,3 millions d'euros, et les coûts relatifs aux 18,85% de patients sous biothérapie atteignaient près de la moitié de ce montant soit 14,9 millions d'euros. Le coût d'acquisition de la biothérapie atteignait à lui seul près de 10 millions d'euros. Les coûts moyens annuels de prise en charge par patient en milieu hospitalier, ambulatoire ou mixte atteignaient 16873, 14197 et 16848 euros respectivement. Le coût moyen annuel pour prendre en charge les patients par infliximab était significativement supérieur à ceux observés avec adalimumab et etanercept : 16480 contre 14116 et 14338 euros, respectivement. Cette différence de coûts était principalement due à des coûts plus importants liés à l'hospitalisation, qu'il s'agisse de coûts directement liés au séjour mais également de coûts de transport ou de la réalisation de bilans biologiques.

*Discussion* : Ce travail permet, au travers d'une vision complète du parcours de soins du patient, de quantifier la différence de coûts réels de prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde par les biothérapies selon leur administration en milieu hospitalier ou ambulatoire. Cette première étude française en coûts réels conforte les tendances décrites dans la littérature et confirme que la prise en charge globale incluant des biothérapies intraveineuses est plus coûteuse que celle utilisant des biothérapies sous-cutanées.

*Conclusion* : L'exploitation des bases de données médico-administratives s'avère être un moyen efficace pour réévaluer régulièrement les coûts de prise en charge des patients par les biothérapies et éclairer la réflexion relative à la maîtrise des dépenses de santé.

Conflits d'intérêt :

C.S. : interventions ponctuelles : expert/orateur pour MSD, essais cliniques pour BMS

# ANNEXE CA1b

## Communication affichée n°1 - poster

---

**Beck M, Velten M, Rybarczyk-Vigouret MC, Covassin J, Sordet C, Michel B.** Analyse et ventilation des coûts de prise en charge en milieux hospitalier et ambulatoire des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et traités par biothérapie en 2012 en Alsace : exploitation de bases de données médico-administratives. Congrès Société Française de Rhumatologie, Paris, décembre 2014.

# Analyse et ventilation des coûts de prise en charge en milieu hospitalier et ambulatoire des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et traités par biothérapie en 2012 en Alsace : exploitation de bases de données médico-administratives

M. Beck<sup>1,2</sup>, M. Velten<sup>2</sup>, M.-C. Rybarczyk-Vigouret<sup>1</sup>, J. Covassin<sup>3</sup>, C. Sordet<sup>4</sup>, B. Michel<sup>1,5</sup>

<sup>1</sup> OMEDIT Alsace, Agence Régionale de Santé d'Alsace, Strasbourg

<sup>2</sup> Laboratoire d'épidémiologie et de santé publique - EA 3430, Faculté de Médecine, Université de Strasbourg, Strasbourg

<sup>3</sup> Direction Régionale du Service Médical d'Alsace-Moselle, Strasbourg

<sup>4</sup> Service de Rhumatologie, C.H.R.U. Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Strasbourg

<sup>5</sup> Service de Pharmacie-Stérilisation, C.H.R.U. Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Strasbourg



## Introduction

- Les biothérapies ont considérablement accru les coûts de prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde
- 2 modalités d'administration : voie intraveineuse (IV) et sous-cutanée (SC)
- 3 parcours patients :
  - milieu hospitalier (administration de biothérapies IV),
  - milieu ambulatoire (administration de biothérapies SC),
  - mixte (à la fois en milieu hospitalier et ambulatoire au cours de l'année)

*Quel est l'impact économique de la prise en charge des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde par les biothérapies selon leur administration en milieu hospitalier ou ambulatoire ?*

## Matériels et méthodes

- Etude observationnelle de coûts, retrospective
- 1<sup>er</sup> janvier au 31 décembre 2012
- Chaînage des données relatives aux prises en charge ambulatoire et hospitalière
- Exploitation de 2 bases de données médico-administratives :
  - Données de Consommation Inter Régime (DCIR)
  - Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI)
- Prise en compte de la totalité des biothérapies commercialisées en 2012
- Analyse sous la perspective de l'Assurance Maladie
- Patients résidant en Alsace et assurés au régime général
- Age ≥ 20 ans au 1<sup>er</sup> janvier 2012
- Bénéficiaires de l'Affection de Longue Durée (ALD) n°22 : polyarthrite rhumatoïde évolutive grave
- Données agrégées et anonymisées recueillies :
  - Données cliniques et démographiques
  - Coûts directs médicaux et non médicaux



Conflits d'intérêt : CS : interventions ponctuelles - expérimentateur pour MSD, essais cliniques pour BMS

## Parcours patient rencontré au cours de l'année

Prise en charge ambulatoire (SC)	Prise en charge hospitalière (IV)	Prise en charge mixte (SC + IV au cours de l'année)	Nombre de patients	%
adalmumab uniquement	infiximab uniquement	infiximab uniquement	686	63,8
etanercept uniquement	switch adalmumab et etanercept	biothérapie IV autre que infiximab	284	26,4
switch adalmumab et etanercept	switch de biothérapies SC	switch de biothérapies IV	310	28,8
switch de biothérapies SC	Prise en charge hospitalière (IV)	Prise en charge mixte (SC + IV au cours de l'année)	31	2,9
	infiximab uniquement		61	5,7
	biothérapie IV autre que infiximab		349	32,5
	switch de biothérapies IV		117	10,9
	Prise en charge mixte (SC + IV au cours de l'année)		224	20,8
			8	0,7
			40	3,7

## Analyse des parcours patient, région Alsace, 2012

- Parcours patient le plus fréquent = parcours ambulatoire
- 2 biothérapies les plus utilisées = adalmumab et etanercept
- Comparaison des coûts de prise en charge des patients traités >8 mois par infiximab, adalmumab ou etanercept, région Alsace, 2012

*La prise en charge globale de la polyarthrite rhumatoïde est plus coûteuse avec infiximab qu'avec adalmumab ou etanercept*

Catégorie de coûts (euros)	infiximab (n=109)	adalmumab (n=217)	etanercept (n=221)	valeur de p infiximab vs. adalmumab	valeur de p infiximab vs. etanercept	valeur de p adalmumab vs. etanercept
Acquisition de la biothérapie	10 345 ± 5 125	11 630 ± 2 356	11 437 ± 2 669	<0,01*	<0,01*	0,01*
Consultations médecin	898 ± 691	832 ± 571	893 ± 619	0,23	0,54	0,40
Visites infirmière	87 ± 305	138 ± 577	161 ± 641	0,45	0,20	0,04*
Kinésithérapie	151 ± 355	189 ± 436	213 ± 466	0,91	0,63	0,64
Radiologie	219 ± 183	209 ± 211	212 ± 206	0,87	0,61	0,44
Transports	493 ± 862	111 ± 421	133 ± 437	<0,01*	<0,01*	0,60
Tests de laboratoire	499 ± 316	311 ± 206	351 ± 227	<0,01*	<0,01*	0,03*
Séjours hospitaliers	3 788 ± 3 270	696 ± 2 124	938 ± 2 658	<0,01*	<0,01*	0,29
Total prise en charge	16 480 ± 6 677	14 116 ± 3 736	14 338 ± 4 187	<0,01*	<0,01*	0,56

## Discussion

- Différence de coûts réels de prise en charge globale de la polyarthrite rhumatoïde par les biothérapies selon leur administration en milieu hospitalier ou ambulatoire ≈ 2 000€
- L'étude conforte les résultats d'autres études de coût, dont certaines plus théoriques ou ne prenant pas en compte la totalité du parcours de soins du patient
- Mise en place d'un parcours de soins coordonné et décloisonné, orienté vers un maintien des soins au domicile du patient

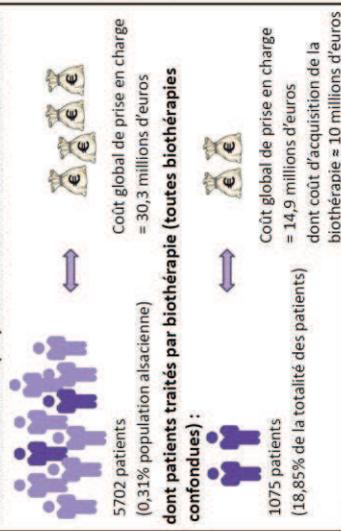
## Conclusion

- L'exploitation des bases de données médico-administratives, un moyen efficace :
  - pour réévaluer régulièrement les coûts de prise en charge des patients par les biothérapies
  - pour apporter des éléments de réponse quant aux questions de réduction des dépenses en santé

## Résultats

Nombre de patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, région Alsace, 2012

Patients atteints de polyarthrite rhumatoïde en Alsace en 2012 :



Coût moyen annuel de prise en charge par patient, par parcours patient, région Alsace, 2012

Parcours	Hospitalier	Ambulatoire	Mixte
Coût (euros)	16 873 €	14 197 €	16 848 €

# ANNEXE A2

## Article scientifique n°2

---

**Beck M, Michel B, Rybarczyk-Vigouret MC, Sordet C, Sibilia J, Velten M.** Biosimilar infliximab for the management of rheumatoid arthritis in France: what are the expected savings? *Eur J Hosp Pharm Eur J Hosp Pharm* 2017;24(2):85-90. doi: 10.1136/ejhpharm-2016-000904.

# Biosimilar infliximab for the management of rheumatoid arthritis in France: what are the expected savings?

M Beck,<sup>1</sup> B Michel,<sup>1,2</sup> M-C Rybarczyk-Vigouret,<sup>1</sup> C Sordet,<sup>3</sup> J Sibilia,<sup>3</sup> M Velten<sup>4</sup>

Pages 22 à 27

Article en texte intégral protégé par droits d'auteur

# ANNEXE CO1

## Communication orale n°1



**Beck M**, Michel B, Rybarczyk-Vigouret MC, Sordet C, Sibilia J, Velten M. Impact économique des médicaments biosimilaires sur l'environnement hospitalier en France. Séminaire ENCC, Strasbourg, novembre 2016.

# Impact économique des médicaments biosimilaires sur l'environnement hospitalier en France

Morgane BECK, Bruno MICHEL, Marie-Christine RYBARCZYK-VIGOURET, Christelle SORDET, Jean SIBILIA, Michel VELTEN

Séminaire ENCC - 24 & 25 novembre 2016  
STRASBOURG

Quel management demain?

Nouveaux outils de pilotage, qualité, nouveaux métiers, révolution numérique, aspects médico-économiques



1

## Impact économique des médicaments biosimilaires sur l'environnement hospitalier en France

### PARTICIPANTS AU TRAVAIL :

- Dr Morgane BECK, Interne en Pharmacie, OMEDIT Alsace
- Dr Bruno MICHEL, Pharmacien, MCU-PH, OMEDIT Alsace, Service de Pharmacie Stérilisation, HUS
- Dr Marie-Christine RYBARCZYK-VIGOURET, Pharmacien, Coordinatrice OMEDIT Alsace
- Dr Christelle SORDET, Rhumatologue, MCU-PH, Service de Rhumatologie, HUS
- Pr Jean SIBILIA, Rhumatologue, PU-PH, Chef du Service de Rhumatologie, HUS
- Pr Michel VELTEN, Directeur du Laboratoire d'Epidémiologie et de Santé Publique, PU-PH, EA3430, Faculté de Médecine, Université de Strasbourg

### CONFLITS D'INTERET :

Aucun

2

# Médicaments biosimilaires

## Contexte et enjeux

# 1

3

## Dépenses en biomédicaments en France - 2015

### Hôpital

Top 5 des dépenses  
médicaments de la liste en sus,  
établissements MCO publics et privés

- 1 **bevacizumab** (Avastin®) = 350 millions d'EUR
- 2 **infiximab** (Remicade®, Inflectra®, Remsima®) = 326 millions d'EUR
- 3 **rituximab** (MabThera®) = 265 millions d'EUR
- 4 **immunoglobulines humaines normales** (Privigen®, Tegeline®, ...) = 265 millions d'EUR
- 5 **trastuzumab** (Herceptin®) = 261 millions d'EUR

= 49,3% des dépenses de la liste en sus 2015  
(dépenses totales liste en sus = 2,975 milliards d'EUR)



(données Scan Santé ATIH)

4

## Dépenses en biomédicaments en France - 2015

### Ville

Top 5 des remboursements  
des médicaments délivrés en ville,  
tous prescripteurs confondus (hors paracétamol)

- 1 **adalimumab** (Humira®) = 446 millions d'EUR
- 2 **ranibizumab** (Lucentis®) = 323 millions d'EUR
- 3 **rosuvastatine** (Crestor®) = 281 millions d'EUR
- 4 **etanercept** (Enbrel®) = 269 millions d'EUR
- 5 **insuline glargine** (Lantus®) = 251 millions d'EUR



= **8,2% des remboursements médicaments délivrés en ville 2015**  
(total remboursement médicaments en ville en 2015 = 19,217 milliards d'EUR)

(données Médic'AM)

5

## Biomédicaments : médicaments biologiques de référence et médicaments biosimilaires

Biomédicaments: substances actives issues de la biotechnologie

- Biothérapies ou médicaments biologiques de référence
- Médicaments biosimilaires



**Perte de brevet**

**Médicament biosimilaire : définition** (article L5121-1-15 du Code de la Santé Publique)



6

## Différences médicament générique / médicament biosimilaire

	Médicament générique	Médicament biosimilaire
Procédé de fabrication	Synthèse chimique	Synthèse biologique
Concept	Bioéquivalence	Similarité en termes de qualité, d'efficacité et de sécurité
Taille et poids moléculaire	Petite taille, poids faible (exemple : aspirine 21 atomes, 180 Da)	Grande taille, poids élevé (exemple : anticorps monoclonal ≈25 000 atomes, 150 000 Da)
Complexité	Structure simple et bien définie	Structure de haute complexité, hétérogène
Durée de développement	Courte (≈ 1-3 ans)	Longue (≈ 5-6 ans)
Coût de développement	1 à 3 millions d'EUR	100 à 300 millions d'EUR
Dossier de demande d'AMM	Dossier bibliographique et étude de bioéquivalence	Dossier pré-clinique comportant des études de pharmacodynamie et de toxicologie Dossier clinique comportant des essais cliniques de phase I et de phase III

7

## 15 médicaments biosimilaires commercialisés en France (2016)

Substance active	Biomédicament de référence	Médicament biosimilaire	Autorisation EMA
<b>somatropine</b>	Genotropin®	Omnitrope®	12/04/2006
<b>epoetine alfa</b>	Eprex®	Binocrit®	28/08/2007
<b>epoetine zeta</b>	Eprex®	Retacrit®	18/12/2007
<b>filgrastim</b>	Neupogen®	Tevagrastim®	15/09/2008
		Ratiograstim®	15/09/2008
		Zarzio®	06/02/2009
		Nivestim®	08/06/2010
		Accofil®	18/09/2014
<b>infliximab</b>	Remicade®	Remsima®	10/09/2013
		Inflectra®	10/09/2013
		Flixabi® (à venir)	01/04/2016
<b>follitropine alfa</b>	GONAL-f®	Bemfola®	27/03/2014
		Ovaleap®	27/09/2013
<b>insuline glargine</b>	Lantus®	Abasaglar®	09/09/2014
<b>etanercept</b>	Enbrel®	Benepali®	19/11/2015



8

## Médicaments biosimilaires

### Vers quelles économies?

# 2

9

### Analyses d'impact budgétaire

Auteurs	Médicaments biosimilaires/ indications	Pays	Economies estimées (€)/ Horizon temporel (années)
<i>Haustein et al. (2012)</i>	époétine, filgrastim et anticorps monoclonaux toutes indications	France, Allemagne, Italie, Pologne, Roumanie, Espagne, Suède et Royaume-Uni	<b>11,8 à 33,4 milliards € entre 2007 et 2020</b>
<i>Jha et al. (2015)</i>	infiximab maladies inflammatoires	Allemagne, Royaume-Uni, Italie, Pays-Bas, Belgique	<b>25,8 à 77,4 millions € annuels</b>
<i>Brodzky et al. (2014)</i>	infiximab polyarthrite rhumatoïde	Bulgarie, République Tchèque, Hongrie, Pologne, Roumanie, Slovaquie	<b>15,3 à 20,8 millions € en 3 ans</b>
<i>McCarthy et al. (2013)</i>	infiximab polyarthrite rhumatoïde	Irlande	<b>5,31 millions € en 5 ans</b>

10

## Quelles économies attendues en France?

### Un exemple en pratique :

Estimation des économies potentielles liées à la mise sur le marché du médicament biosimilaire de l'infliximab pour la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde en région Alsace et en France



11

## Économies potentielles liées à la mise sur le marché du médicament biosimilaire de l'infliximab

### **infliximab**

médicament réservé à l'usage hospitalier

#### **Principales indications :**

- gastro-entérologie (*maladie de Crohn, rectocolite hémorragique*)
- rhumatologie (*polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante*)
- dermatologie (*psoriasis*)

#### **N°2 des dépenses médicaments de la liste en sus en 2014 et 2015**

**Dépenses Remicade® 2014 en France = 328 millions d'EUR**

(données Scan Santé ATIH)

- **médicament biologique de référence** (Remicade®)
- **médicaments biosimilaires** (Inflectra®, Remsima®)
  - premiers médicaments biosimilaires d'un anticorps monoclonal
  - disponibles en France depuis février 2015



12

## Économies potentielles liées à la mise sur le marché du médicament biosimilaire de l'infliximab

### Méthodologie :

**Outil utilisé :** bases de données médico-administratives

**Chaînage de données DCIR et PMSI, année 2012, territoire Alsace :**

- DCIR : Données de Consommation Inter-régimes
- PMSI : Programme de Médicalisation des Systèmes d'information

*(Beck M et al. Drugs – Real World Outcomes 2015)*

### → Population étudiée (1/2)

- Patients ≥20 ans, bénéficiant d'une prise en charge au titre de l'ALD n°22 : polyarthrite rhumatoïde évolutive grave, assurés au régime général et résidant en Alsace
- Nombre de patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et éligibles pour un traitement par biothérapie estimé à partir du chaînage de données DCIR-PMSI

13

## Économies potentielles liées à la mise sur le marché du médicament biosimilaire de l'infliximab

### Méthodologie :

### → Population étudiée (2/2)

- Nombre de nouveaux patients atteints de polyarthrite rhumatoïde estimés à partir des données d'incidence de l'ALD n°22 en Alsace et en France (*données Ameli*)
- Extrapolation des données à la France entière à partir des données de population Insee

### → Calcul des coûts d'acquisition des médicaments

*Prise en compte des données de consommation réelles et des prix actualisés*

- Prise en compte de l'évolution des prix d'adalimumab, etanercept et infliximab biomédicament de référence entre 2012 et 2015
- Prise en compte du prix du médicament biosimilaire de l'infliximab (Inflectra®) négocié par le groupement d'achat UniHA

14

## Économies potentielles liées à la mise sur le marché du médicament biosimilaire de l'infliximab

**Méthodologie :** Évolution des prix (HT) de l'adalimumab, etanercept, infliximab biomédicament de référence et infliximab biosimilaire entre 2012 et 2015

Biothérapie	Packaging, présentation	Prix de vente hors taxe (€) en 2012	Prix de vente hors taxe (€) en 2015	Évolution du prix entre 2012 et 2015 (%)
 HUMIRA adalimumab	40 mg seringue ou stylo	462,11 €	417,01 €	<b>-9,76%</b>
 Enbrel etanercept	25 mg seringue	113,47 €	105,67 €	<b>-6,88%</b>
	50 mg seringue ou stylo	226,95 €	211,34 €	<b>-6,88%</b>
 Remicade <sup>®</sup> INFLIXIMAB	100 mg flacon	482,67 €	434,40 €	<b>-10,0%</b>
 INFLECTRA <sup>®</sup> INFLIXIMAB	100 mg flacon	<i>non concerné</i>	434,40 €	<b>Prix négocié uniHA : 269.33 € soit -38,0%</b>

15

## Économies potentielles liées à la mise sur le marché du médicament biosimilaire de l'infliximab

**Méthodologie :**

→ **Calcul des coûts de prise en charge des patients**

- Estimation des coûts moyens annuels de prise en charge: prise en compte des **coûts directs médicaux et non médicaux suivants** :
  - Médicaments
  - Hospitalisation
  - Transports
  - Visites infirmières au domicile du patient
  - Consultations médecins
  - Kinésithérapie
  - Examens de laboratoire
  - Imagerie



16

## Économies potentielles liées à la mise sur le marché du médicament biosimilaire de l'infliximab

### Méthodologie :

→ **Scénarios étudiés** *Différents scénarios d'utilisation du médicament biosimilaire de l'infliximab, avec une pénétration sur le marché de 0 à 100%*

**Scénario de base** : pas de médicament biosimilaire, tous les patients sont traités avec le biomédicament de référence

**Scénario 1 = scénario extrême** : tous les patients traités avec le biomédicament de référence passent au médicament biosimilaire

**Scénario 2 = patients naïfs** : seules les initiations de traitement par médicament biologique se font avec un médicament biosimilaire de l'infliximab :

- 2a. nouveaux patients qui auraient été traités par infliximab
- 2b. nouveaux patients qui auraient été traités par infliximab, etanercept ou adalimumab

**Scénario 3 = interchangeabilité** : autorisation de passage du biomédicament de référence au médicament biosimilaire :

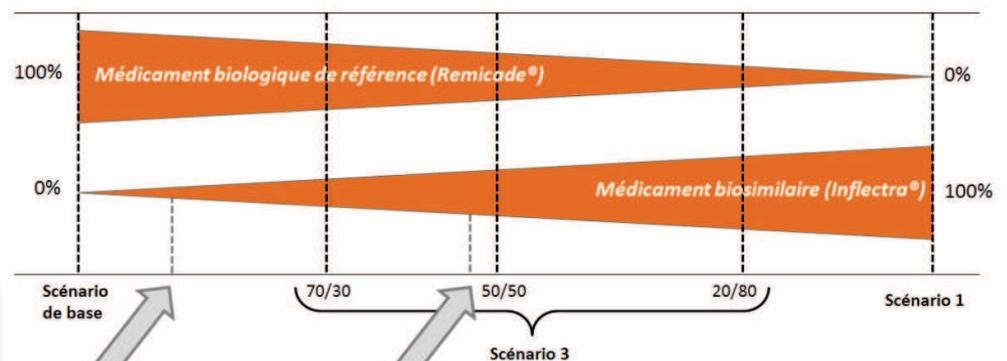
- 3a. 30%
- 3b. 50%
- 3c. 80% de passage au médicament biosimilaire

17

## Économies potentielles liées à la mise sur le marché du médicament biosimilaire de l'infliximab

### Méthodologie :

→ **Scénarios étudiés**



**Scénario de base**

**Scénario 1** = totalité des patients

**Scénario 2** = patients naïfs

**Scénario 3** = interchangeabilité

Scénarios d'utilisation du médicament biosimilaire de l'infliximab

18

## Économies potentielles liées à la mise sur le marché du médicament biosimilaire de l'infliximab

### Résultats :

Économies annuelles estimées en France et traduction en nombre de patients pouvant être traités une année par médicament biosimilaire, en fonction des différents scénarios

Si tous les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et traités par le biomédicament de référence passaient au médicament biosimilaire :

**économie annuelle estimée à 13,6 millions d'EUR à l'échelon national**

La somme économisée peut représenter jusqu'à **1 141 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et pris en charge une année par biothérapie**

Scénario	Economies (M€)	Patients (n)
Scénario de base	0,0 M€	0
<b>Totalité des patients</b>		
Scénario 1 (100%)	13,6 M€	1141
<b>Patients naïfs</b>		
Scénario 2a	1,4 M€	115
Scénario 2b	4,0 M€	334
<b>Interchangeabilité</b>		
Scénario 3a (30%)	4,1 M€	342
Scénario 3b (50%)	6,8 M€	570
Scénario 3c (80%)	10,9 M€	913

19

Médicaments biosimilaires  
Quelles conséquences sur  
l'environnement hospitalier?

3

20



## Évolution des recommandations de l'ANSM

### État des lieux sur les médicaments biosimilaires

– septembre 2013

« Si le choix entre le produit de référence et son biosimilaire reste libre en l'absence de traitement antérieur identifié, il n'est pas recommandé après une première administration de modifier la prescription initiale en substituant une spécialité par une autre »

– mai 2016

« Au vu de l'évolution des connaissances et de l'analyse continue des données d'efficacité et de sécurité des médicaments biosimilaires au sein de l'Union européenne, il ressort qu'une position excluant formellement toute interchangeabilité en cours de traitement ne paraît plus justifiée. »

Une interchangeabilité peut être envisagée à condition de respecter les conditions suivantes :

**1. information et accord du patient ; 2. surveillance clinique appropriée; 3. traçabilité**



21

## Dispositifs d'incitation

### À l'hôpital

– **dispositif de l'écart médicament indemnisable (EMI)**

Médicaments de la liste en sus

Écart entre prix initial fixé par le CEPS et le prix négocié

{ 50% Hôpital  
50% Assurance maladie

– **réflexion sur des indicateurs dans le Contrat de Bon Usage**

### En ville

– **article 50 du projet de loi de financement de la sécurité sociale (PLFSS) pour 2017 :** substitution par le pharmacien désormais possible en cours de traitement

– **rémunération sur objectifs de santé Publique (ROSP)**

22

# Médicaments biosimilaires

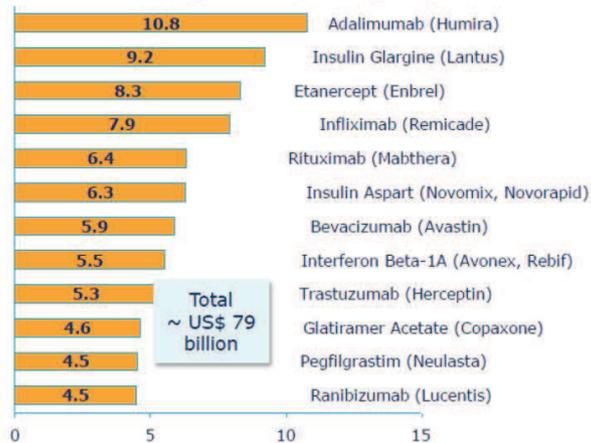
## Quelles perspectives?

# 4

23

## Pertes de brevets des biomédicaments

Global Sales (MAT 06/2014), US\$ billion



EU expiry date	US expiry date
2018	2016
2015	2016
2015	2028 (extended)
2015	2018
Expired	2018
Expired	Expired
2019	2019
2015	2016
Expired	2019
2017	2015
2015	2015
2016	2016

Not considered existing biosimilars such as Epoetin Alfa expired in EU, but still patent protected in the US

Source: IMS MIDAS, 06/2014, Rx bound, IMS Patent focus

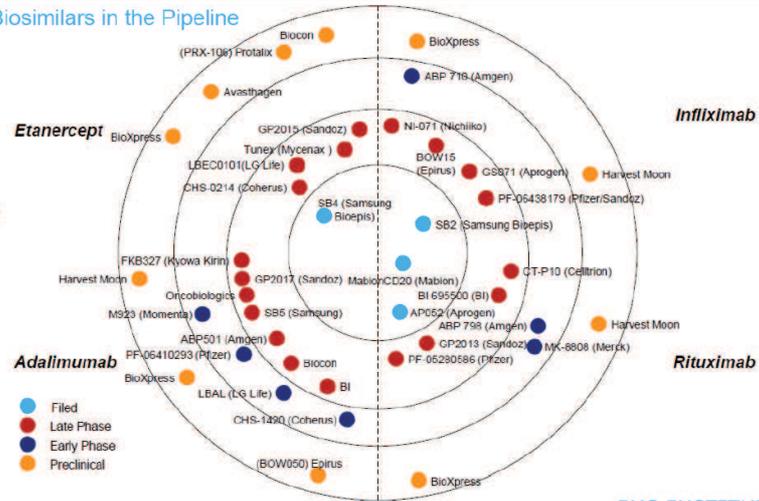
24

## Médicaments biosimilaires en cours de développement

### Exemple :

Pour 4 médicaments biologiques de référence  
→ fin 2015, **41 médicaments biosimilaires** en cours de développement

Biosimilars in the Pipeline



IMS INSTITUTE  
HEALTHCARE INFORMATICS

25

Merci pour votre attention

Avez-vous des questions?

Morgane.BECK@ars.sante.fr

26

# ANNEXE RL1

## **Perceptions et attitudes des professionnels de santé vis-à-vis des médicaments biosimilaires**



Perceptions et attitudes des professionnels de santé vis-à-vis des médicaments biosimilaires

Auteurs	Type d'étude	Pays	Professionnels de santé interrogés	Nombre de réponses	Principaux résultats
Lammers et al. (2014)	enquête rémunérée en ligne de 10 minutes, conduite de décembre 2012 à janvier 2013	États-Unis, Mexique, Turquie, Russie, Brésil	7 994 médecins invités par téléphone ou par e-mail à participer à l'étude (oncologues ou hémato-oncologues ayant exercé à temps plein entre 2 et 30 ans, avec une file active de patients pris en charge composée d'un minimum de 20% de patients atteints de cancer du sein)	500 médecins (200 aux États-Unis et 75 dans les autres pays)	<p>● les principales barrières à l'utilisation du trastuzumab étaient liées à la disponibilité du produit dans les hôpitaux ou cliniques, à la non prise en charge par l'assurance du patient, au reste à charge pour le patient, aux comorbidités contre-indiquant l'utilisation du médicament, et au suivi des recommandations d'utilisation</p> <p>● 45% des médecins ont indiqué qu'ils augmenteraient leur prescription d'anticorps anti-HER2 si une version biosimilaire du trastuzumab moins onéreuse était disponible (29% aux États-Unis, 81% en Russie)</p> <p><b>Barrières à l'utilisation du trastuzumab pour la prise en charge du cancer du sein HER2+, et impact potentiel des biosimilaires</b></p>

Auteurs	Type d'étude	Pays	Professionnels de santé interrogés	Nombre de réponses	Principaux résultats
<p><i>Dylst et al. (2014)</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● enquête qualitative : interviews semi-structurés conduits par 5 étudiants en pharmacie, avec différents acteurs identifiés par échantillonnage sélectif et contactés par e-mail et par courrier, entre octobre 2012 et février 2013</li> <li>● analyse thématique des entretiens</li> </ul>	<p>Belgique</p>	<p>74 personnes contactées : autorités (organismes payeurs...), médecins, pharmaciens, patients, recherche académique, industrie (laboratoires produisant des biomédicaments de référence, et laboratoires produisant des médicaments biosimilaires)</p>	<p>19 personnes ont participé aux interviews</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 3 principales barrières identifiées : <ul style="list-style-type: none"> <li>- manque de confiance (manque d'informations, informations ambiguës, manque de données cliniques...)</li> <li>- incertitudes relatives à l'interchangeabilité et à la substitution</li> <li>- incitations financières allant à l'encontre de l'utilisation des médicaments biosimilaires : système de financement de l'hôpital non incitatif à l'utilisation des médicaments biosimilaires + services proposés par les laboratoires produisant les biomédicaments de référence + difficultés liées au référencement de multiples produits</li> <li>● certains acteurs sont allés jusqu'à questionner la nécessité de disposer de médicaments biosimilaires</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Identification des principales barrières à l'utilisation des médicaments biosimilaires en Belgique</b></p>

Auteurs	Type d'étude	Pays	Professionnels de santé interrogés	Nombre de réponses	Principaux résultats
Narayanan and Nag (2016)	enquête en ligne, conduite en avril-mai 2013	France, Allemagne, Italie, Espagne, Royaume-Uni, Brésil, Chine et Japon	rhumatologues sélectionnés aléatoirement dans un panel représentatif	173 rhumatologues (58% en Europe, 23% au Brésil, 11% au Japon, 9% en Chine)	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 47% de rhumatologues prêts à prescrire un médicament biosimilaire chez un patient éligible au traitement</li> </ul> <p><b>Opinion des rhumatologues et intention de prescrire</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 51% souhaitant tester ces médicaments pendant 1 à 2 ans dans un petit groupe de patients avant de les utiliser à plus large échelle dans leur pratique quotidienne</li> </ul>

Auteurs	Type d'étude	Pays	Professionnels de santé interrogés	Nombre de réponses	Principaux résultats
<p><i>Dolinar and Reilly (2014)</i></p>	<p>enquête rémunérée en ligne de 15 minutes conduite par l'Alliance for Safe Biologic Medicines (ASBM) au dernier trimestre de l'année 2013</p>	<p>France, Allemagne, Italie, Espagne, Royaume-Uni</p>	<p>4 324 médecins prescrivant des médicaments biologiques (rhumatologues, néphrologues, oncologues, dermatologues, neurologues, endocrinologues) invités à répondre à l'enquête</p>	<p>470 médecins (18% de néphrologues, 17% de rhumatologues et de dermatologues, respectivement, et 16% de neurologues, endocrinologues et oncologues, respectivement)</p>	<p>● 46% ont répondu n'avoir qu'une compréhension de base de ce que sont les médicaments biologiques, et 54% ont déclaré être familiers avec le concept mais n'avoir qu'une compréhension de base de ce qu'est un médicament biosimilaire</p> <p><b>Connaissances et opinions des médecins en Europe, importance de la dénomination des médicaments</b></p> <p>● 20% ne pouvant pas décrire ce qu'est un médicament biosimilaire et 4% n'en ayant jamais entendu parler</p> <p>● seuls 22% des médecins très familiers avec le concept de médicament biosimilaire</p> <p>● 37% pensaient que l'ensemble des indications pour lesquelles un médicament biosimilaire est utilisé sont testées au cours d'études cliniques</p> <p>● 62% des médecins ont considéré qu'il n'était pas acceptable que le pharmacien</p>

<p><i>Dolinar and Reilly (2014) suite</i></p>					<p>seul décide quel médicament délivrer (biomédicament de référence ou médicament biosimilaire)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● une dénomination permettant de distinguer les médicaments est essentielle à assurer l'efficacité du système de pharmacovigilance mis en place</li> </ul>
---	--	--	--	--	---

Auteurs	Type d'étude	Pays	Professionnels de santé interrogés	Nombre de réponses	Principaux résultats
<p><i>Danese et al. (2014)</i></p>	<p>enquête en ligne, anonyme, composée de 15 questions, conduite du 20 octobre au 30 novembre 2013 avec le support logistique de l'European Crohn's and Colitis Organization (ECCO)</p>	<p>non renseigné**</p>	<p>1 000 gastro-entérologues membres de l'ECCO sélectionnés aléatoirement et invités à participer par e-mail</p>	<p>307 gastro-entérologues spécialistes de la prise en charge des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI), dont 87% prescrivant des anticorps monoclonaux depuis plus de 2 ans</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 70% savaient qu'un médicament biosimilaire est une copie similaire mais non strictement identique au médicament biologique de référence</li> <li>● 89% ont identifié les économies comme principal avantage des médicaments biosimilaires, mais seule la moitié a considéré les économies réalisables comme étant significatives</li> </ul> <p><b>Connaissances et opinions des gastro-entérologues</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 67% ont identifié l'immunogénicité comme principal problème</li> <li>● 64% étaient opposés à la substitution par le pharmacien, mais 18% accepteraient la substitution en initiation de traitement</li> <li>● seuls 24% étaient d'accord avec le principe que le biosimilaire soit autorisé dans l'ensemble des indications du biomédicament de référence</li> <li>● 61% se sentaient peu voire pas du tout confiants pour prescrire un médicament biosimilaire dans leur</li> </ul>

<i>Danese et al.</i> (2014) <i>Suite</i>						pratique quotidienne. Seuls 5 % étaient totalement confiants
--	--	--	--	--	--	---

Auteurs	Type d'étude	Pays	Professionnels de santé interrogés	Nombre de réponses	Principaux résultats
<p><i>Grabowski et al. (2015)</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● enquête électronique envoyée par e-mail à des rhumatologues membres de l'association canadienne de rhumatologie</li> <li>● enquête conduite en février 2014</li> <li>● 29 questions</li> </ul>	Canada	369 rhumatologues	81 rhumatologues	<p>● 31% des rhumatologues ont indiqué bien connaître ou très bien connaître les médicaments biosimilaires</p> <p>● 11% se sentaient prêts à prescrire un médicament biosimilaire chez un patient en initiation de traitement, sans contrainte économique</p> <p><b>Connaissances et attitudes des rhumatologues canadiens vis-à-vis des médicaments biosimilaires</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 32% des rhumatologues étaient à l'aise avec le concept d'extrapolation des indications</li> <li>● 88% se sentiraient préoccupés si le pharmacien avait la possibilité de remplacer un biomédicament de référence par un médicament biosimilaire sans obtenir l'accord du médecin</li> <li>● 94% des rhumatologues se sentaient à l'aise pour prescrire les médicaments biologiques de manière générale, mais seulement 31% pour prescrire des médicaments biosimilaires</li> </ul>

Auteurs	Type d'étude	Pays	Professionnels de santé interrogés	Nombre de réponses	Principaux résultats
Baji et al. (2016a)	<ul style="list-style-type: none"> <li>révélation des préférences entre biomédicament de référence et médicament biosimilaire pour la prise en charge de la rectocolite hémorragique, en fonction de différents scénarios</li> <li>méthode des choix discrets, étude réalisée en mai 2014</li> </ul>	Hongrie	<ul style="list-style-type: none"> <li>gastro-entérologues participant à un meeting de la société hongroise de gastro-entérologie</li> <li>200 questionnaires distribués</li> </ul>	51 gastro-entérologues	<ul style="list-style-type: none"> <li>34 médecins (66,7%) ont indiqué avoir des craintes concernant l'utilisation des médicaments biosimilaires pour prendre en charge les patients atteints de rectocolite hémorragique, en termes d'efficacité et/ou de sécurité</li> <li>6 (12%) n'étaient pas en faveur de l'utilisation des médicaments biosimilaires en raison de l'absence de données issues d'essais cliniques dans l'indication concernée</li> <li>l'un des bénéfices proposés dans l'étude en cas d'utilisation du biosimilaire, à savoir la possibilité de continuer le traitement par médicament biologique après 1 an de traitement (en Hongrie, la règle veut que le traitement soit arrêté au bout d'un an et que le patient soit alors pris en charge par traitement conventionnel) était l'un des principaux déterminants du choix de prescription d'un médicament biosimilaire</li> </ul> <p><b>Intention de prescrire les médicaments biosimilaires pour prendre en charge les patients atteints de rectocolite hémorragique</b></p>

Auteurs	Type d'étude	Pays	Professionnels de santé interrogés	Nombre de réponses	Principaux résultats
Baji et al. (2016b)	<ul style="list-style-type: none"> <li>● révélation des préférences entre biomédicament de référence et médicament biosimilaire pour la prise en charge de la maladie de Crohn, en fonction de différents scénarios</li> <li>● méthode des choix discrets, étude réalisée en mai 2014</li> </ul>	Hongrie	<ul style="list-style-type: none"> <li>● gastro-entérologues participant à un meeting de la société hongroise de gastro-entérologie</li> <li>● 200 questionnaires distribués</li> </ul>	51 gastro-entérologues	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 33 médecins (65%) ont indiqué avoir des craintes concernant l'utilisation des médicaments biosimilaires pour prendre en charge les patients atteints de maladie de Crohn, en termes d'efficacité et/ou de sécurité</li> <li>● 6 (12%) n'étaient pas en faveur de l'utilisation des médicaments biosimilaires en raison de l'absence de données issues d'essais cliniques dans l'indication concernée</li> <li>● en fonction des choix réalisés, les médecins ont été classés en 3 groupes distincts : <ul style="list-style-type: none"> <li>- 4 médecins (8%) ne souhaitent pas prescrire de médicaments biosimilaires</li> <li>- 19 médecins (37%) souhaitent prescrire les médicaments biosimilaires uniquement aux nouveaux patients</li> <li>- 27 médecins (53%) souhaitent prescrire les médicaments</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Intention de prescrire les médicaments biosimilaires pour prendre en charge les patients atteints de maladie de Crohn</b></p>

<p><i>Baji et al.</i> (2016b)</p> <p><i>suite</i></p>					<p>biosimilaires, que le patient soit naïf de traitement ou déjà traité par médicament biologique de référence</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 1 médecin n'appartenait à aucun de ces 3 groupes</li> <li>● chez un patient déjà traité par médicament biologique, le principal déterminant du choix de poursuite par le biomédicament de référence ou par médicament biosimilaire était le traitement actuel reçu par le patient</li> <li>● chez un patient en initiation de traitement, les médecins avaient moins de difficultés à opter pour un médicament biosimilaire en l'échange de bénéfices proposés dans les différents scénarios de l'étude (possibilité de traiter des patients à un stade de gravité plus précoce, continuité de l'approvisionnement en médicaments, ...)</li> </ul>
---	--	--	--	--	--

Auteurs	Type d'étude	Pays	Professionnels de santé interrogés	Nombre de réponses	Principaux résultats
<p><i>Fernandez-Lopez et al. (2015)</i></p>	<p>● enquête auprès des membres de trois associations représentant les pharmaciens aux États-Unis : Academy of Managed Care Pharmacy (AMCP), American Pharmacists Association (APhA) et American Society of Health-System Pharmacists (ASHP)</p> <p>● enquête conduite en novembre et décembre 2014</p>	<p>États-Unis</p>	<p>Pharmaciens : ensemble des membres de l'AMCP et de l'ASHP, et membres d'un groupe de travail de l'APhA</p>	<p>93 pharmaciens</p>	<p>Les pharmaciens étaient plus confiants pour substituer à un médicament biologique de référence un médicament biosimilaire, dans le cas où celui-ci partageait la même dénomination commune internationale (56 pharmaciens (74,6%) confiants ou très confiants). Ils étaient moins confiants pour substituer dans le cas où les médicaments avaient une dénomination commune internationale différente (seuls 19 pharmaciens (25,3%) confiants ou très confiants) ou dans le cas de l'utilisation d'un préfixe ou d'un suffixe pour différencier les produits (28 pharmaciens (37,3%) confiants ou très confiants).</p> <p><b>Influence de la dénomination des produits sur la substitution, opinion des pharmaciens</b></p>

Auteurs	Type d'étude	Pays	Professionnels de santé interrogés	Nombre de réponses	Principaux résultats
<i>Tanabe et al. (2015)</i>	enquête en ligne conduite en mai 2015	Japon	médecins (rhumatologues et oncologues) prescrivant des médicaments biologiques et pharmaciens	121 rhumatologues, 155 oncologues et 114 pharmaciens	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 35% des médecins n'avaient jamais entendu parler de médicaments biosimilaires</li> </ul> <p><b>Connaissances des médecins et pharmaciens au Japon et intention de prescrire</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 96% des pharmaciens avaient connaissance de l'existence des médicaments biosimilaires</li> <li>● 58% des rhumatologues et 73% des oncologues ont déclaré leur intention de prescrire des médicaments biosimilaires</li> </ul>

Auteurs	Type d'étude	Pays	Professionnels de santé interrogés	Nombre de réponses	Principaux résultats
<p><i>Alliance for Safe Biologic Medicines (2015)</i></p>	<p>enquête en ligne (sans précisions)</p>	<p>États-Unis</p>	<p>médecins dermatologues, endocrinologues, oncologues, néphrologues, neurologues, rhumatologues, et prescrivants de médicaments biologiques</p>	<p>400 médecins</p>	<p>● 90% des médecins ont indiqué qu'il était important à très important que le RCP mentionne clairement si un médicament est un médicament biosimilaire</p> <p>● plus de 80% des médecins ont indiqué qu'il était important à très important que figurent dans le RCP les données analytiques et cliniques ayant démontré la similarité du médicament biosimilaire au biomédicament de référence</p> <p><b>Informations à faire figurer dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP)</b></p> <p>● 79% des médecins ont indiqué qu'il était important à très important que le RCP mentionne explicitement quelles indications du biomédicament de référence ne sont pas approuvées pour le biosimilaire</p> <p>● 80% des médecins ont indiqué qu'il était important à très important que le RCP mentionne explicitement quelles indications du médicament biosimilaire ont été approuvées sur la base du concept d'extrapolation des indications</p>

Auteurs	Type d'étude	Pays	Professionnels de santé interrogés	Nombre de réponses	Principaux résultats
<p><i>Danese et al. (2016)</i></p>	<p>enquête en ligne, anonyme, composée de 14 questions, conduite du 1<sup>er</sup> juin 2015 au 30 novembre 2015 avec le support logistique de l'ECCO faisant suite à la première enquête conduite en 2013 (cf. Danese et al. (2014))</p>	<p>non renseigné**</p>	<p>L'ensemble des membres de l'ECCO invités par e-mail à répondre à plusieurs enquêtes postées sur la partie du site internet de l'ECCO réservée aux membres</p>	<p>118 gastro-entérologues spécialistes de la prise en charge des MICI</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 60% avaient déjà prescrit des médicaments biosimilaires au cours de l'année précédente</li> <li>● les économies en santé toujours considérées comme le principal avantage (92,4%)</li> <li>● 21,2% préoccupés par l'information donnée aux patients sur les médicaments qui leurs sont administrés</li> <li>● évolution de la confiance concernant la prescription et l'utilisation des médicaments biosimilaires entre 2013 et 2016 (19,5% peu ou pas de confiance dans les médicaments biosimilaires en 2015, contre 61% en 2013)</li> </ul> <p><b>Évolution de la connaissance et de l'opinion des gastro-entérologues</b></p>

Auteurs	Type d'étude	Pays	Professionnels de santé interrogés	Nombre de réponses	Principaux résultats
Farhat et al. (2016)	<ul style="list-style-type: none"> <li>enquête papier conduite du 26 au 28 mars 2015 à l'occasion d'un congrès en oncologie au Liban, réunissant plus de 150 participants</li> <li>questionnaire de 2 pages composé de 14 questions et distribué à l'ensemble des participants au congrès</li> </ul>	Liban, Egypte, Syrie, Algérie, (Irak, Soudan, Jordanie, Iran, Belgique, Italie -> 8,5% des participants)	professionnels de santé participant au congrès (médecins, pharmaciens, infirmières...)	117 réponses dont 46 oncologues, 17 onco-hématologues, 14 infirmières, 10 chirurgiens, 6 pharmaciens...	<ul style="list-style-type: none"> <li>77 (65,8%) avaient connaissance de l'existence des médicaments biosimilaires</li> <li>48 (41,0%) avaient déjà prescrit un médicament biosimilaire</li> <li>71 (60,7%) ont cité le prix inférieur du médicament biosimilaire comme principal avantage</li> <li>28 (23,9%) pensent que le patient devrait être systématiquement informé</li> </ul> <p><b>Connaissances, expérience et opinion des professionnels de santé au Moyen-Orient et en Afrique du Nord</b></p>

Auteurs	Type d'étude	Pays	Professionnels de santé interrogés	Nombre de réponses	Principaux résultats
<p><i>Hallersten et al. (2016)</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>enquête anonyme en ligne, rémunérée, d'une durée de 25 minutes, réalisée à la demande d'EuropaBio, une association européenne représentant les intérêts de l'industrie des biotechnologies</li> <li>enquête diffusée en avril 2015</li> </ul>	<p>France, Allemagne, Italie, Espagne, Pologne, Suède et Royaume-Uni</p>	<p>médecins faisant partie de panels ayant déjà accepté de participer à des enquêtes, spécialisés en dermatologie, endocrinologie, gastro-entérologie, hématologie, néphrologie, oncologie et rhumatologie, et avec au moins 3 ans d'expérience</p>	<p>210 médecins (30 par pays, répartis de la manière suivante : 5 néphrologues, 5 rhumatologues, 4 dermatologues, 4 gastro-entérologues, 4 oncologues)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>88,6% des médecins connaissent la définition d'un médicament biosimilaire avant de lire la partie introductive du questionnaire</li> <li>89,5% avaient déjà prescrit un médicament biologique, et 59,0% un médicament biosimilaire</li> <li>le RCP est, avec les données de la littérature et les recommandations de sociétés savantes, l'une des trois sources d'information les plus utilisées par les médecins lorsqu'ils prescrivent un médicament biologique (utilisé occasionnellement ou fréquemment par 90,5% des médecins). Le RCP est fréquemment utilisé pour répondre aux questions des patients ou au moment de l'initiation de traitement par médicament biologique</li> </ul> <p><b>Informations à faire figurer dans le RCP</b></p>

<p><i>Hallersten et al. (2016)</i></p> <p><i>suite</i></p>					<ul style="list-style-type: none"> <li>● les sections du RCP que les médecins ont déclaré les plus importantes sont relatives aux contre-indications, aux indications thérapeutiques, à la posologie et la méthode d'administration. La section relative aux propriétés pharmacodynamiques du produit n'a été considérée comme importante que par 45% des médecins, alors qu'il s'agit de la section qui précise qu'un médicament biologique est un biosimilaire</li> <li>● la plupart des médecins préféreraient que le RCP contienne des informations complémentaires relatives aux médicaments biosimilaires, notamment sur la distinction des effets indésirables par produit, et sur les données cliniques</li> </ul>
--	--	--	--	--	--

Auteurs	Type d'étude	Pays	Professionnels de santé interrogés	Nombre de réponses	Principaux résultats
Tomaszewski (2016)	enquête en ligne, conduite en mai-juin 2015	États-Unis	10 673 pharmaciens membres de l'Academy of Managed Care Pharmacy (AMCP) et de l'Hematology/Oncology Pharmacy Association (HOPA), contactés par e-mail	781 pharmaciens	<p>● les pharmaciens préféreraient que les médicaments biosimilaires soient identifiés par la dénomination commune internationale (DCI) + un suffixe (48,1%), plutôt que par la DCI seule (26,3%), la DCI + un préfixe (14,2%), ou un nom de marque unique (11,4%)</p> <p><b>Préférences concernant la dénomination des produits, opinion des pharmaciens</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● les pharmaciens préféreraient que le suffixe se rapporte au nom du laboratoire pharmaceutique (83,4%) plutôt qu'il soit déterminé aléatoirement (16,6%)</li> <li>● par contre, les pharmaciens étaient plus confiants pour substituer à un médicament biologique de référence un médicament biosimilaire, dans le cas où ceux-ci partageaient la même DCI, sans préfixe ou suffixe (62,9%)</li> </ul>

Auteurs	Type d'étude	Pays	Professionnels de santé interrogés	Nombre de réponses	Principaux résultats
Molinari et al. (2016)	questionnaire en ligne (sans précisions)	États-Unis, Amérique Latine (Colombie, Mexique, Brésil, Argentine), et Europe (France, Allemagne, Italie, Espagne, Royaume-Uni)	oncologues, rhumatologues, Neurologues, dermatologues, nephrologues, endocrinologues	1 245 médecins 376 exerçant aux États-Unis, 399 en Amérique Latine, 470 en Europe	<p>● 80% des médecins aux États-Unis, 87% en Amérique Latine, et 77% en Europe pensent qu'il est très important voire essentiel d'être informés en cas de substitution par le pharmacien d'un médicament biologique de référence par un médicament biosimilaire</p> <p>● les médecins aux États-Unis étaient 45% et 64% plus nombreux par rapport aux médecins exerçant en Amérique Latine et en Europe, respectivement, à penser que les patients peuvent interchanger les médicaments biologiques en cours de traitement et obtenir les mêmes résultats</p> <p><b>Comparaison États-Unis, Amérique Latine et Europe</b></p>

Auteurs	Type d'étude	Pays	Professionnels de santé interrogés	Nombre de réponses	Principaux résultats
<p><i>Cohen et al. (2016)</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>enquête conduite par une organisation indépendante (SERMO, un réseau social regroupant des médecins) à la demande du "Biosimilars Forum" entre le 20 novembre 2015 et le 4 janvier 2016</li> <li>19 questions</li> </ul>	<p>États-Unis</p>	<p>médecins membres du réseau social SERMO et prescrivants des médicaments biologiques (rhumatologues, néphrologues, oncologues, hémato-oncologues, gastro-entérologues, dermatologues)</p>	<p>1 201 médecins</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>5 lacunes majeures ont été identifiées : <ul style="list-style-type: none"> <li>définition des médicaments biologiques, des biosimilaires, de la biosimilarité;</li> <li>compréhension du processus d'évaluation conduisant à l'autorisation d'un médicament biosimilaire;</li> <li>assimilation du fait que sécurité et immunogénicité du médicament biosimilaire sont comparables au biomédicament de référence;</li> <li>compréhension du rationnel conduisant à l'extrapolation des indications;</li> <li>définition de l'interchangeabilité et de la substitution</li> </ul> </li> <li>62,3% des médecins ont répondu que le médicament biosimilaire a une efficacité équivalente à celle du</li> </ul> <p><b>Identification des principales lacunes en termes de connaissances</b></p>

<p><i>Cohen et al.</i> (2016)</p> <p><i>suite</i></p>					<p>biomédicament de référence</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● les médecins font principalement confiance aux données de la littérature (82%) pour les informer sur les médicaments biosimilaires.</li> </ul> <p>Beaucoup souhaitent obtenir plus d'informations, notamment sur l'efficacité, la sécurité des biosimilaires (76,0%), l'interchangeabilité et la substitution (64,6%), et sur le coût de ces médicaments (61,7%)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● il est prévu de reproduire l'enquête dans 2-3 ans afin de mesurer les évolutions relatives aux connaissances et aux perceptions des médecins vis-à-vis des médicaments biosimilaires</li> </ul>
---	--	--	--	--	--

\* le "Biosimilars Forum" est un regroupement de plusieurs laboratoires pharmaceutiques engagés dans le développement des médicaments biosimilaires, créé en 2015 aux États-Unis. Son objectif est d'améliorer l'accès aux médicaments biologiques, en fournissant de l'information sur les médicaments biosimilaires et en encourageant les politiques de santé à promouvoir l'utilisation des médicaments biosimilaires.

\*\* l'ECCO comptait au 17 février 2016 plus de 3 000 membres, originaires de 75 pays différents

# ANNEXE A3

## Article scientifique n°3

---

**Beck M**, Michel B, Rybarczyk-Vigouret MC, Levêque D, Sordet C, Sibia J, Velten M. Les médicaments biosimilaires: quels enjeux pour les professionnels de santé? *Médecine Thérapeutique* 2016;22(6):354-63. doi: 10.1684/ met.2016.0595.

# Les médicaments biosimilaires : quels enjeux pour les professionnels de santé ?

Morgane Beck<sup>1</sup>, Bruno Michel<sup>1,2</sup>,  
Marie-Christine Rybarczyk-Vigouret<sup>1</sup>, Dominique Levêque<sup>2</sup>,  
Christelle Sordet<sup>3</sup>, Jean Sibilia<sup>3,a</sup>, Michel Velten<sup>4,a</sup>

<sup>1</sup> Observatoire du médicament, des dispositifs médicaux et de l'innovation thérapeutique Alsace, agence régionale de santé Alsace Champagne-Ardenne Lorraine, 14, rue du Maréchal Juin, Strasbourg, France  
<Morgane.BECK@ars.sante.fr>

<sup>2</sup> Service de pharmacie-stérilisation, CHRU hôpitaux universitaires de Strasbourg, Laboratoire HuManiS (EA 7308), Faculté de pharmacie, Université de Strasbourg, Strasbourg, France

<sup>3</sup> Service de rhumatologie, CHRU hôpitaux universitaires de Strasbourg, Strasbourg, France

<sup>4</sup> Laboratoire d'épidémiologie et de santé publique, EA3430, faculté de médecine, université de Strasbourg, Strasbourg, France

Touchant de nombreux domaines thérapeutiques tels que la rhumatologie, la gastro-entérologie ou encore la cancérologie, les médicaments biosimilaires sont au cœur de l'actualité et font l'objet de nombreux débats. Mais que sont véritablement les médicaments biosimilaires, et quels sont les enjeux liés à leur prescription et à leur délivrance ? Loin d'être de simples copies, les médicaments biosimilaires sont des molécules complexes et hétérogènes du fait de leur procédé de fabrication, produites à l'aide des mêmes technologies que les biomédicaments de référence. Leur autorisation de mise sur le marché est conditionnée par des exigences réglementaires strictes, requérant la démonstration de leur équivalence en comparaison au biomédicament de référence en termes de qualité, d'efficacité et de sécurité. L'intérêt de prescrire un médicament biosimilaire est avant tout économique. Les économies de santé réalisables et la libération des ressources pour traiter davantage de patients sont les principaux bénéfices liés aux médicaments biosimilaires aujourd'hui reconnus par la plupart des professionnels de santé. De nombreuses difficultés sont toutefois rapportées : défaut de connaissances et d'information sur le sujet, manque d'essais cliniques à long terme et de données sur l'interchangeabilité, insuffisance de données sur l'immunogénicité, craintes liées à l'extrapolation de l'efficacité établie dans une seule indication thérapeutique, à toutes les indications du médicament de référence, etc. De plus, ces molécules sont parfois confondues avec des médicaments biologiques non originaux, lesquels sont des copies de biomédicaments non évalués dans des conditions réglementaires rigoureuses. Le recul apporté par de nouvelles études et par le suivi de pharmacovigilance, ainsi que l'expérience croissante d'utilisation des médicaments biosimilaires, devraient permettre aux professionnels de santé de dépasser un certain nombre de ces barrières.

**Mots clés :** biosimilaire, enquête, rhumatologue, pharmacien

Pages 66 à 75

Article en texte intégral protégé par droits d'auteur

# ANNEXE CO2

## Communication orale n°2



**Beck M.** Roundtables: global success stories « Biosimilar medicines in France ». World Biosimilar Congress 2016, Bâle, novembre 2016.



# Biosimilar medicines in France

Morgane BECK  
PharmD, PhD student - OMEDIT Alsace, Strasbourg, France

2



# Biosimilar medicines available in France

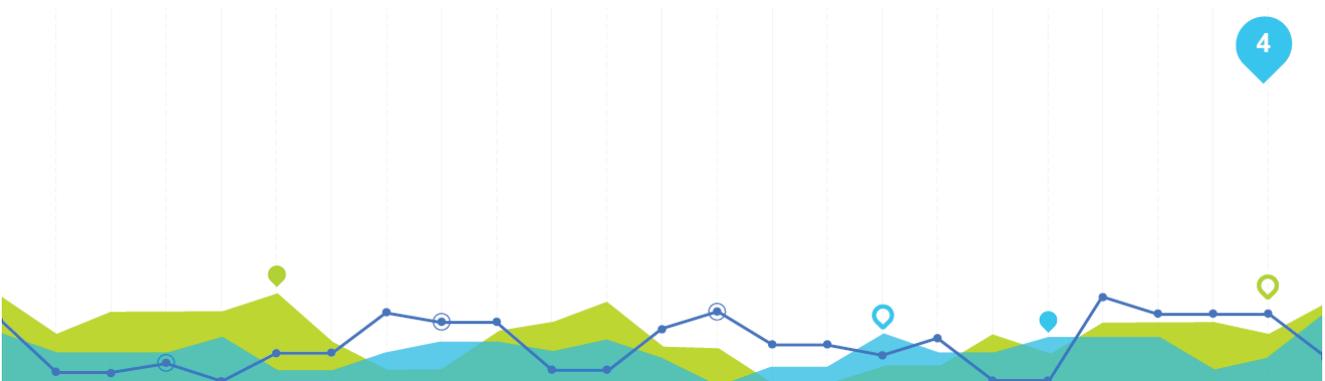
1

15 biosimilar drugs available in France in 2016 



Active ingredient	Reference biological medicinal product	Biosimilar medicine	EMA approval
<i>somatropin</i>	Genotropin®	Omnitrope®	12/04/2006
<i>epoetin alfa</i>	Eprex®	Binocrit®	28/08/2007
<i>epoetin zeta</i>	Eprex®	Retacrit®	18/12/2007
		Tevagrastim®	15/09/2008
		Ratiograstim®	15/09/2008
<i>filgrastim</i>	Neupogen®	Zarzio®	06/02/2009
		Nivestim®	08/06/2010
		Accofil®	18/09/2014
<i>infliximab</i>	Remicade®	Remsima®	10/09/2013
		Inflectra®	10/09/2013
		Flixabi®	01/04/2016
<i>follitropin alfa</i>	GONAL-f®	Bemfola®	27/03/2014
		Ovaleap®	27/09/2013
<i>insulin glargine</i>	Lantus®	Abasaglar®	09/09/2014
<i>etanercept</i>	Enbrel®	Benepali®	19/11/2015

3



4

Biosimilar infliximab in France :  
what are the expected savings?

2

## Expenses for biologic drugs in France - 2015

**Inpatient care** *The 5 most expensive drugs listed on the French « liste en sus » (expensive drug formulary) in public and private hospitals in France*

- 1 **bevacizumab** (Avastin®) = 350 million EUR
- 2 **infliximab** (Remicade®, Inflectra®, Remsima®) = 326 million EUR
- 3 **rituximab** (MabThera®) = 265 million EUR
- 4 **human immunoglobulins** (Privigen®, Tegeline®, ...) = 265 million EUR
- 5 **trastuzumab** (Herceptin®) = 261 million EUR



**=49.3% of expenses for drugs belonging to "liste en sus" in 2015 in France**  
(total expenditure "liste en sus" 2015 = 2.975 billion EUR)

(Source: Scan Santé database, ATIH, Oct 2016)



## Expenses for biologic drugs in France - 2015

**Outpatient care** *The 5 most expensive ambulatory drugs reimbursed by the health insurance system in France (apart from paracetamol)*

- 1 **adalimumab** (Humira®) = 446 million EUR
- 2 **ranibizumab** (Lucentis®) = 323 million EUR
- 3 **rosuvastatin** (Crestor®) = 281 million EUR
- 4 **etanercept** (Enbrel®) = 269 million EUR
- 5 **insulin glargine** (Lantus®) = 251 million EUR



**=8.2% of total expenses for ambulatory drugs in 2015 in France**  
(total expenditure ambulatory drugs 2015 = 19.217 billion EUR)

(Source: Médic'AM database, Oct 2016)



## Biosimilars – what are the savings expected in France?

### An exemple :

Assessment of the **cost saving potential of a one-year use of biosimilar infliximab** for the treatment of rheumatoid arthritis in France, in a real-life setting



## Cost saving potential of a one-year use of biosimilar infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis in France

### infliximab

*Reserved for hospital use*

#### Main indications :

- gastro-enterology (*Crohn's disease, ulcerative colitis*),
- rheumatology (*rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis*),
- dermatology (*psoriasis*)

- **1 reference biological medicinal product** (Remicade®)
- **2 biosimilar medicines** (Inflectra®, Remsima®) in 2015
  - first monoclonal antibody for which a biosimilar drug is commercialized
  - recently launched in France; February 2015

N°2 expenses "liste en sus" in 2014 and 2015  
**Remicade® 2014 in France = 328 million EUR**  
 (Source: Scan Santé database, ATIH)

 **Remicade®**  
INFLIXIMAB

 **INFLECTRA®**  
INFLIXIMAB

 **Remsima™**  
Infliximab

## Cost saving potential of a one-year use of biosimilar infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis in France

### Method :

Analysis based on a previously conducted study aimed at estimating the annual cost of care with biological therapies of adult RA patient's in 2012 in Alsace

(Beck M et al., Drugs – Real World Outcomes 2015)

Real-life use and cost data from the health insurance claims databases:

- **DCIR** : Données de Consommation Inter-régimes
- **PMSI** : Programme de Médicalisation des Systèmes d'information

4 different scenarios corresponding to different uptake rates of biosimilar infliximab



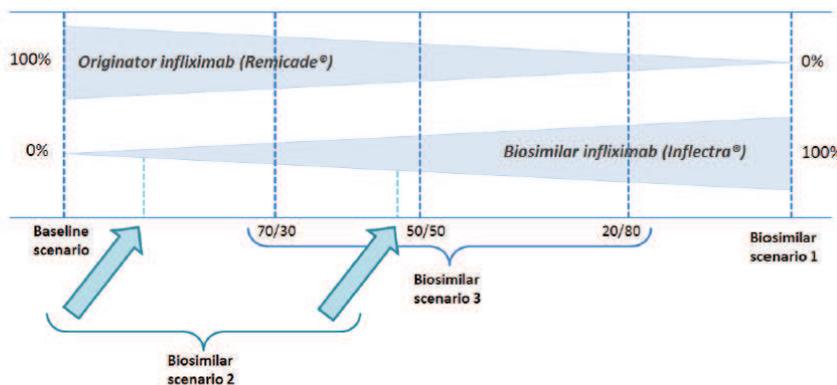
## Cost saving potential of a one-year use of biosimilar infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis in France

### Method :

#### → Biosimilar scenarios

**Baseline scenario:** all adult RA patients are treated with originator infliximab

**Biosimilar scenario 1:** all patients treated with the originator infliximab are switched to the biosimilar



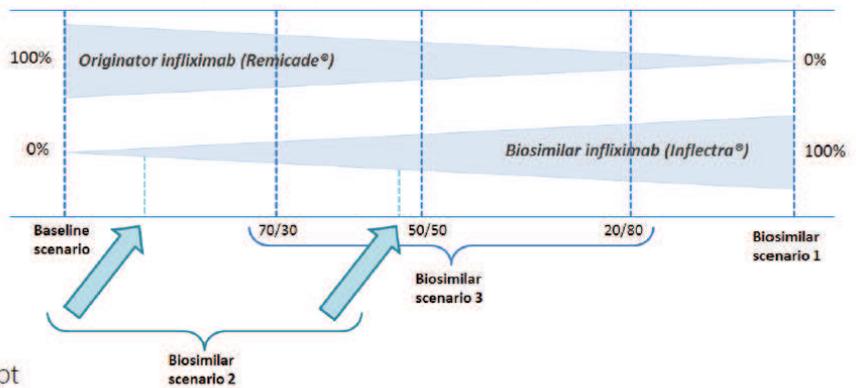
## Cost saving potential of a one-year use of biosimilar infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis in France

### Method :

#### → Biosimilar scenarios

**Biosimilar scenario 2:** only patients who start a new biological therapy are treated with biosimilar infliximab

- 2a. new patients who would have been treated with the originator infliximab
- 2b. new patients who would have been treated with the originator infliximab, adalimumab or etanercept



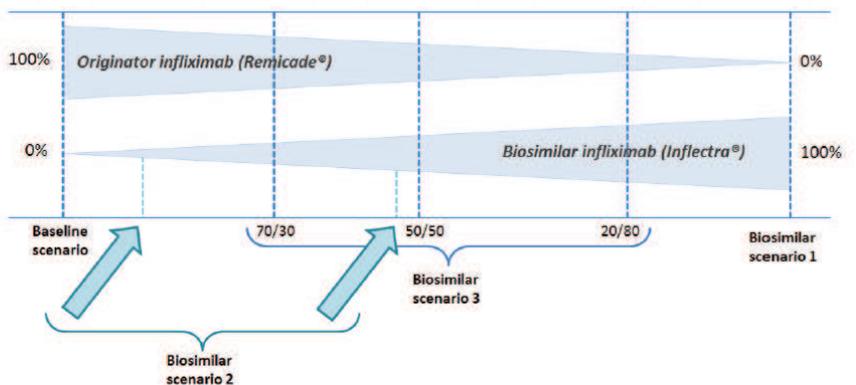
## Cost saving potential of a one-year use of biosimilar infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis in France

### Method :

#### → Biosimilar scenarios

**Biosimilar scenario 3:** switching the originator infliximab to biosimilar infliximab is allowed:

- 3a. 30%
  - 3b. 50%
  - 3c. 80%
- of patients are switched to the biosimilar



## Cost saving potential of a one-year use of biosimilar infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis in France

Reduction in the retail price (excl. VAT) of

- adalimumab
- etanercept
- originator infliximab
- biosimilar infliximab

between 2012 and 2015 in France

Biotherapy	Volume, présentation	Retail price (excl. VAT, in EUR)	Reduction in retail price between 2012 and 2015 (percent decrease)
 HUMIRA	40 mg syringe or pen	2012 462.11 EUR	<b>-9.76%</b>
		2015 417.01 EUR	
 Enbrel etanercept	25 mg syringe	2012 113.47 EUR	<b>-6.88%</b>
		2015 105.67 EUR	
	50 mg syringe or pen	2012 226.95 EUR	<b>-6.88%</b>
		2015 211.34 EUR	
 Remicade INFLIXIMAB	100 mg vial	2012 482.67 EUR	<b>-10.0%</b>
		2015 434.40 EUR	
 INFLECTRA INFLIXIMAB	100 mg vial	2015 434.40 EUR	<b>Negotiated price (uniHA) 269.33 EUR (-38.0%)</b>



## Cost saving potential of a one-year use of biosimilar infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis in France

### Results:

In the extreme scenario, the introduction of biosimilar infliximab in France could lead to **13.6 million EUR** annual cost savings

**Up to 1,141 extra patients** could be treated for one year if these savings would be spent on biosimilar infliximab

Scenarios	Annual savings in France (EUR)	Extra patients treatable in France
Baseline scenario	0 €	0
Biosimilar scenario 1	13 581 854 €	1141
Biosimilar scenario 2a	1 370 646 €	115
Biosimilar scenario 2b	3 975 288 €	334
Biosimilar scenario 3a	4 074 570 €	342
Biosimilar scenario 3b	6 790 926 €	570
Biosimilar scenario 3c	10 865 497 €	913



## Perceptions and attitudes towards biosimilar medicines in France

3

### Knowledge, experience and opinions of rheumatologists and pharmacists towards biosimilar medicines

**2 web-based surveys** conducted in France over 8 weeks, from June 8 to August 2, 2015

22 questions related to:

- characteristics of respondents
- knowledge
- experience
- opinion

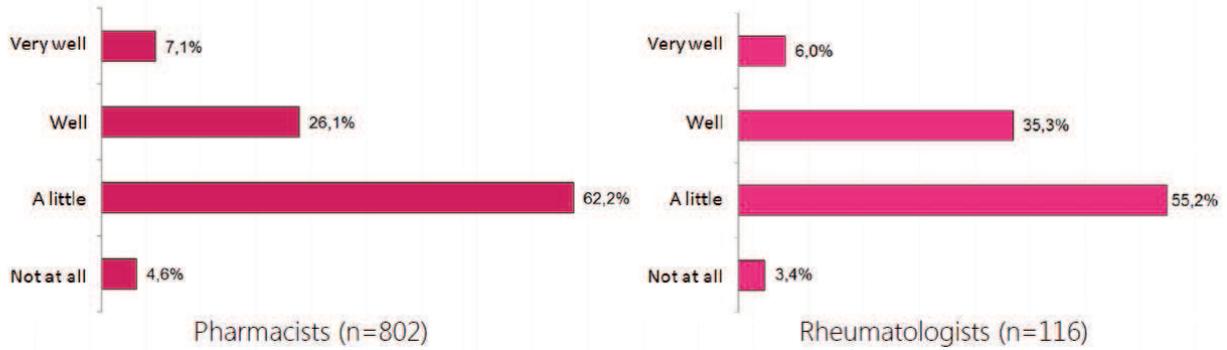
Target population :

- **hospital pharmacists and community pharmacists**
- **hospital-based and office-based rheumatologists**



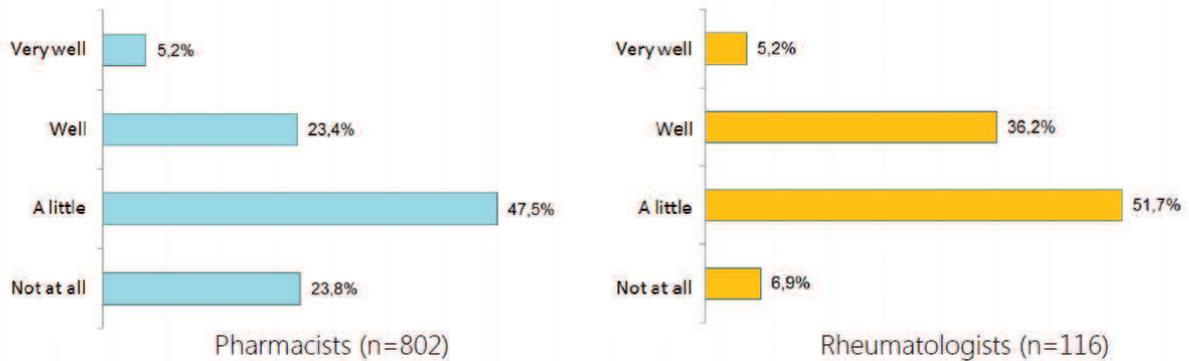
## Knowledge, experience and opinions of rheumatologists and pharmacists towards biosimilar medicines

« Overall, how well do you know biosimilar medicines? »



## Knowledge, experience and opinions of rheumatologists and pharmacists towards biosimilar medicines

« How well-informed do you feel about biosimilar medicines? »



## Knowledge, experience and opinions of rheumatologists and pharmacists towards biosimilar medicines

« Can you indicate from whom you were provided with information about biosimilar medicines? »

Rheumatologists (n=116)

- Self study and scientific publications (84%)
- Pharmaceutical companies (76%)
- Continuous training (72%)
- Fellow physicians (54%)
- The media (21%)
- Fellow pharmacists (19%)
- ...
- National Health insurance (1%)

Pharmacists (n=802)

- Self study and scientific publications (79%)
- Pharmaceutical companies (73%)
- Fellow pharmacists (54%)
- French National Agency for Medicines and Health Products Safety (51%)
- Continuous training (45%)
- French National Authority for Health (38%)
- ...
- National Health insurance (5%)



## Knowledge, experience and opinions of rheumatologists and pharmacists towards biosimilar medicines

« In your opinion, which statements about biosimilar medicines are accurate? » (1/2)

A biosimilar medicine	Adequate answer	Percentage of adequate answers	
		Pharmacists (n=802)	Rheumatologists (n=116)
[is structurally identical to its reference medicinal product]	No	59,4%	56,0%
[is similar to a reference medicinal product that has gone off-patent]	Yes	85,8%	85,3%
[has no meaningful differences from a reference medicinal product in terms of quality]	Yes	94,0%	85,3%
[has no meaningful differences from a reference medicinal product in terms of safety]	Yes	78,1%	80,2%
[has no meaningful differences from a reference medicinal product in terms of efficacy]	Yes	95,4%	89,7%



## Knowledge, experience and opinions of rheumatologists and pharmacists towards biosimilar medicines

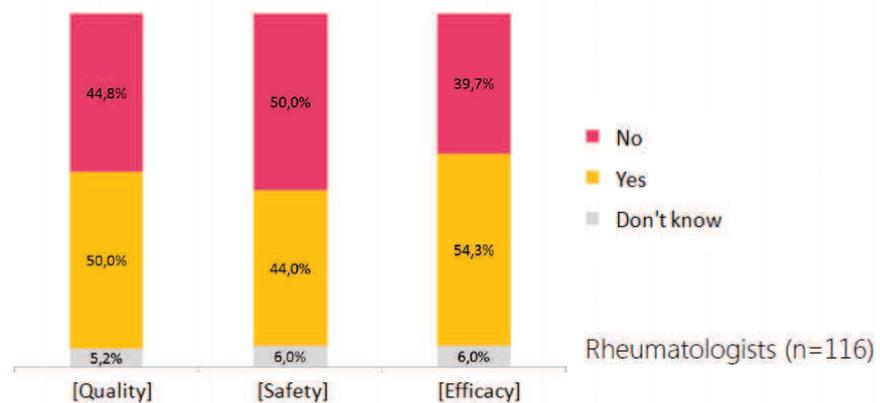
« In your opinion, which statements about biosimilar medicines are accurate? » (2/2)

A biosimilar medicine	Adequate answer	Percentage of adequate answers	
		Pharmacists (n=802)	Rheumatologists (n=116)
[has the same dosage and route of administration compared to its reference medicinal product]	Yes	73,8%	79,3%
[is a drug for which marketing authorization is granted on the sole investigation of pharmacokinetic bioequivalence with its reference medicinal product]	No	70,9%	54,3%
[is a drug for which assessment of biosimilarity requires more comprehensive data compared to generic drugs]	Yes	77,2%	64,7%
[requires preclinical and clinical studies]	Yes	74,3%	76,7%



## Knowledge, experience and opinions of rheumatologists and pharmacists towards biosimilar medicines

« Do you feel sufficiently informed to prescribe a biosimilar medicine? »  
(quality, safety and efficacy aspects rated separately)



## Knowledge, experience and opinions of rheumatologists and pharmacists towards biosimilar medicines

« Can you indicate what elements surrounding biosimilar medicines still pose questions? »

Rheumatologists (n=116)

- Substitution (70%)
- Tolerability and iatrogenic effects (70%)
- Savings (68%)
- Quality (59%)
- Manufacturing process (58%)
- Cost (53%)

Pharmacists (n=802)

- Substitution (79%)
- Tolerability and iatrogenic effects (71%)
- Manufacturing process (55%)
- International Non-proprietary Name prescription (50%)
- Criteria to be fulfilled for granting marketing authorization (47%)
- Quality (45%)



## Knowledge, experience and opinions of rheumatologists and pharmacists towards biosimilar medicines

« Have you already prescribed a biosimilar medicine? »  
 « Which biosimilar medicines have you already prescribed? »

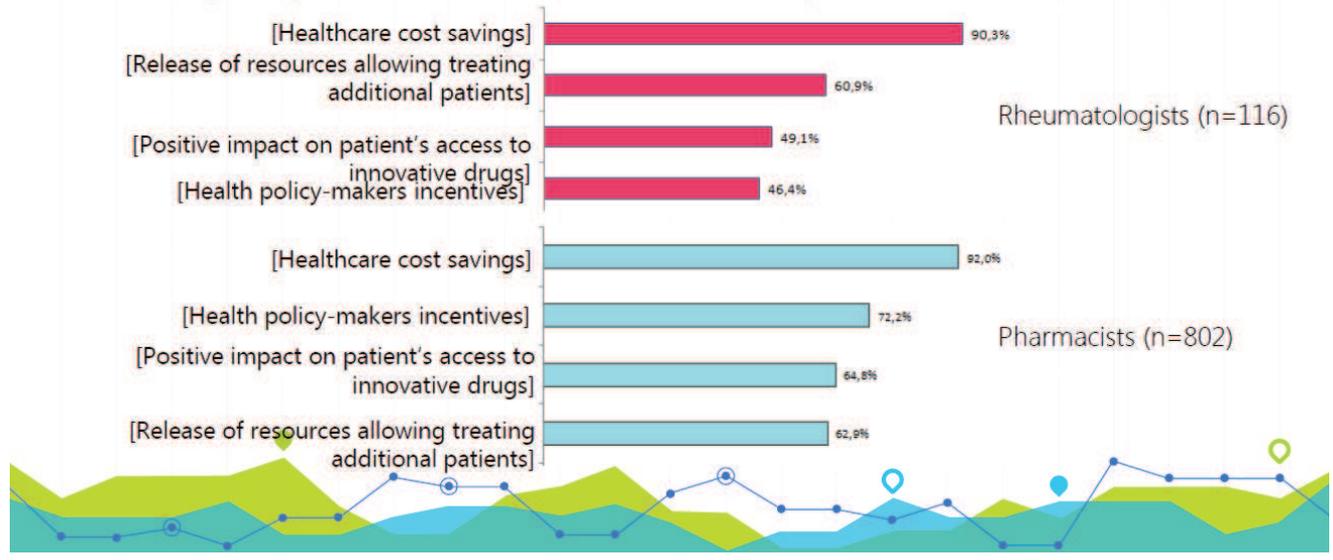
**At the time of the study:**

- 467 out of 802 pharmacists (58.2%) had already validated a prescription for at least one of the biosimilar drugs available in France
- biosimilar filgrastim was the most commonly delivered (91.9%), followed by biosimilar epoetin (50.3%)
- only 8 rheumatologists (6.9%) had already prescribed a biosimilar medicine
- 5 rheumatologists had already prescribed biosimilar infliximab



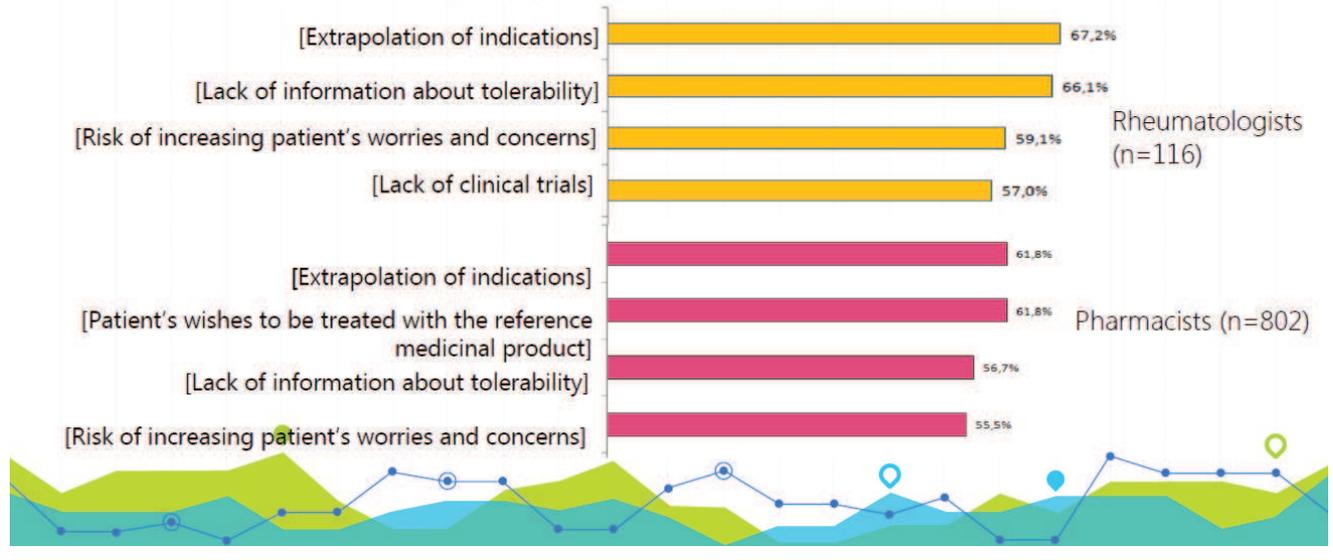
## Knowledge, experience and opinions of rheumatologists and pharmacists towards biosimilar medicines

« What in your opinion are the benefits or incentives to prescribe biosimilar medicines? »



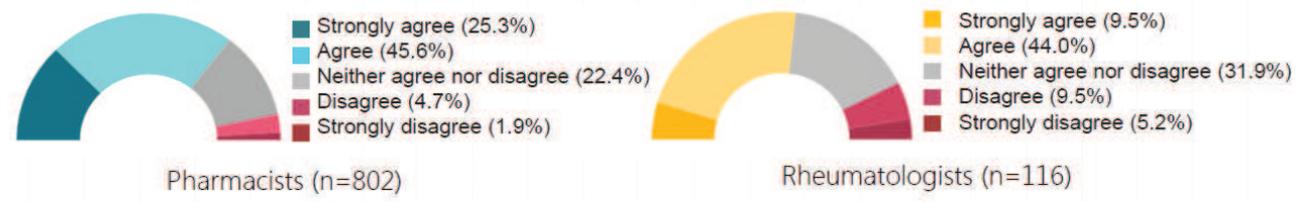
## Knowledge, experience and opinions of rheumatologists and pharmacists towards biosimilar medicines

« What in your opinion are the drawbacks or barriers to the prescription of biosimilar medicines? »



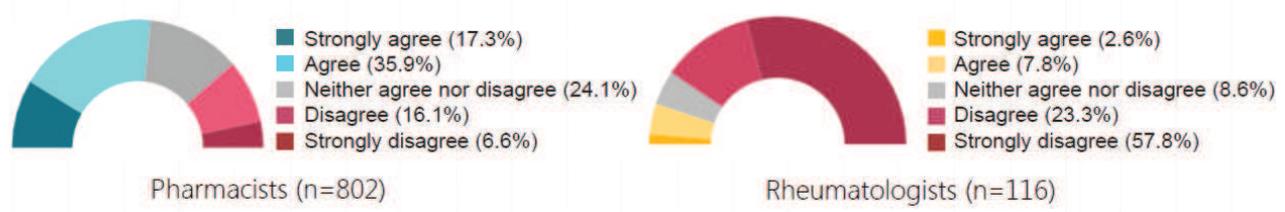
## Knowledge, experience and opinions of rheumatologists and pharmacists towards biosimilar medicines

« To what extent do you agree or disagree with the following statement:  
I am in favor of the implementation of biosimilar medicines? »



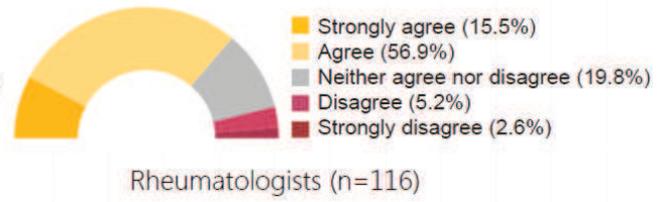
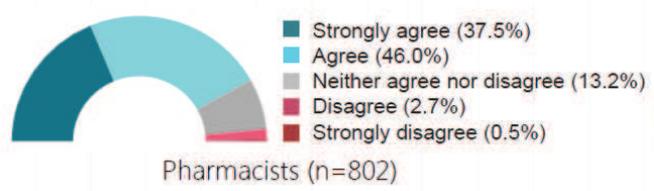
## Knowledge, experience and opinions of rheumatologists and pharmacists towards biosimilar medicines

« To what extent do you agree or disagree with the following statement:  
I approve the substitution by a pharmacist of a reference medicinal product by its  
biosimilar product? »



## Knowledge, experience and opinions of rheumatologists and pharmacists towards biosimilar medicines

« To what extent do you agree or disagree with the following statement: Biosimilar medicines prescription allows reducing healthcare costs? »



# THANKS!

Any questions?

Morgane.BECK@ars.sante.fr



# ANNEXE A4

## Article scientifique n°4

---

**Beck M, Michel B, Rybarczyk-Vigouret MC, Levêque D, Sordet C, Sibia J, Velten M.** Rheumatologists' perceptions of biosimilar medicines prescription: findings from a French web-based survey. *BioDrugs* 2016;30(6) :585-92. doi: 10.1007/s40259-016-0202-5.

## Rheumatologists' Perceptions of Biosimilar Medicines Prescription: Findings from a French Web-Based Survey

Morgane Beck<sup>1</sup>  · Bruno Michel<sup>1,2,3</sup> · Marie-Christine Rybarczyk-Vigouret<sup>1</sup> ·  
Dominique Levêque<sup>2</sup> · Christelle Sordet<sup>4</sup> · Jean Sibilia<sup>4</sup> · Michel Velten<sup>5</sup> ·  
On behalf of the CRI (Club "Rhumatismes et Inflammations")

© Springer International Publishing Switzerland 2016

Pages 93 à 100

Article en texte intégral protégé par droits d'auteur

# ANNEXE CA2a

## Communication affichée n°2 - résumé

---

**Beck M**, Michel B, Rybarczyk-Vigouret MC, Levêque D, Sordet C, Sibia J, Velten M. Perceptions et attitudes des rhumatologues hospitaliers et libéraux vis-à-vis des médicaments biosimilaires. Congrès Société Française de Rhumatologie, Paris, décembre 2015.

## **Perceptions et attitudes des rhumatologues hospitaliers et libéraux vis-à-vis des médicaments biosimilaires**

M. Beck (1) ; B. Michel (2) ; MC. Rybarczyk-Vigouret (1) ; D. Levêque (2) ; C. Sordet (3) ; J. Sibilia (3) ; M. Velten (4)

(1) OMEDIT Alsace, Agence Régionale de Santé d'Alsace, Strasbourg; (2) Service de pharmacie-stérilisation, C.H.R.U. Hôpitaux Universitaires Strasbourg, Strasbourg; (3) Service de rhumatologie, C.H.R.U. Hôpitaux Universitaires Strasbourg, Strasbourg; (4) Laboratoire d'épidémiologie et de santé publique - équipe d'accueil 3430, Faculté de Médecine, Université de Strasbourg, Strasbourg

### **Introduction**

L'infliximab, premier anticorps monoclonal biosimilaire, constitue aujourd'hui une référence pour anticiper le développement et la future mise sur le marché d'autres médicaments biosimilaires en rhumatologie. Dans ce contexte, il semble important de mieux connaître le positionnement des rhumatologues au regard de l'utilisation de ces médicaments. Notre étude visait à établir un état des lieux de l'opinion et des degrés d'expérience et de connaissance des rhumatologues vis-à-vis des médicaments biosimilaires, ainsi qu'à identifier les attentes, les freins et les possibles leviers à leur prescription.

### **Matériels et méthodes**

Une enquête par questionnaires auto-administrés à compléter en ligne a été conduite à l'échelon national auprès de rhumatologues hospitaliers, libéraux ou d'exercice mixte. L'enquête s'est déroulée sur 8 semaines, du 08 juin au 02 août 2015. Les professionnels de santé ont été contactés directement par email, avec l'aide du Syndicat National des Médecins Rhumatologues et via la newsletter du Club Rhumatismes et Inflammation. Les réponses récoltées ont été extraites sous la forme d'un fichier Excel® pour l'analyse.

### **Résultats**

L'enquête a permis de recueillir les réponses de 116 rhumatologues exerçant en France. Près de 59% des rhumatologues ont indiqué connaître seulement « un peu », voire « pas du tout » les médicaments biosimilaires, et seuls 5,2% s'estimaient « très bien » informés sur le sujet. Environ 7 rhumatologues sur 10 se posaient encore des questions sur les modalités de substitution, sur la tolérance et la iatrogénie, et sur les économies que peuvent apporter les médicaments biosimilaires. De plus, 1 rhumatologue sur 2 ne pensait pas disposer des informations nécessaires en termes de tolérance pour prescrire un médicament biosimilaire. Au moment de l'enquête, seuls 8 rhumatologues avaient déjà prescrit un médicament biosimilaire. Les deux principaux éléments considérés comme pouvant empêcher la prescription des médicaments biosimilaires étaient l'extrapolation de l'efficacité établie dans une indication thérapeutique à toutes les indications, et le manque de données sur la tolérance. Neuf rhumatologues sur 10 ont considéré qu'il était possible de débiter un traitement par médicament biosimilaire chez un patient non précédemment traité par un médicament biologique de référence. Près de 80% des rhumatologues n'étaient « plutôt » voire « pas du tout » favorables à la substitution par le pharmacien d'un médicament biologique de référence par un médicament biosimilaire. Environ trois-quarts des rhumatologues étaient « plutôt d'accord » voire « tout à fait d'accord » pour dire que la prescription des médicaments biosimilaires permettait de participer aux économies de santé. Toutefois, la moitié a considéré les économies réalisables « peu importantes » à « non significatives ».

### **Discussion**

L'enquête a permis de mettre en exergue le besoin d'informations et d'expérience encore importants des rhumatologues français concernant les médicaments biosimilaires, compte tenu de la très récente mise sur le marché d'un médicament biosimilaire ayant des indications en rhumatologie. Elle a également offert la possibilité de recueillir leur avis sur les différents aspects susceptibles de soulever des interrogations: interchangeabilité, modalités de substitution, extrapolation des indications, économies potentielles... .

### **Conclusion**

En objectivant l'opinion et les attentes des rhumatologues, cette étude contribue à promouvoir l'amélioration des connaissances et de la communication interprofessionnelle sur les médicaments biosimilaires.

# ANNEXE CA2b

## Communication affichée n°2 – poster électronique

---

**Beck M**, Michel B, Rybarczyk-Vigouret MC, Levêque D, Sordet C, Sibia J, Velten M. Perceptions et attitudes des rhumatologues hospitaliers et libéraux vis-à-vis des médicaments biosimilaires. Congrès Société Française de Rhumatologie, Paris, décembre 2015.

## Perceptions et attitudes des rhumatologues hospitaliers et libéraux vis-à-vis des médicaments biosimilaires

M. Beck (1), B. Michel (2), MC. Rybarczyk-Vigouret (1), D. Levêque (2), C. Sordet (3), J. Sibilis (3), M. Velten (4)

(1) OMEDIT Alsace, Agence Régionale de Santé d'Alsace, Strasbourg;

(2) Service de pharmacie stérilisation, C.H.R.U. Hôpitaux Universitaires Strasbourg, Strasbourg;

(3) Service de rhumatologie, C.H.R.U. Hôpitaux Universitaires Strasbourg, Strasbourg;

(4) Laboratoire d'épidémiologie et de santé publique - équipe d'accueil 3430, Faculté de Médecine, Université de Strasbourg, Strasbourg

28<sup>ème</sup> congrès français de rhumatologie



13 au 15 décembre 2015



Enquête biosimilaires – 13-15.12.2015

### Présentation de l'enquête

#### ► Pourquoi une enquête?



- Pour évaluer les **connaissances** et l'**expérience** des rhumatologues vis-à-vis des médicaments biosimilaires
- Pour faire un état des lieux de l'**opinion** des rhumatologues vis-à-vis des médicaments biosimilaires
- Pour identifier les **attentes**, les **freins** et les **leviers** à l'utilisation des médicaments biosimilaires

#### ► Enquête nationale par questionnaires auto-administrés

- ▣ Rhumatologues hospitaliers et rhumatologues libéraux
- ▣ Questionnaire diffusé en ligne pendant 8 semaines du 08 juin au 02 août 2015
- ▣ Recueil de données relatives :
  - ▶ Aux caractéristiques des répondeurs
  - ▶ Aux **connaissances**
  - ▶ À l'**expérience**
  - ▶ À l'**opinion**

des rhumatologues vis-à-vis des médicaments biosimilaires

Une diffusion par email à près de 500 rhumatologues, et relayée par le Syndicat National des Médecins Rhumatologues et le Club Rhumatismes et Inflammation

Enquête biosimilaires – 13-15.12.2015

2

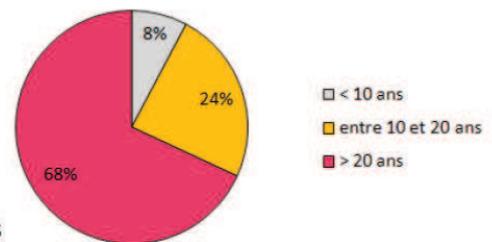
## Résultats

### Participation à l'enquête

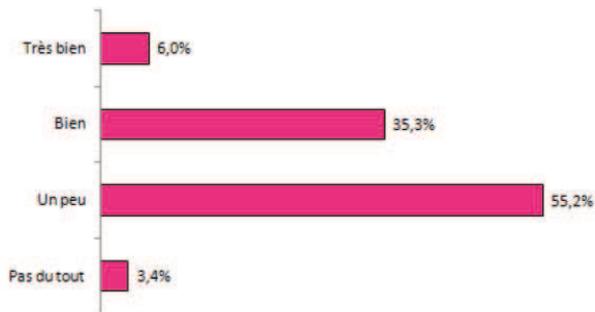
#### 116 rhumatologues

- ▶ 29 % rhumatologues hospitaliers
- ▶ 33 % rhumatologues libéraux
- ▶ 38 % rhumatologues, exercice mixte
- ▶ Caractéristiques :
  - 34% de femmes
  - Âge moyen : 54 ans, min : 32 ans, max : 77 ans

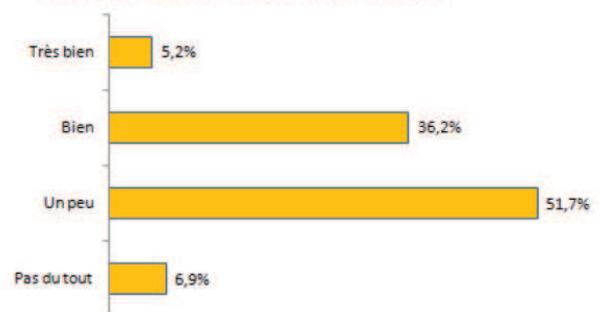
Répartition des rhumatologues par ancienneté



#### D'une manière générale, connaissez-vous les médicaments biosimilaires?

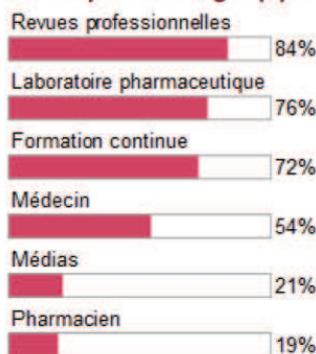


#### Vous sentez-vous bien informé(e) sur les médicaments biosimilaires?

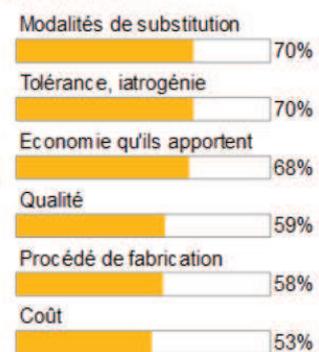


## Résultats

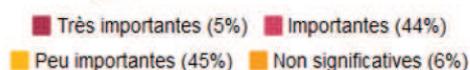
### Pouvez-vous citer une ou plusieurs sources d'information vous ayant renseigné(e) sur les médicaments biosimilaires?



### Sur quels domaines des médicaments biosimilaires vous posez-vous encore des questions?



*1 rhumatologue sur 2 pense que le montant des économies liées au recours aux médicaments biosimilaires sera peu important à non significatif*

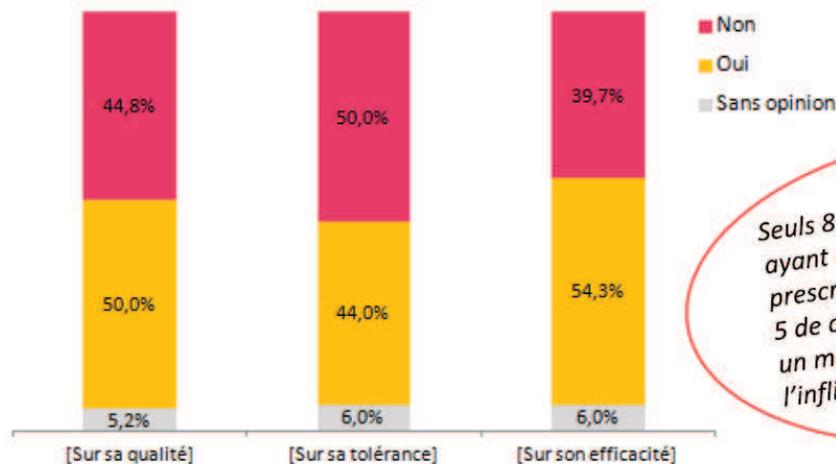


## Résultats

### ► Pensez-vous disposer des informations nécessaires pour prescrire un médicament biosimilaire?

- [Sur sa qualité]
- [Sur sa tolérance]
- [Sur son efficacité]

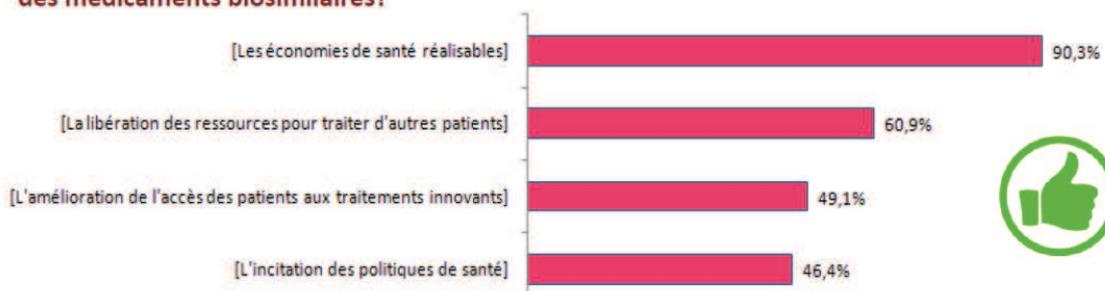
« Les biosimilaires vont devenir incontournables (le sont déjà) pour raison économique. Ils n'ont néanmoins pas été testés suffisamment et les extrapolations ne sont pas acceptables (exemple de l'infliximab et des pathologies en gastroentérologie). » - un rhumatologue



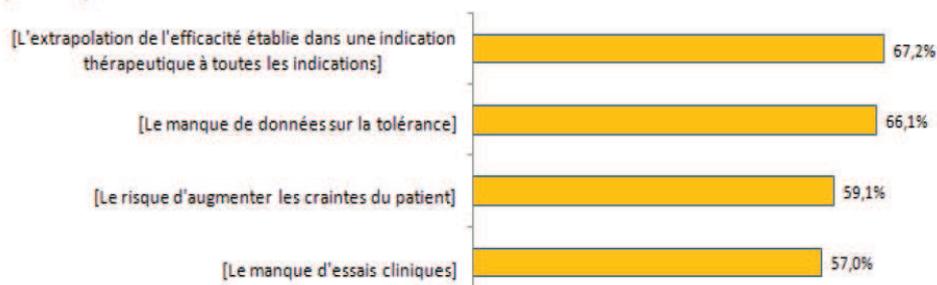
Seuls 8 rhumatologues sur les 116 ayant répondu à l'enquête ont déjà prescrit un médicament biosimilaire. 5 de ces rhumatologues ont prescrit un médicament biosimilaire de l'infliximab.

## Résultats

### ► Quels sont selon vous les avantages ou les éléments pouvant inciter à la prescription des médicaments biosimilaires?



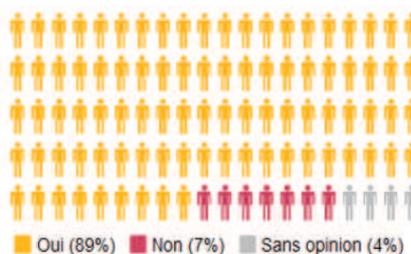
### ► Quels sont selon vous les inconvénients ou les éléments pouvant empêcher la prescription des médicaments biosimilaires?



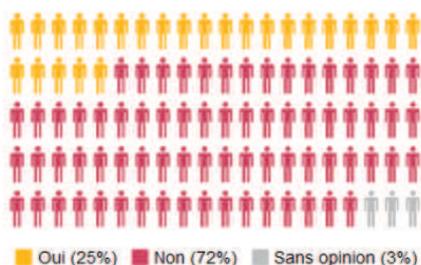
## Résultats

- **Considérez vous qu'il est possible de débiter un traitement par médicament biosimilaire :**

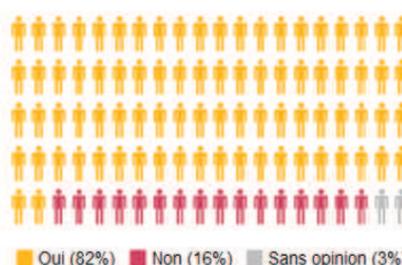
- **chez un patient non précédemment traité par un médicament biologique de référence?**



- **chez un patient actuellement traité par un médicament biologique de référence et répondant bien au traitement?**



- **chez un patient actuellement traité par un médicament biologique de référence et en situation d'échappement?**

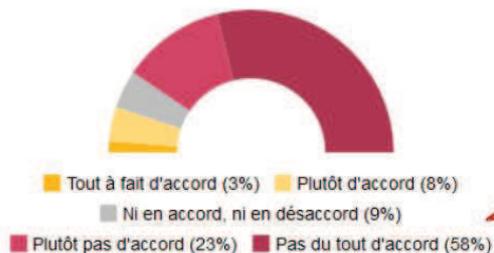
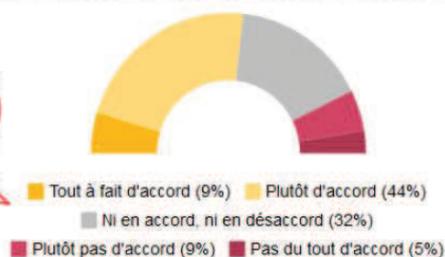


Enquête biosimilaires – 13-15.12.2015

7

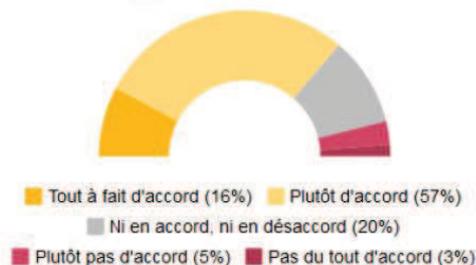
## Résultats

Je suis pour le développement de la prescription des médicaments biosimilaires



Je suis favorable à la substitution par le pharmacien d'un médicament biologique de référence par un médicament biosimilaire

La prescription des médicaments biosimilaires permet de participer aux économies de santé



Enquête biosimilaires – 13-15.12.2015

8

## Résultats

### ► Pensez-vous disposer des informations nécessaires pour prescrire un médicament biosimilaire?

- [Sur sa qualité]
- [Sur sa tolérance]
- [Sur son efficacité]

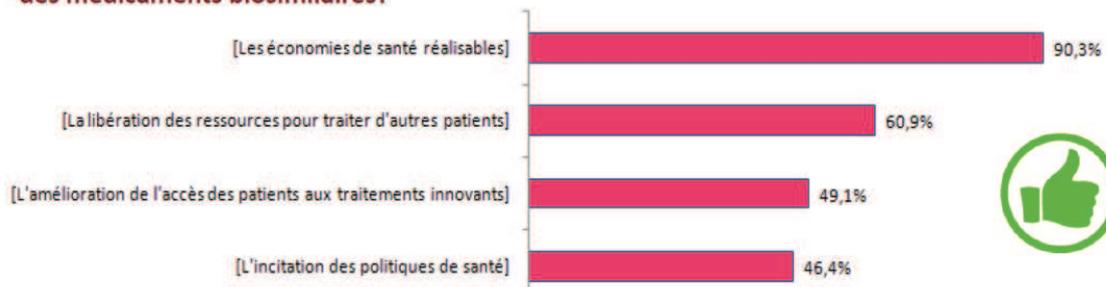
« Les biosimilaires vont devenir incontournables (le sont déjà) pour raison économique. Ils n'ont néanmoins pas été testés suffisamment et les extrapolations ne sont pas acceptables (exemple de l'infliximab et des pathologies en gastroentérologie). » - un rhumatologue



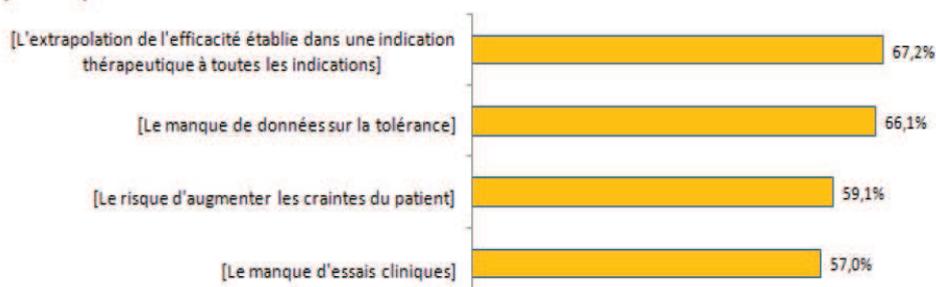
Seuls 8 rhumatologues sur les 116 ayant répondu à l'enquête ont déjà prescrit un médicament biosimilaire. 5 de ces rhumatologues ont prescrit un médicament biosimilaire de l'infliximab.

## Résultats

### ► Quels sont selon vous les avantages ou les éléments pouvant inciter à la prescription des médicaments biosimilaires?



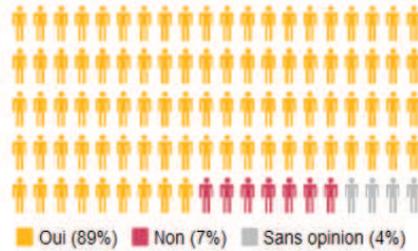
### ► Quels sont selon vous les inconvénients ou les éléments pouvant empêcher la prescription des médicaments biosimilaires?



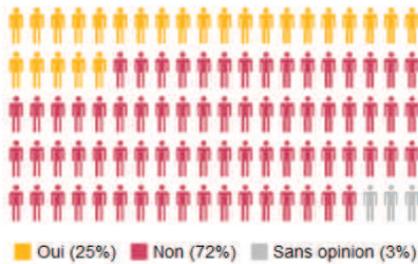
## Résultats

- **Considérez vous qu'il est possible de débiter un traitement par médicament biosimilaire :**

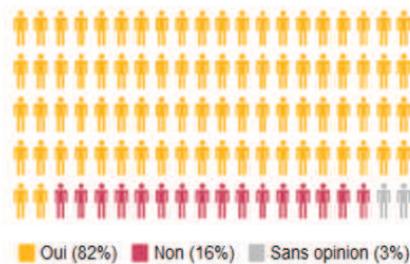
- **chez un patient non précédemment traité par un médicament biologique de référence?**



- **chez un patient actuellement traité par un médicament biologique de référence et répondant bien au traitement?**

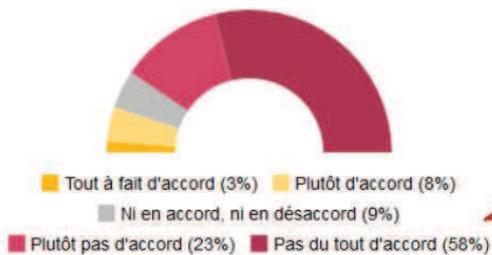
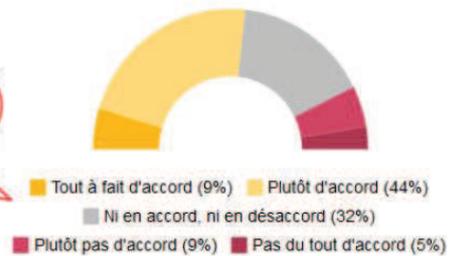


- **chez un patient actuellement traité par un médicament biologique de référence et en situation d'échappement?**



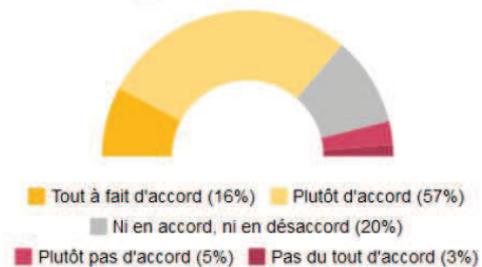
## Résultats

Je suis pour le développement de la prescription des médicaments biosimilaires



Je suis favorable à la substitution par le pharmacien d'un médicament biologique de référence par un médicament biosimilaire

La prescription des médicaments biosimilaires permet de participer aux économies de santé





« Mon seul intérêt à ce jour à prescrire un biosimilaire est lié à l'économie. » - un rhumatologue



« Il y a davantage de différence entre le Remicade® d'aujourd'hui et le produit mis sur le marché initialement qu'entre Remicade® et un biosimilaire. » - un rhumatologue



« Les biosimilaires sont utilisés largement en oncologie traitement support. Diminution du coût, efficacité prouvée et sécurité d'utilisation sont largement vérifiées. Espérant qu'en rhumatologie les biosimilaires soient plus prescrits avec efficacité et sécurité » - un rhumatologue

## Conclusions

- ▶ **L'enquête a montré le réel besoin de connaissances et d'expérience supplémentaires des rhumatologues vis-à-vis des médicaments biosimilaires**
  - ▶ 58% des rhumatologues connaissent « un peu » voire « pas du tout » les médicaments biosimilaires
  - ▶ Une expérience de prescription des médicaments biosimilaires très récente pour les rhumatologues
- ▶ **L'enquête a permis de mieux comprendre quelles sont les craintes et les interrogations qui subsistent dans le domaine**
  - ▶ Les principales craintes concernent la substitution, la tolérance et la iatrogénie, et l'extrapolation des indications
  - ▶ De nombreux rhumatologues sont encore dubitatifs quant à l'importance des économies réalisables
- ▶ **Face à ces constats, il semble légitime de travailler à l'amélioration des connaissances et de la communication interprofessionnelle sur les médicaments biosimilaires**

# ANNEXE A5

## Article scientifique n°5

---

**Beck M, Michel B, Rybarczyk-Vigouret MC, Levêque D, Sordet C, Sibia J, Velten M.** Knowledge, behaviors and practices of community and hospital pharmacists towards biosimilar medicines: results of a French web-based survey. *MABs* 2017;9(2):383-90. doi: 10.1080/19420862.2016.1267087

REPORT

## Knowledge, behaviors and practices of community and hospital pharmacists towards biosimilar medicines: Results of a French web-based survey

Morgane Beck <sup>a</sup>, Bruno Michel <sup>a,b,c</sup>, Marie-Christine Rybarczyk-Vigouret<sup>a</sup>, Dominique Levêque<sup>b</sup>, Christelle Sordet<sup>d</sup>, Jean Sibilia<sup>d,\*</sup>, and Michel Velten<sup>e,\*</sup>

<sup>a</sup>OMEDIT Alsace, Agence Régionale de Santé Alsace Champagne-Ardenne Lorraine, Strasbourg, France; <sup>b</sup>Service de Pharmacie-Stérilisation, C.H.R.U. Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Strasbourg, France; <sup>c</sup>Laboratoire HuManiS (EA 7308), Faculté de pharmacie, Université de Strasbourg, Strasbourg, France; <sup>d</sup>Service de Rhumatologie, C.H.R.U. Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Strasbourg, France; <sup>e</sup>Laboratoire d'épidémiologie et de santé publique – EA3430, Faculté de Médecine, Université de Strasbourg, Strasbourg, France

### ABSTRACT

This study's aims were: 1) to extract a comprehensive overview of the knowledge, experience and opinions of both community pharmacists and hospital pharmacists regarding biosimilar medicines in France; and 2) to identify the perceived problems and solutions to promoting their prescription. A 2015 web-based survey was conducted by the Observatoire des Médicaments, des Dispositifs Médicaux et de l'Innovation Thérapeutique of Alsace. A total of 802 pharmacists responded to the survey. Many (536, 66.8%, [95% confidence interval (CI) 63.6–70.1]) indicated that they were not familiar with biosimilars. Half of community pharmacists (95% CI 42.7–57.3) stated that they were not at all informed about biosimilar drugs, compared with 15.7% (95% CI 12.9–18.6) of hospital pharmacists. Almost all respondents (781, 97.4%, [95% CI 96.3–98.5]) had at least one pending question on biosimilars. Most of the questions were related to the manufacturing process, safety, substitution rules and the international non-proprietary name prescription. At the time of the study, 467 pharmacists (58.2%, [95% CI 54.8–61.6]) had already validated a prescription for a biosimilar drug, mainly for filgrastim. These latter were more comfortable in explaining the benefit of biosimilar medicines to the patient. Pharmacists were rather favorable to biosimilar drugs, and about 9 of 10 quoted healthcare cost savings as incentives to their prescription. However, many did not agree with allowing biosimilar substitution. "Patients' wishes to be treated with the originator" and "indication extrapolation" were the two main constraints identified. The survey highlighted the need to provide French pharmacists with accurate and comprehensive information regarding biosimilar medicines.

**Abbreviations:** ANSM, Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé; CNIL, Commission nationale de l'informatique et des libertés; EMA, European Medicines Agency; FDA, Food and Drug Administration; INN, International Non-proprietary Name; US, United States

### ARTICLE HISTORY

Received 31 August 2016  
Revised 18 November 2016  
Accepted 28 November 2016

### KEYWORDS

Biosimilar medicine;  
community pharmacist;  
experience; hospital  
pharmacist; knowledge;  
opinion; survey

Pages 112 à 119

Article en texte intégral protégé par droits d'auteur

# ANNEXE CA3a

## Communication affichée n°3 - résumé

---

**Beck M**, Michel B, Rybarczyk-Vigouret MC, Levêque D, Sordet C, Sibia J, Velten M. Perceptions et attitudes des pharmaciens hospitaliers et pharmaciens d'officine vis-à-vis des médicaments biosimilaires. XVIème congrès Société Française de Pharmacie Clinique, Montpellier, février 2016.

## RÉSUMÉ XVI<sup>ème</sup> CONGRÈS SFPC

### Perceptions et attitudes des pharmaciens hospitaliers et pharmaciens d'officine vis-à-vis des médicaments biosimilaires

M. Beck<sup>a,\*</sup>, B. Michel<sup>b</sup>, M-C. Rybarczyk-Vigouret<sup>a</sup>, D. Levêque<sup>b</sup>, C. Sordet<sup>c</sup>, J. Sibilis<sup>c</sup>, M. Velten<sup>d</sup>

Catégorie thématique : santé publique, économie de la santé, épidémiologie

<sup>a</sup> OMEDIT Alsace, Agence Régionale de Santé d'Alsace, Strasbourg, France

<sup>b</sup> Service de Pharmacie-Stérilisation, C.H.R.U. Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Strasbourg, France

<sup>c</sup> Service de Rhumatologie, C.H.R.U. Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Strasbourg, France

<sup>d</sup> Laboratoire d'épidémiologie et de santé publique – EA3430, Faculté de Médecine, Université de Strasbourg, Strasbourg, France

Contexte : L'arrivée des médicaments biosimilaires des anticorps monoclonaux représente un enjeu majeur tant au niveau sanitaire qu'économique. Le sujet suscite encore de nombreux questionnements et débats parmi les professionnels de santé, et il est nécessaire de mieux connaître le positionnement des pharmaciens au regard de l'utilisation de ces médicaments.

Objectifs : Notre étude visait à établir un état des lieux de l'opinion et des degrés d'expérience et de connaissance des pharmaciens hospitaliers et des pharmaciens d'officine vis-à-vis des médicaments biosimilaires, ainsi qu'à identifier les attentes, les freins et les possibles leviers à leur prescription.

Méthode : Une enquête par questionnaires auto-administrés à compléter en ligne a été conduite à l'échelon national auprès de pharmaciens hospitaliers et de pharmaciens d'officine. L'enquête s'est déroulée sur 8 semaines, du 08 juin au 02 août 2015. Les professionnels de santé ont été contactés directement par email. L'enquête a été envoyée à près de 3 000 pharmaciens hospitaliers, et relayée à plus de 6 500 pharmacies d'officine par les Conseils Régionaux de l'Ordre des Pharmaciens de 11 régions.

Résultats : L'enquête a permis de recueillir les réponses de 802 pharmaciens exerçant en France, 77% exerçant en établissement de santé, 22% en pharmacie d'officine et 1% dans d'autres structures. Près de 67% des pharmaciens ont indiqué connaître seulement « un peu », voire « pas du tout » les médicaments biosimilaires, et seuls 5,2% s'estimaient « très bien » informés sur le sujet. Les pharmaciens se posaient encore des questions dans de nombreux domaines, principalement sur les modalités de substitution, la tolérance et la iatrogénie, et sur le procédé de fabrication des médicaments biosimilaires. Au moment de l'enquête, 58% des pharmaciens avaient déjà validé une ordonnance pour un médicament biosimilaire. Parmi ceux-ci, plus de 9 pharmaciens sur 10 avaient déjà délivré un médicament biosimilaire du filgrastim, et 1 pharmacien sur 2 un médicament biosimilaire de l'époétine. Les deux principaux éléments considérés comme pouvant empêcher la prescription des médicaments

biosimilaires étaient l'extrapolation de l'efficacité établie dans une indication thérapeutique à toutes les indications, et la volonté du patient d'avoir le médicament biologique de référence. Seuls 53% des pharmaciens ont considéré possible de substituer un médicament biologique de référence par un médicament biosimilaire. Sept pharmaciens sur 10 étaient « plutôt » voire « tout à fait » pour le développement de la prescription des médicaments biosimilaires, et 83% ont estimé que les médicaments biosimilaires ne sont pas que l'affaire du pharmacien. Plus de 8 pharmaciens sur 10 étaient « plutôt d'accord » voire « tout à fait d'accord » pour dire que la prescription des médicaments biosimilaires permet de participer aux économies de santé. Toutefois, un quart a considéré les économies réalisables « peu importantes » à « non significatives ».

Discussion-Conclusion : L'enquête a mis en évidence le réel besoin de connaissance et d'expérience supplémentaires des pharmaciens vis-à-vis des médicaments biosimilaires. Elle a également permis de mieux comprendre quelles sont les craintes et les interrogations qui subsistent dans le domaine. Face à ces constats, il semble légitime de travailler à l'amélioration des connaissances et de la communication interprofessionnelle sur les médicaments biosimilaires.

Mots clés : biosimilaires, pharmacien, opinion

# ANNEXE CA3b

## Communication affichée n°3 - poster

---

**Beck M**, Michel B, Rybarczyk-Vigouret MC, Levêque D, Sordet C, Sibia J, Velten M. Perceptions et attitudes des pharmaciens hospitaliers et pharmaciens d'officine vis-à-vis des médicaments biosimilaires. XVIème congrès Société Française de Pharmacie Clinique, Montpellier, février 2016.

## Perceptions et attitudes des pharmaciens hospitaliers et pharmaciens d'officine vis-à-vis des médicaments biosimilaires

M. Beck<sup>a</sup>, B. Michel<sup>b</sup>, M-C. Rybarczyk-Vigouret<sup>a</sup>, D. Levêque<sup>b</sup>, C. Sordet<sup>c</sup>, J. Sibilia<sup>c</sup>, M. Velten<sup>d</sup>

<sup>a</sup> OMEDIT Alsace, Agence Régionale de Santé Alsace Champagne-Ardenne Lorraine, Strasbourg, France; <sup>b</sup> Service de Pharmacie-Stérilisation, C.H.R.U. Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Strasbourg, France; <sup>c</sup> Service de Rhumatologie, C.H.R.U. Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Strasbourg, France; <sup>d</sup> Laboratoire d'épidémiologie et de santé publique EA3430, Faculté de Médecine, Université de Strasbourg, Strasbourg, France

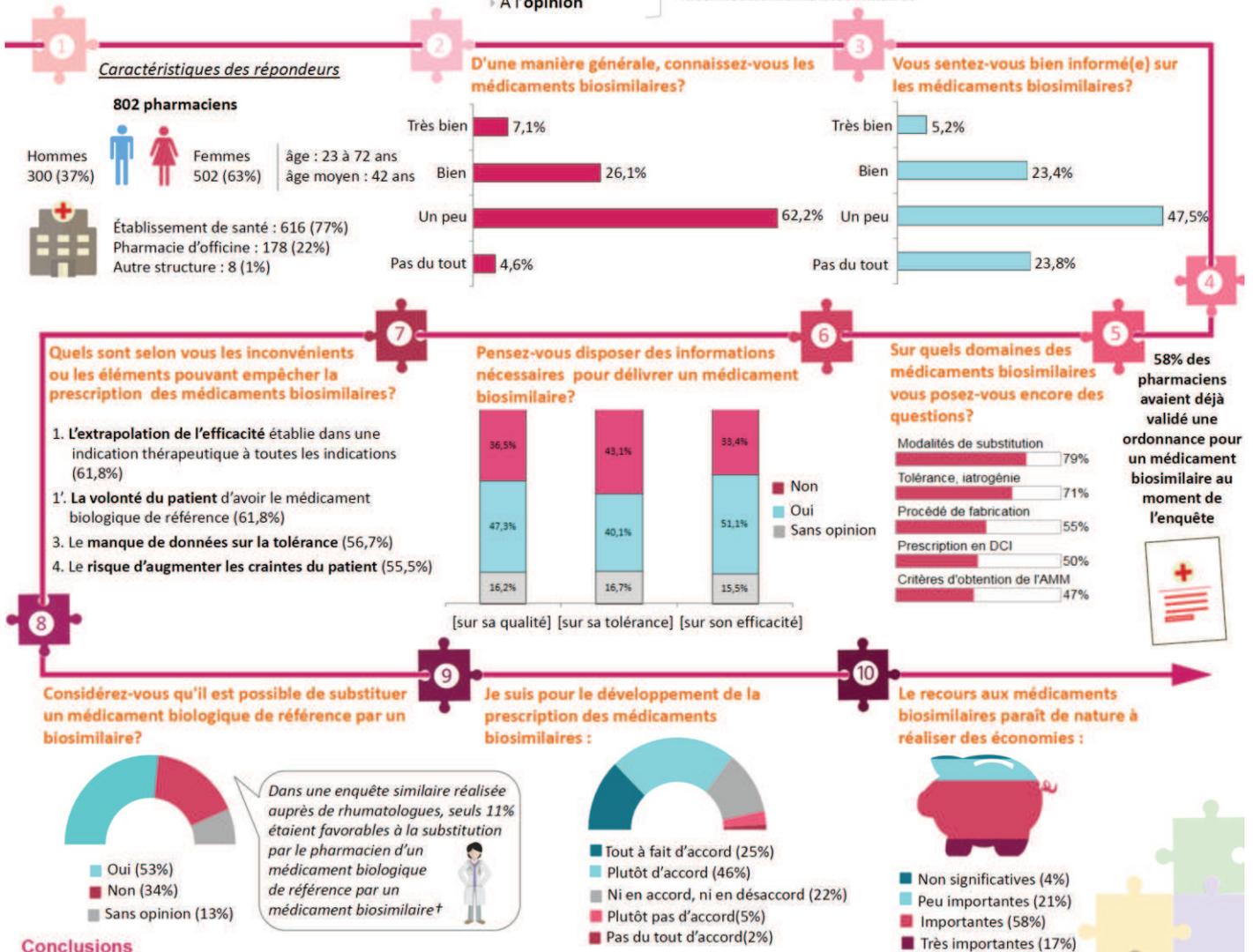
### Pourquoi une enquête?

- Pour évaluer les **connaissances** et l'**expérience** des pharmaciens vis-à-vis des médicaments biosimilaires,
- Pour faire un état des lieux de l'**opinion** des pharmaciens vis-à-vis des médicaments biosimilaires,
- Pour identifier les **attentes**, les **freins** et les **leviers** à l'utilisation des médicaments biosimilaires.

### Enquête nationale par questionnaires auto-administrés

- Pharmaciens hospitaliers et pharmaciens d'officine,
- Questionnaire diffusé en ligne pendant 8 semaines du 08 juin au 02 août 2015,
- Recueil de données relatives :
  - Aux caractéristiques des répondeurs
  - Aux **connaissances**
  - À l'**expérience**
  - À l'**opinion**

Une diffusion par email à près de 3 000 pharmaciens hospitaliers, et relayée à plus de 6 500 pharmacies d'officine par les Conseils Régionaux de l'Ordre des Pharmaciens de 11 régions



### Conclusions

- Un réel besoin de connaissance et d'expérience supplémentaires des pharmaciens vis-à-vis des médicaments biosimilaires,
- Un travail nécessaire pour améliorer les connaissances et la communication interprofessionnelle sur les médicaments biosimilaires.

†Perceptions et attitudes des rhumatologues hospitaliers et libéraux vis-à-vis des médicaments biosimilaires. M. Beck et al. 28ème Congrès Français de Rhumatologie 2015

# ANNEXE RL2

## **Perceptions et attitudes des patients vis-à-vis des médicaments biosimilaires**



Perceptions et attitudes des patients vis-à-vis des médicaments biosimilaires

Auteurs	Type d'étude	Pays	Personnes interrogées	Nombre de réponses	Principaux résultats
<p><i>Wilkins et al. (2014)</i></p>	<p>enquête conduite par une société réalisant des études de marché (dQ&amp;A : diabetes questions and answers), au cours du dernier trimestre 2013</p>	<p>États-Unis</p>	<p>panel de 10 000 patients atteints de diabète de type 1 (DT1) ou de type 2 (DT2) dans des proportions équivalentes (-&gt; surreprésentation des patients atteints de diabète de type 1 par rapport à la population générale)</p>	<p>3 214 patients diabétiques</p>	<p>● 27% des patients ont répondu qu'ils étaient définitivement prêts à utiliser un médicament biosimilaire et 39% étaient susceptibles d'utiliser un médicament biosimilaire</p> <p>● 17% ne savaient pas s'ils seraient intéressés, 13% étaient peu susceptibles d'utiliser un médicament biosimilaire et seuls 4% ont indiqué ne pas souhaiter utiliser de médicament biosimilaire</p> <p>● les patients atteints de DT2 étaient plus favorables à l'utilisation des médicaments biosimilaires (33% des patients atteints de DT2 définitivement prêts à utiliser un biosimilaire, contre 21% des patients atteints de DT1)</p> <p><b>Point de vue des patients vis-à-vis des médicaments biosimilaires de l'insuline</b></p>

<p><i>Wilkins et al. (2014)</i> <i>suite</i></p>					<ul style="list-style-type: none"> <li>● une préoccupation majeure des patients concernait l'efficacité des médicaments biosimilaires, suivie par certains aspects techniques (conservation du produit, disponibilité des stylos, modalités de fabrication) et relatifs aux effets indésirables</li> <li>● le dispositif d'injection était également fréquemment mentionné comme susceptible d'avoir un impact sur la volonté du patient d'être traité par médicament biosimilaire</li> </ul>
--	--	--	--	--	---

Auteurs	Type d'étude	Pays	Personnes interrogées	Nombre de réponses	Principaux résultats
<p><i>Jacobs et al. (2016)</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>enquête sous la forme d'interviews en ligne de 10 à 20 minutes, comprenant jusqu'à 56 questions en fonction de la catégorie de personnes interviewées</li> <li>conduite du 24 avril au 19 mai 2014</li> </ul>	<p>États-Unis, France, Allemagne, Italie, Espagne, Royaume-Uni</p>	<p>Patients (atteints de maladie de Crohn, rectocolite hémorragique, polyarthrite rhumatoïde, psoriasis, cancer du sein, cancer du poumon, cancer colorectal, ou lymphome), patients membres d'associations, aidants, population générale (non concernée par les pathologies listées ci-dessus, que ce soit en tant que patient ou en tant qu'aidant)</p>	<p>3 198 personnes dont 2 134 patients (66,7%)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>aux États-Unis, 57% de la population générale n'avait jamais entendu parler de médicaments biologiques et 70% de médicaments biosimilaires. Parmi les patients, 33% n'avaient jamais entendu parler de médicaments biologiques et 54% de médicaments biosimilaires</li> <li>dans les pays européens étudiés, 50% de la population générale n'avait jamais entendu parler de médicaments biologiques et 66% de médicaments biosimilaires par les patients et en population générale</li> </ul> <p><b>Connaissances et perceptions des médicaments biosimilaires par les patients et en population générale</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>des différences de perceptions ont pu être notées entre les personnes connaissant et celles n'ayant jamais entendu parler de médicaments biosimilaires, en termes d'efficacité et de sécurité. Les personnes connaissant les médicaments biosimilaires étaient plus nombreuses à exprimer une</li> </ul>

<p><i>Jacobs et al. (2016)</i> <i>suite</i></p>					<p>perception positive</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● un facteur important influençant la volonté des patients d'être traités par médicament biosimilaire était l'identité du laboratoire pharmaceutique produisant ce médicament</li> </ul>
---	--	--	--	--	--

Auteurs	Type d'étude	Pays	Personnes interrogées	Nombre de réponses	Principaux résultats
<p><i>Peyrin Biroulet et al. (2017)</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>enquête en ligne, développée par la Fédération européenne des associations de lutte contre la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique (EFFCA) en collaboration avec des experts dans le domaine de la prise en charge des MICI, et composée de 14 questions</li> <li>conduite entre novembre 2014 et octobre 2015</li> </ul>	<p>Principaux pays : Italie, Espagne, France, Turquie, Grèce, Pologne, Portugal, Suisse (77,7% des réponses)</p>	<p>Questionnaire disponible en 9 langues différentes, mis en ligne sur le site internet de l'EFFCA. Diffusion de l'information par les associations de patients membres de l'EFFCA, et participation de membres de l'Agora.</p>	<p>1 059 patients atteints de MICI (62% atteints de maladie de Crohn, 38% atteints de rectocolite hémorragique)</p>	<p>● 52,9% des patients atteints de maladie de Crohn et 32,3% des patients atteints de rectocolite hémorragique étaient traités par anti-TNF, au moment de l'enquête</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 36,2% des patients avaient entendu parler de médicaments biosimilaires</li> <li>● les principales craintes exprimées concernaient le profil de tolérance (46,5%) et l'efficacité (38,6%)</li> </ul> <p><b>Connaissances et perceptions des médicaments biosimilaires par les patients atteints de MICI</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● concernant l'extrapolation des indications, 13,1% des patients ont indiqué que ce principe avait du sens, et 27,2% faisaient confiance à leur médecin pour décider du meilleur traitement pour eux, tandis que 30,3% auraient préféré que le biosimilaire soit d'abord testé dans le cadre de la prise en charge des MICI.</li> <li>24,3% étaient en attente de données complémentaires pour décider d'être traités ou non par médicament biosimilaire</li> <li>● 48,3% des patients ont indiqué que les médicaments biosimilaires impacteraient probablement voire très certainement la prise en charge des MICI</li> </ul>

# ANNEXE D1

## **Modèle de convention étude SNIIRAM**

---

*CONVENTION*

Pages 132 à 145

Document confidentiel

# ANNEXE D2

## **Formations validées**



## Formations validées par BECK Morgane

### *Formations du type Socio-Professionnel*

Intitulé de la formation	Session	Durée validée
Equivalence diplôme de médecin ou Pharmacien	2013/2014	50h00
Développer ses capacités d'analyse et de synthèse	2015/2016	14h00
IDIP: Enseigner et Apprendre	2015/2016	03h00
PowerPoint - Concevoir et présenter ses supports	2015/2016	07h00
<b>Total des formations</b>		<b>74h00</b>

### *Formations du type Scientifique*

Intitulé de la formation	Session	Durée validée
Participation au congrès Hopipharm à Reims	2014/2015	21h00
27e Congrès Français de rhumatologie	2015/2016	21h00
28e Congrès Français de rhumatologie	2015/2016	21h00
8e Forum de Cancerpole du Grand Est	2015/2016	14h00
Biosimilaire : l'efficacité au service du développement de l'innovation	2015/2016	05h00
Formation Scan Santé	2015/2016	05h30
Séminaire méthodologique IRéSAP	2015/2016	08h00
<b>Total des formations</b>		<b>95h00</b>

### *Formations du type Congrès*

Intitulé de la formation	Session	Durée validée
Perceptions et attitudes des pharmaciens hospitaliers et pharmaciens d'officine vis-à-vis des médicaments biosimilaires	2015/2016	21h00
<b>Total des formations</b>		<b>21h00</b>

Fait à Strasbourg le 06 juin 2017

## Stratégies de prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde : quelle place pour les médicaments biosimilaires ?

### Résumé

Le coût des biomédicaments impacte lourdement le fardeau financier déjà important imposé par la polyarthrite rhumatoïde (PR) à la société. Le but de ce travail était de rechercher les motivations de la prescription des médicaments biosimilaires en rhumatologie, tout particulièrement pour prendre en charge les patients atteints de PR.

Les travaux effectués ont permis d'estimer les économies annuelles réalisables en France avec le médicament biosimilaire de l'infliximab à 13,6 millions d'EUR, pour la seule prise en charge de la PR. Par ailleurs, une enquête menée auprès des rhumatologues et pharmaciens a permis d'identifier les principaux enjeux liés à l'utilisation de ces médicaments. Enfin, le suivi de leur utilisation en région Grand Est entre 2015 et 2016 rend compte de leur utilisation encore modeste.

La mise sur le marché régulière de médicaments biosimilaires, combinée à l'expérience croissante des acteurs et aux dispositifs d'incitation mis en place, devraient permettre de faire progresser la part d'utilisation de ces médicaments dans les prochaines années, et de s'assurer qu'ils tiennent bien leurs engagements sur le plan des économies réalisées.

Mots clés : Médicaments biosimilaires, polyarthrite rhumatoïde, économies, enquête, bases de données médico-administratives

### Résumé en anglais

Biological drugs are associated with high procurement costs and heavily impact the financial burden imposed by rheumatoid arthritis on society. The purpose of this work was to investigate the benefits of using biosimilar drugs in rheumatoid arthritis patients.

This work showed the introduction of biosimilar infliximab could lead to substantial annual cost savings of up to €13.6 million nationally, to treat rheumatoid arthritis patients only. Moreover, a biosimilar survey involving rheumatologists and pharmacists allowed us to identify the main issues at stake. Finally, the monitoring of their use in Grand Est region between 2015 and 2016 account for their relatively low utilization rate.

The regular launch of new biosimilar medicines, together with growing experience of healthcare players and incentive policies, should allow to increase biosimilar uptake in the future, and also to make sure they meet well their commitments in terms of savings generated.

Keywords : Biosimilar drugs, rheumatoid arthritis, cost savings, survey, health insurance claims databases