



UNIVERSITÉ DE POITIERS

Faculté de Médecine et de Pharmacie

ANNEE 2019-2020

Thèse n°

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

(arrêté du 17 juillet 1987)

présentée et soutenue publiquement

le 18 décembre, 2019 à POITIERS

par Monsieur MOREL Paul

date de naissance 26/09/1992

**TITRE : IMPACT DES AGENCES REGIONALES DE SANTE ET DES  
ORGANISMES D'ASSURANCE MALADIE SUR LA VISITE MÉDICALE :  
EXEMPLE DES G-CSF**

Composition du jury :

Président : Monsieur le Professeur Jean-Christophe Olivier

Membres : Madame la Professeure Sandrine Marchand

Madame LAZARD Jeanne

Directeur de thèse : Madame MARCHAND Sandrin



**PHARMACIE**

**Professeurs**

- CARATO Pascal, Chimie Thérapeutique
- COUET William, Pharmacie Clinique
- FAUCONNEAU Bernard, Toxicologie
- GUILLARD Jérôme, Pharmaco chimie
- IMBERT Christine, Parasitologie
- MARCHAND Sandrine, Pharmacocinétique
- OLIVIER Jean Christophe, Galénique
- PAGE Guylène, Biologie Cellulaire
- RABOUAN Sylvie, Chimie Physique, Chimie Analytique
- SARROUILHE Denis, Physiologie
- SEGUIN François, Biophysique, Biomathématiques

**Maîtres de Conférences**

- BARRA Anne, Immunologie-Hématologie
- BARRIER Laurence, Biochimie
- BODET Charles, Bactériologie (HDR)
- BON Delphine, Biophysique
- BRILLAULT Julien, Pharmacologie
- BUYCK Julien, Microbiologie
- CHARVET Caroline, Physiologie
- DEBORDE Marie, Sciences Physico-Chimiques
- DEJEAN Catherine, Pharmacologie
- DELAGE Jacques, Biomathématiques, Biophysique
- DUPUIS Antoine, Pharmacie Clinique (HDR)
- FAVOT Laure, Biologie Cellulaire et Moléculaire
- GIRARDOT Marion, pharmacognosie, botanique, biodiversité végétale
- GREGOIRE Nicolas, Pharmacologie (HDR)
- HUSSAIN Didja, Pharmacie Galénique (HDR)
- INGRAND Sabrina, Toxicologie
- MARIVINGT-MOUNIR Cécile Pharmaco chimie
- 

- PAIN Stéphanie, Toxicologie (HDR)
- RAGOT Stéphanie, Santé Publique (HDR)
- RIOUX BILAN Agnès, Biochimie
- TEWES Frédéric, Chimie et Pharmaco chimie
- THEVENOT Sarah, Hygiène et Santé publique
- THOREAU Vincent, Biologie Cellulaire
- WAHL Anne, Pharmaco chimie, Produits naturels

**AHU**

- BINSON Guillaume

**PAST - Maître de Conférences Associé**

- DELOFFRE Clément, Pharmacien
- HOUNKANLIN Lydwin, Pharmacien

**Professeur 2<sup>nd</sup> degré**

- DEBAIL Didier

**Maître de Langue - Anglais**

- SIMMONDS Kévin

**Poste d'ATER**

- JUIN Camille

**Poste de Doctorant**

- BERNARD Clément
- DOUMAS Manon

Table des figures et tableaux.	5
Remerciements.	6
Introduction.	7
I. Agences Régionales de Santé et Caisses de l'Assurance Maladie.	8
a. ARS, généralités.	8
i. Définition.	8
ii. Historique.	9
iii. Mise en place et organisation.	10
iv. Statut et fonctionnement.	10
v. Rôle.	12
vi. Organisation spatiale.	15
vii. Critiques.	16
b. Caisse Nationale de l'Assurance Maladie et Caisses Primaires de l'Assurance Maladie.	17
i. CNAM, généralités.	17
ii. CNAM, missions.	19
iii. CNAM, outils.	20
iv. CPAM, généralités.	21
II. Médicaments biosimilaires et G-CSF.	23
a. Médicaments biosimilaires.	23
i. Définitions.	23
ii. Généralités.	24
iii. Concept de biosimilarité.	25
iv. Différence avec le concept de « médicaments génériques ».	26
v. Pharmacovigilance des médicaments biosimilaires.	27
vi. Bon usage des médicaments biosimilaires.	28
vii. Etat des lieux.	30
viii. Intérêt des médicaments biosimilaires.	31
ix. Marché des médicaments biosimilaires.	32
b. Hématopoïèse, polynucléaires neutrophiles.	33
i. Rôle des polynucléaires neutrophiles.	33
ii. Production des polynucléaires neutrophiles.	34
iii. Régulation de la granulopoïèse.	35
c. Neutropénie et G-CSF.	36
i. Neutropénie, généralités.	36
ii. Neutropénie chimioinduite.	38
1. Evolution.	38

2. Incidence.	38
3. Facteurs de risque.	40
4. Conséquences.	41
5. Prévention de la neutropénie fébrile chimioinduite.	43
iii. Facteurs de croissance hématopoïétiques.	44
iv. Définition et rôle du G-CSF.	44
v. Mode d'action des G-CSF exogènes sur la granulopoïèse.	45
vi. G-CSF, bon usage.	46
vii. G-CSF, marché actuel.	47
III. Interactions entre les instances publiques et l'industrie pharmaceutique.	52
a. Contexte.	52
b. Actions des instances publiques.	54
i. Visite des Délégués de l'Assurance Maladie.	54
ii. Contrats.	55
1. Un dispositif tripartite.	55
2. Une démarche de concertation de d'adhésion des établissements	56
3. La procédure de contractualisation.	57
4. L'évaluation du CAQES	58
5. Conclusions.	59
c. Réponses de l'industrie.	60
i. Informer les médecins quant à la réalité de la neutropénie fébrile en France.	60
ii. Promouvoir le bon usage et monitoring de la pratique des médecins.	62
Conclusion	66
Annexes.	70
Remis 1 : G-CSF en cancérologie, Assurance Maladie, document de promotion.	70
Remis 2 : Situation de la Neutropénie Fébrile Chimie-Induite en France, données PMSI 2016, AMGEN, document de promotion.	71
SERMENT DE GALIEN	82

## Table des figures et tableaux.

1. Tableau 1, page 30 : Liste de référence des groupes biosimilaires.
2. Tableau 2, page 36 : Tableau récapitulant les différents grades de la neutropénie.
3. Tableau 3, page 39 : Incidence de la neutropénie en fonction de sa sévérité et du type de tumeur.
4. Figure 1, page 49 : Concentration plasmatique en G-CSF en fonction du schéma d'administration
5. Figure 2, page 50 : Une clairance autorégulée par les polynucléaires neutrophiles, relation entre concentration de Neulasta et le nombre de jours après l'administration.
6. Figure 3, page 52 : Evolution de la part des dépenses PHEV dans l'enveloppe des soins de ville.
7. Tableau 4, page 53 : Classes de médicaments les plus prescrites dans le cadre du PHEV.
8. Tableau 5, page 62 : Stratégies utilisées en prophylaxie secondaire et leur impact.
9. Figure 4, page 63 : Incidence des événements neutropéniques chez les patients traités ou non par G-CSF en prophylaxie secondaire.

## Remerciements.

Je tenais à remercier toutes les personnes qui ont permis la rédaction et la soutenance de cette thèse et plus particulièrement les trois qui ont accepté de faire partie de mon jury, Sandrine Marchand, Jean-Christophe Olivier et Jeanne Lazard.

Cette thèse est l'aboutissement d'un an d'apprentissage chez Amgen, c'est pourquoi je tenais également à remercier ma maître d'apprentissage d'alors, Zineb Bachouchi.

Ce travail conclut six années d'études, pleines de rebondissements, de surprises, bonnes comme mauvaises (comme un traumatisme crânien à 2 semaines des partiels en PH2), je tiens à remercier toutes les personnes qui m'ont soutenu lors de ces années, ma famille, mes amis et mes camarades de promo.

Je tiens à remercier chaleureusement Dr. Claude Loiseau qui m'a fait découvrir la pratique officinale.

Un merci particulier à Jeanne, Léa, Margot, Mathilde, Justine et Louis qui, malgré tout, m'ont souvent supporté, m'ont permis de réaliser mes projets et d'être qui je suis aujourd'hui.

## Introduction.

La neutropénie fébrile est un effet indésirable connu de nombre de chimiothérapies. Elle est causée par une chute du nombre de globules blanc et plus particulièrement de polynucléaires neutrophiles. Cette chute peut donc causer une neutropénie fébrile qui causera potentiellement une perte de chance de guérison pour le patient, si ce n'est un évènement plus grave. Des solutions thérapeutiques existent pour prévenir la survenue d'un tel évènement et sont les suivantes : G-CSF (Granulocyte-Colony Stimulating Factor) Neupogen et biosimilaires, Granocyte & Neulasta.

Que les instances publiques, comme les Agences Régionales de Santé et les Caisses d'Assurance Maladie, mettent en oeuvre des actions pour réduire les dépenses de santé, c'est quelque chose dont tout le monde est conscient et ce n'est pas nouveau. Que parfois ces pressions faites sur les centres médicaux soient faites au détriment des patients et qu'elles engendrent la survenue d'évènements indésirables majeurs, ce n'est, en revanche, pas forcément un fait dont tout le monde ait connaissance.

Nous verrons dans un premier temps ce que sont et comment fonctionnent les Caisses de l'Assurance Maladie et les Agences Régionales de Santé.

Dans un second temps, nous définirons la notion de biosimilarité et décrirons plus précisément la neutropénie fébrile et les médicaments en permettant la prévention, les G-CSF dont fait partie Neulasta, produit commercialisé par AMGEN, entreprise dans laquelle j'ai fait mon apprentissage au cours du Master Marketing Pharmaceutique.

Nous finirons ensuite en expliquant comment les industriels, Agences Régionales de Santé et Caisses de l'Assurance Maladie interfèrent et agissent sur la prescription des médicaments et sur le gain ou la perte de chance de guérison des patients sous chimiothérapie.

**Le but de ce travail est de montrer via l'exemple concret de l'usage des G-CSF comment en voulant faire des économies, les instances publiques peuvent finalement plutôt entraîner le mésusage de médicaments, causer des hospitalisations, des surcoûts mais aussi des décès.**

# **I. Agences Régionales de Santé et Caisses de l'Assurance Maladie.**

## **a. ARS, généralités.**

---

### i. Définition.

Les Agences Régionales de Santé (ARS) sont des établissements publics administratifs de l'Etat français chargé de la mise en œuvre de la politique de santé dans la région à laquelle elle est affectée.

Elles ont été créées en le 1<sup>er</sup> avril 2010<sup>1</sup> en vertu de la loi n°2009-879 du 21 juillet 2009 dite « Hôpital, Patients, Santé et Territoire » (HPST)<sup>2</sup> et sont régies par le titre III du livre IV de la première partie du Code de la Santé Publique (CSP). Elles ont pour but « d'assurer un pilotage unifié de la santé en région, de mieux répondre aux besoins de la population et d'accroître l'efficacité du système »<sup>3</sup>.

Nous reviendrons plus tard sur les différents rôles des ARS mais un de leurs principaux rôles est de rationaliser l'offre de soins et de surveiller la bonne gestion des dépenses hospitalières et médicales.<sup>4</sup>

Dans un souci d'efficience, les ARS sont également chargées d'accompagner les différents parcours de santé de manière à améliorer le fonctionnement en collaboration et en accentuant la transversalité des différents parcours de soins, tout cela dans le cadre d'un Projet Régional de Santé (PRS) qui peut « faire l'objet de contrats locaux de santé »<sup>5</sup> conclus par l'agence avec ses différents interlocuteurs, comme les collectivités territoriales et les centres hospitaliers. Ces contrats peuvent autant porter sur la promotion de la santé ou de la prévention que des politiques de soins que sur l'accompagnement médico-social.<sup>6</sup>

---

## ii. Historique.

Créées le 1<sup>er</sup> avril 2010 en vertu de la loi HPST, les ARS remplacent différentes institutions dont :

- les Agences Régionales de l'Hospitalisation (ARH), créées en 1996 et qui avaient le statut de groupement d'intérêt public<sup>7</sup>.
- Les services déconcentrés du ministère chargé de la Santé :
  - o En métropole, les Directions Régionales des Affaires Sanitaires et Sociales (DRASS) et Directions Départementales des Affaires Sanitaires et Sociales (DDASS)
  - o En Guadeloupe, Guyane et Martinique, les Directions de la Santé et du Développement Social (DSDS).<sup>7</sup>

Elles reprennent également les missions des groupements régionaux de santé publiques et des missions régionales de santé.

Elles remplacent enfin certains organismes de sécurité sociale<sup>7</sup> que sont les Unions Régionales des Caisses d'Assurance Maladie (URCAM), le personnel des pôles OSS (Organisation du Système de Soins) et prévention du Service du Contrôle Médical ainsi que la branche santé des Caisses régionales d'Assurance Maladie (CRAM qui sont devenues les Caisses d'Assurance Retraite et de la Santé au Travail, CARSAT et qui ont conservé leurs missions en termes d'assurance vieillesse et de risques professionnels).

---

### iii. Mise en place et organisation.

Alors que la loi HPST prévoyait une date butoir de création pour le 1<sup>er</sup> Juillet 2010<sup>8</sup>, elles sont créées le 1<sup>er</sup> Avril 2010 dans toutes les régions métropolitaines et les 4 Départements d'Outre-Mer (DOM)<sup>9</sup>, elles demeurent pilotées par un Conseil National de Pilotage (CNP), qui a été institué au niveau de l'administration centrale.

Si l'ARS Guadeloupe est l'autorité compétente également pour Saint-Martin et Saint-Barthélemy, l'ARS de la Réunion l'est pour Mayotte, et a été baptisée ARS de l'Océan Indien.

Dans les collectivités d'outre-mer et plus particulièrement à Saint-Pierre et Miquelon, les missions des ARS sont allouées à un service déconcentré de l'Etat, l'Administration Territoriale de Santé (ATS)<sup>10</sup>. L'ATS a donc les mêmes compétences que les ARS et est placée sous l'autorité du préfet de Saint-Pierre et Miquelon.<sup>11</sup>

---

### iv. Statut et fonctionnement.

Les ARS sont donc des établissements publics de l'Etat à caractère administratif. Elles sont placées sous la tutelle des ministres chargés de la Santé et de la Sécurité Sociale.

Elles sont administrées chacune par un directeur général et sont dotées d'un conseil de surveillance.<sup>12</sup>

Le directeur régional accorde les autorisations des établissements et service de santé et des établissements et services médico-sociaux. Il est ordonnateur des recettes et dépenses et est le représentant de l'agence en justice et dans tous les autres actes de la vie civile<sup>13</sup>. Il peut s'appuyer sur deux instances exécutives que sont le comité exécutif et le comité de direction de l'agence.

Le conseil de surveillance, quant à lui, est présidé par le préfet de région<sup>14</sup> et comprend 24 membres :

- trois représentants de l'Etat (qui, comme le président, disposent chacun de 3 voix)
- dix représentants de l'assurance maladie
- quatre représentants des collectivités territoriales
- trois représentants des usagers du système de santé, social et médico-social

- quatre personnes qualifiées
- à titre consultatif : des représentants du personnel

Ce conseil de surveillance approuve le budget et le compte financier. Il émet également des avis sur le plan stratégique régional et sur le contrat pluriannuel d'objectifs et de moyens.

Chaque agence agit en concertation avec<sup>12,17</sup> :

- une conférence régionale de la santé et de l'autonomie (CRSA) chargée de participer, par ses avis, à la définition de la politique de santé en région
- deux commissions de coordination des politiques publiques de santé :
  - o une pour la prévention, la santé scolaire et la protection maternelle et infantile
  - o l'autre pour la prise en charge et l'accompagnement médico-social.
- Les conférences de territoire qui réunissent tous les acteurs locaux de la santé. Elles aident à identifier les besoins du territoire de santé et à déterminer les actions prioritaires

Pour agir, elle dispose de différentes ressources<sup>17</sup> :

- Une subvention de l'Etat
- Des contributions des régimes d'Assurance Maladie et de la caisse nationale de solidarité pour l'autonomie (pour les actions concernant les établissements et les services médico-sociaux)
- Le Fonds d'Intervention Régional (FIR) qui finance des actions et des expérimentations décidées par les ARS en faveur de la performance des soins, la qualité des soins, la performance des soins, la permanence des soins, la prévention de la santé, la promotion de la santé, la sécurité sanitaire.
- S'y ajoutent des ressources propres, dons, legs, ainsi que les versements de collectivités territoriales ou d'autres établissements publics, sur une base volontaire.

Le personnel des ARS est mixte, composé à la fois de fonctionnaires, de praticiens hospitaliers, d'agents contractuels de droit public ou privé et des employés de droit privé soumis à la convention collective des organismes de sécurité sociale.<sup>15</sup>

Les instances représentatives du personnel sont<sup>16</sup> :

- Le comité d'agence (rôle de comité technique et de comité d'entreprise = personnalité morale)
- Le comité d'hygiène, de sécurité et des conditions de travail.

---

## v. Rôle.

Les ARS ont 2 grandes missions...<sup>17</sup> :

- « Le pilotage de la santé publique :
  - Organiser la veille et la sécurité sanitaires, l'observation de la santé
  - Définir, financer et évaluer les actions de prévention et de promotion de la santé
  - Contribuer à la gestion des crises sanitaires, en liaison avec le préfet
- La régulation de l'offre de santé, dans les secteurs ambulatoire, hospitalier et médico-social
  - Réguler, orienter et organiser l'offre de services en santé
  - Evaluer et promouvoir la qualité des formations des professionnels de santé
  - Autoriser la création des établissements et service de soins et médico-sociaux et contrôler leur fonctionnement
  - Définir et mettre en œuvre, avec les organismes d'Assurance maladie et la Caisse nationale de solidarité et d'autonomie, des actions propres à prévenir et à gérer le risque assurantiel en santé en région »

... mais quatre objectifs stratégiques<sup>17</sup> :

- « Contribuer à réduire les inégalités territoriales en santé

- En menant des politiques de santé fondées sur une vision, non plus seulement sectorielle, mais transversale des besoins de santé d'une région donnée et en adaptant les politiques de prévention aux besoins spécifiques de chaque population
- Assurer un meilleur accès aux soins
  - Grâce à une action qui couvre l'ensemble de l'offre de soins et de prise en charge et afin de mieux répartir cette offre en fonction des besoins.
- Organiser les parcours de soins autour des patients
  - En favorisant le décloisonnement et la transversalité en matière de promotion de la santé, de prévention, de soins ambulatoires et hospitaliers, de prise en charge et d'accompagnement médico-social.  
Concrètement, en facilitant la coordination entre les professionnels et les établissements de santé et médico-sociaux, par exemple entre l'hôpital et les établissements d'hébergements pour les personnes âgées dépendantes (EHPAD).
- Assurer une meilleure efficacité des dépenses de santé
  - Notamment grâce à des politiques de prévention mieux ciblées, à une offre de soins mieux répartie, à des pratiques professionnelles et des parcours de soins plus pertinents et à une meilleure gestion des établissements de santé et médico-sociaux. »

Dans les faits, pour essayer de rationaliser l'offre de soins (les dépenses hospitalières et médicales), la loi HPST et les ARS ont largement retiré aux médecins leur pouvoir sur l'hôpital et ses services de soins, confiant ce pouvoir au directeur de l'hôpital<sup>18</sup> et en privilégiant une approche gestionnaire/administrative (par le biais de contrats pluriannuels d'objectifs et de moyens<sup>19</sup>) et financière qu'une approche médicale.

L'ARS met donc en œuvre la politique de santé publique en liaison avec les services chargés de la santé au travail, de la santé scolaire et de la protection maternelle et infantile<sup>20</sup>. Concrètement, voici comment cela peut se traduire :

- Elle suit l'état sanitaire de la région, contrôle le respect des règles d'hygiène et participe à la prévention et à l'éducation des patients

- Elle exerce pour le compte de l'Etat des missions d'inspection sanitaire et peut intervenir en cas d'urgence sanitaire
- Elle évalue les formations des professionnels de santé et aide ces derniers au moment de leur installation
- Elle mène les programmes régionaux de l'assurance maladie, en matière de gestion du risque par exemple
- Elle autorise la création et l'activité des établissements de santé et des services de santé
- Elle participe au contrôle de ces établissements, notamment pour vérifier le respect des droits des usagers<sup>21</sup>
- Elle encourage la mise en œuvre d'un volet culturel dans ces établissements

Les ARS agissent également dans le secteur santé-environnement (qualité de l'eau, environnement intérieur et extérieur).

---

## vi. Organisation spatiale.

Les ARS sont, depuis le 1<sup>er</sup> Janvier 2016, au nombre de 17<sup>22</sup> :

- Auvergne-Rhône-Alpes / Lyon / GRALL Jean-Yves, *Médecin*
- Bourgogne-Franche-Comté / Dijon / PRIBILE Pierre
- Bretagne / Rennes / MULLIEZ Stéphane
- Centre-Val-de-Loire / Orléans / HABERT Laurent
- Corse / Ajaccio / LECENNE Marie-Hélène
- Grand-Est / Nancy / LANNELONGUE Christophe
- Guadeloupe / Pointe-à-Pitre / DENUX Valérie
- Guyane / Cayenne / DE BORT Clara
- Hauts-de-France / Lille / CHAMPION Etienne
- Île-de-France / Paris / ROUSSEAU Aurélien
- Martinique / Fort de France / VIGUIER Jérôme
- Normandie / Caen / GARDEL Christine, *Médecin*
- Nouvelle Aquitaine / Bordeaux / LAFORCADE Michel
- Occitanie / Montpellier / RICORDEAU Pierre
- Océan Indien (Réunion + Mayotte) / Saint-Denis / LADOUCETTE Martine
- Pays de la Loire / Nantes / COIPILET Jean-Jacques
- Provence-Alpes-Côte d'Azur / Marseille / DE MESTER Philippe

---

## vii. Critiques.

La mise en place des ARS a bousculé les pratiques à l'intérieur même des établissements hospitaliers. La Fédération Hospitalière de France (FHF) soutenait au départ la création des ARS et surtout leur rôle de relais locaux des politiques de santé de l'Etat. Elle s'est ensuite régulièrement alarmée du bureaucratisme des ARS qui demandent aux établissements d'appliquer leur stratégie parfois seulement pour des motifs de rentabilité et d'économie. Depuis 2010, la FHF estime que le rôle des ARS doit être revu<sup>23</sup>, elle souligne également la difficulté des dialogues entre ARS et établissements médico-sociaux, au point que la Mission d'Evaluation et de Contrôle des lois de financements de la Sécurité Sociale (MECSS) le souligne à son tour et que la question soit discutée au Sénat<sup>24</sup>. On peut relever l'intervention du Conseiller en Stratégie de la FHF lors d'une séance<sup>24</sup> : « Le fonctionnement des ARS est marqué par un excès de bureaucratie. [...] Les hôpitaux ont ainsi le sentiment d'une intrusion constante dans leur management et leur gestion. [...] Elles doivent laisser aux professionnels le choix des voies et moyens pour atteindre ces objectifs.

**Ces agences ont donc pour objectif premier le pilotage des politiques de santé publique au niveau local mais elles ne sont pas les seules à entrer en action dans ce domaine. La Caisse Nationale d'Assurance Maladie, par le biais des Caisses Régionales d'Assurance Maladie a aussi son rôle et c'est ce qui va vous être présenté dans les prochaines pages.**

## **b. Caisse Nationale de l'Assurance Maladie et Caisses Primaires de l'Assurance Maladie.**

---

### **i. CNAM, généralités.**

La Caisse Nationale de l'Assurance Maladie ou CNAM est basée à Paris et a pour mission de gérer, nationalement, les diverses branches (maladie, accidents du travail / maladies professionnelles) du régime général de la sécurité sociale (SS), elle pilote également les différents organismes chargés eux de la mise en oeuvre.

La CNAM a été créée en 1967 dans le cadre d'une ordonnance qui instaurait alors une séparation de la SS en branches autonomes : maladie (CNAMTS), famille (CNAF) et vieillesse (CNAV).

La CNAM est un établissement public national à caractère administratif et jouissant d'une autonomie financière. Elle agit sous la double tutelle du ministère chargé de la SS et du ministère de l'Economie et des finances<sup>25</sup>.

La CNAM est organisée sous une direction générale qui compte plusieurs missions et directions dont :

- la mission contrôle de gestion
- la mission prévention des conflits d'intérêts
- la mission pilotage de l'intégration à l'AM
- la direction conciliation
- la direction du groupe UGECAM (unions pour la gestion des établissements des caisses d'AM)

Le secrétariat du conseil scientifique est assuré par le cabinet du médecin-conseil national.

Sous cette direction générale, agissent d'autres directions :

- les directions de gestion du risque :
  - o direction de la stratégie, des études et des statistiques
  - o direction déléguée à la gestion et à l'organisation des soins

- o direction déléguée aux opérations
- o direction de l'audit, du contrôle-contentieux et de la répression des fraudes
- o direction des risques professionnels
- les directions supports :
  - o direction déléguée des systèmes d'information
  - o direction déléguée des finances et de la comptabilité
  - o direction de l'information et de la communication
  - o secrétariat général

| Actuellement le directeur de la CNAM est Nicolas REVEL, haut fonctionnaire français.

---

## ii. CNAM, missions.

Dans le cadre de la loi de réforme d'Août 2004, la CNAM a vu ses responsabilités complétées, renforcées et soutenues. Elle met en oeuvre le parcours de soins en plaçant le médecin au coeur du système, veille à l'équilibre des dépenses avec les ressources publiques qui lui sont affectées et est ainsi l'acteur central du système de soins dont elle assure la maîtrise médicalisée<sup>26</sup>.

Les activités de la CNAM consistent, pour mener à bien ses missions, à<sup>26</sup> :

- définir les orientations, les principes et les objectifs qui guident son action et celle de l'AM en général, et en assurer la mise en oeuvre
- assurer la mise en oeuvre des accords conventionnels passés entre l'Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie (UNCAM) et les syndicats représentant les différents professionnels de santé
- développer la maîtrise médicalisée des dépenses de santé et accompagner l'évolution des comportements de chacun
- définir et promouvoir la prévention de la maladie, des accidents du travail et des maladies professionnelles
- organiser et diriger le service médical de l'AM
- déterminer et coordonner l'activité des organismes du réseau des branches maladie et accidents du travail / maladies professionnelles (Caisses Primaires d'AM = CPAM et caisses d'assurance retraite et de la santé au travail = CARSAT, ex CRAM), négocier et attribuer leur budget dans le cadre de contrats pluriannuels de gestion et assurer auprès d'eux des services de conseil et d'appui.

Depuis le 1er Juillet 2010, les Caisses Régionales d'AM = CRAM, ont changé d'identité et sont devenues des CARSAT. Ce changement est intervenu à la suite de la création des ARS à qui ont été transférées les missions auparavant exercées par les CRAM en matière de politique sanitaire et médico-sociale<sup>26</sup>.

---

### iii. CNAM, outils.

La CNAM exerce ses responsabilités dans un esprit de service public et dans le respect de la convention d'objectifs et de gestion (COG) et de l'objectif national des dépenses de l'AM (ONDAM).

La convention d'objectifs et de gestion (COG), conclue entre l'Etat et la CNAM pour une durée de 4 ans, détermine les objectifs pluriannuels de gestion, les moyens de fonctionnement pour les atteindre et les actions à mettre en oeuvre. Les objectifs de la dernière COG étaient :

- garantir à tous les assurés un accès réel aux droits et aux soins
- assurer un service performant et une relation de qualité avec les usagers
- contribuer à la stratégie nationale de santé et à l'efficience du système de soins
- renforcer l'efficacité collective de l'AM et conforter la performance des unions pour la gestion des établissements des caisses d'AM (UGECAM)

L'ONDAM est l'objectif de prévision des dépenses de soins en ville et à l'hôpital, voté chaque année par le Parlement. Il s'agit d'un mécanisme de régulation des dépenses de santé basé sur la définition d'objectifs par profession de santé, obtenus à partir d'une évaluation médico-administrative négociée des prévisions des dépenses<sup>26</sup>.

L'ONDAM a été créé par les ordonnances de 1996. Il est fixé par la loi de financement de la sécurité sociale (LFSS). Il intègre un objectif de dépenses à ne pas dépasser en matière de soins de ville et d'hospitalisation dispensés dans les établissements publics ou privés et également dans les centres médico-sociaux<sup>27</sup>.

Bien que voté par le Parlement, l'ONDAM ne constitue pas un budget mais bien un indicateur de maîtrise des dépenses de santé. L'objectif n'est en effet pas limitatif, le remboursement des prestations de santé est effectué tout au long de l'année, même si les dépenses sont plus importantes que prévues initialement. Il faut savoir que depuis son instauration en 1997, l'ONDAM a été systématiquement dépassé jusqu'en 2010. Depuis cette date, il est sous-exécuté, c'est-à-dire que les dépenses constatées sont inférieures à celles qui avaient été initialement prévues<sup>27</sup>.

L'enjeu de l'ONDAM est de pérenniser notre système de santé. Pour y parvenir, des réformes structurelles sont engagées par le ministère de la Santé permettant d'assurer l'équilibre des finances publiques, sans dégrader le service rendu aux assurés et sans recourir aux déremboursements<sup>28</sup>.

Le plan d'économies fixe des objectifs ambitieux de transformation du système de santé et s'articule autour de 4 axes<sup>28</sup> :

- concrétiser le « virage ambulatoire » et mieux adapter les prises en charge en établissement et en ville
- accroître l'efficacité de la dépense hospitalière
- poursuivre les efforts sur les prix des médicaments et l'adoption des génériques
- améliorer la pertinence et le bon usage des soins en ville et à l'hôpital.

---

#### iv. CPAM, généralités.

Une Caisse Primaire d'Assurance Maladie (CPAM) est une branche de la SS. Elle a pour mission de prendre en charge les remboursements de soins de santé en cas de maladie, de maternité, de maladie professionnelle et d'accident du travail. Toutes les personnes salariées d'une entreprise privée sont affiliées à une CPAM<sup>29</sup>.

Une CPAM est un organisme de droit privé qui exerce une mission de service public. Elle assure les relations de proximité entre les assurés et l'AM.

Chaque département de la France métropolitaine possède au moins une CPAM mais certains départements en possèdent plusieurs (exemple du Nord qui en compte 4 ou du Pas de Calais, 2). Elles sont finalement au nombre de 101.

Ces 101 CPAM sont chargées de<sup>30</sup> :

- affilier les assurés sociaux à l'AM
- gérer leur droit à cette AM
- traiter les feuilles de soins des assurés sociaux (également la télétransmission)
- assurer le service de prestations

- mettre en place chaque année un plan d'action en termes de gestion du risque avec les professionnels de santé
- améliorer les politiques de prévention et de promotion de la santé (dépistages etc.) afin de réduire les dépenses de santé et ainsi sauvegarder le budget de l'AM
- proposer des aides individuelles aux assurés et des aides collectives ) des associations dans le cadre d'une politique sanitaire et sociale

Certaines de ces missions sont effectuées par des Délégués de l'Assurance Maladie (DAM). Le DAM l'interlocuteur des professionnels de santé, il développe la coopération professionnelle utile à la maîtrise du système de soins, en vue de soigner mieux en dépensant mieux.

Dans le cadre de visites régulières auprès des médecins et des pharmaciens, il assure la promotion des recommandations de l'AM.

Il contribue également à l'évolution des comportements en matière de prescriptions de médicaments par exemple, en développant des argumentaires et en répondant aux questions des professionnels de santé. Il a enfin un rôle de conseil sur des aspects réglementaires et techniques, et assure l'interface avec les services internes<sup>31</sup>.

**Les Caisses de l'Assurance Maladie, conjointement aux ARS, jouent donc un rôle dans la bonne exécution des politiques de santé publique. Dans la troisième partie , il sera question d'un exemple concret dans lequel ces instances publiques ont un impact réel sur la prescription de médicaments biosimilaires, pour faire des économies, parfois au détriment des patients. Pour cela, il faut d'abord que le concept de « médicament biosimilaire » soit défini (et plus particulièrement ceux qui m'intéressent ici, les biosimilaires de GCS-F).**

## II. Médicaments biosimilaires et G-CSF.

### a. Médicaments biosimilaires.

---

#### i. Définitions.

Médicament biologique similaire dit « biosimilaire »<sup>1</sup> : un médicament biosimilaire est 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 L.5121-1 15° du CSP)<sup>2</sup>.

Médicament biologique de référence<sup>1</sup> : un médicament biologique de référence est un médicament biologique pour lequel une autorisation de mise sur le marché (AMM) a été délivrée au vu d'un dossier d'enregistrement totalement original et complet de demande comportant, dans des conditions fixées par voie réglementaire, l'ensemble des données nécessaires et suffisantes à elles seules pour l'évaluation des données de qualité, efficacité et sécurité.

Médicament bio-identique<sup>1</sup> : même médicament biologique commercialisé sous plusieurs noms par une ou plusieurs firmes différentes.

(Médicament bio-supérieur<sup>1</sup> : alors que les médicaments biosimilaires se positionnent comme des copies de médicaments biologiques, les médicaments bio-supérieurs (ou « bio-better ») sont des médicaments recombinants qui appartiennent à la même classe qu'un produit de référence tout en y apportant une amélioration (profil de glycosylation différent, modifications du fragment Fc, augmentation de la demi-vie...). Le processus réglementaire d'AMM ne diffère pas de celui d'une nouvelle molécule, et sa commercialisation est protégée à raison d'une période de 8 années de protection administrative des données assortie ou non d'une période d'exclusivité commerciale complémentaire de deux ou trois ans (hors médicaments orphelins qui bénéficient d'une exclusivité commerciale dans la Communauté Européenne de dix ans consécutivement à l'octroi d'une autorisation).

Extrapolation<sup>1</sup> : si une similarité clinique peut être démontrée entre un médicament biologique de référence et son biosimilaire dans une indication considérée comme représentative, l'extrapolation des données d'efficacité et de sécurité à d'autres indications approuvées pour le médicament biologique de référence peut être envisagée sous certaines conditions.

---

## ii. Généralités.

Un médicament biologique est un médicament dont la substance active est produite à partir d'une source biologique ou en est extraite. Sa caractérisation et la détermination de sa qualité nécessitent une combinaison d'essais physiques, chimiques et biologiques ainsi que la connaissance de son procédé de fabrication et de son contrôle<sup>2</sup>. L'irruption de la biotechnologie durant les dernières décennies a ainsi permis de concevoir de nouveaux outils permettant de mieux caractériser, diagnostiquer, cibler, prévenir ou traiter de plus en plus de pathologies (protéines recombinantes, thérapie cellulaire, thérapie génique)<sup>3</sup>.

Les médicaments issus des biotechnologies sont des médicaments complexes, tant par leur taille que par leur structure primaire, secondaire et tertiaire. Ces molécules ne peuvent pas être obtenues par synthèse chimique, compte tenu de leur complexité et des limites liées à ce type de synthèse. Aussi, un mode de production dans des systèmes cellulaires est utilisé. Cependant, contrairement à une petite molécule obtenue par synthèse chimique, qui permet d'obtenir une population moléculaire homogène et reproductible, un système de production biologique conduit à une population mixte de la molécule active sous forme de différents variants moléculaires.

Cette complexité moléculaire impose le recours à de nombreuses méthodes d'analyses physico-chimiques et biologiques qui, combinées, permettront d'évaluer et vérifier au mieux que chaque lot du médicament produit répond à des normes de qualité prédéfinies (intégrité de la structure primaire, secondaire et tridimensionnelle de la molécule d'intérêt, profil de pureté, activité biologique...). Il s'agit de garantir une activité thérapeutique et un profil de tolérance identiques à chaque utilisation<sup>3</sup>.

Cependant, malgré la réalisation de l'ensemble de ces analyses complexes, il reste impossible de garantir que le profil de la molécule ait pu être totalement vérifié à la diffé-

rence des médicaments chimiques. C'est pourquoi une attention toute particulière est portée au processus de fabrication.

Enfin, sur le plan de l'efficacité clinique et celui de la tolérance, il faut rappeler que les substances actives d'origine biologique doivent avoir conservé, tout au long du procédé de production du médicament, leurs propriétés biologiques afin de pouvoir exercer leur activité dans l'organisme et de ne pas induire de réactions d'intolérance liées à la présence d'impuretés ou de produits de dégradation<sup>1</sup>.

La manipulation de la biologie est ainsi devenue une technique de production. Protéines recombinantes tels certains facteurs de la coagulation, G-CSF ou hormone de croissance font partie des plus importants médicaments issus de la biotechnologie commercialisés jusqu'à présent.

Ces produits représentent un marché en expansion rapide. Ainsi, au moins un tiers des produits innovants en développement serait actuellement issu de la biotechnologie. Ce procédé de production est toutefois sensible car il fait appel aux systèmes biologiques vivants, qui présentent des sources de variabilité significatives à prendre en compte dans le contrôle de la qualité finale des lots de production<sup>1</sup>.

Si la plupart des produits issus de la biotechnologie est encore protégée, les brevets de nombreux médicaments biologiques tomberont prochainement dans le domaine public. Ces produits représentent un marché européen potentiel de plusieurs dizaines de milliards d'euros pour des médicaments biologiques similaires à ces médicaments de référence<sup>1</sup>.

---

### iii. Concept de biosimilarité.

Les médicaments biologiques similaires à des médicaments de référence ne remplissent jamais toutes les conditions pour être considérés comme des médicaments génériques, en raison notamment des caractéristiques des procédés de fabrication, des matières premières utilisées, des caractéristiques moléculaires et des modes d'action thérapeutiques. Dès lors qu'un médicament biologique ne peut être considéré comme un médicament générique, et conformément à l'article R.5121-28 3° du CSP, les résultats d'essais appropriés doivent être fournis afin de satisfaire aux conditions relatives à la sécurité (essais précliniques) ou à l'efficacité (essais cliniques), ou aux deux<sup>1</sup>.

La concept de biosimilarité repose sur le principe essentiel de la comparaison de deux médicaments issus de la biotechnologie, l'un étant le médicament de référence, autorisé depuis plus de 8 ans dans l'Union Européenne, et l'autre étant le médicament qui souhaite être déclaré biosimilaire au médicament de référence.

L'évaluation de médicaments biosimilaires diffère sensiblement de celles des médicaments génériques issus de la synthèse chimique. En effet, la comparaison entre un médicament biologique de référence et son biosimilaire supposé porte sur une analyse extensive et comparée des propriétés physico-chimiques et biologiques (qualité), pharmacodynamique (sécurité) et enfin cliniques (efficacité et tolérance). Ces étapes ne sont généralement pas toutes nécessaires pour les produits génériques issus de la synthèse chimique<sup>1</sup>.

Ainsi, une approche spécifique a été développée pour évaluer les « copies » des médicaments biologiques, sans leur imposer toutefois le développement complet que l'on attend pour une nouvelle molécule. Cette approche est résumée sous le terme de « médicament biologique similaire à un médicament de référence ». Ce concept a été développé en Europe au début des années 2000 et une nouvelle réglementation a été mise en place pour permettre le développement et l'enregistrement de médicaments biologiques, similaires à des médicaments biologiques de référence et dont les brevets étaient tombés dans le domaine public<sup>1</sup>.

---

#### iv. Différence avec le concept de « médicaments génériques ».

Ces deux notions sont assez semblables de prime abord (au moins sur le point de l'intérêt économique) mais sont très différentes à bien des égards.

Dans le domaine du médicament chimique (principe actif issu de la synthèse chimique), le concept de générique s'applique une fois à la période de protection (brevets...) écoulee. On entend par médicament générique, un médicament qui possède la même composition qualitative et quantitative en substance(s) active(s) et la même forme pharmaceutique que le princeps et dont la bioéquivalence a été démontrée par des études appropriées chez le sujet sain (la plupart du temps, pour les médicaments actifs par voie générale, la bioéquivalence est définie par une équivalence des concentrations sanguines)<sup>1</sup>.

Une fois établie une qualité pharmaceutique acceptable, la bioéquivalence avec le médicament de référence, démontrée par un ou des études *in vitro* et *in vivo* de biodisponibilité, est ainsi la seule condition pharmacologique et clinique que doit remplir le médicament générique pour obtenir une AMM. En d'autres termes, aucune démonstration de l'efficacité clinique ou de la sécurité n'est en général requise pour un médicament générique<sup>1</sup>.

Pour les substances actives d'origine biologique, la question s'est posée d'ouvrir cette même possibilité de développer des « copies » de ces médicaments biologiques/biotechnologiques et d'autoriser leur mise sur le marché selon une procédure allégée analogue à celle du médicament générique (et adaptée à la nature si spécifique de ces produits)<sup>1</sup>.

La comparaison entre un médicament biologique de référence et son biosimilaire suppose porte ainsi sur une analyse étendue et comparée des propriétés physico-chimiques et biologiques (qualité), pharmacodynamiques, toxicologiques (sécurité) mais aussi cliniques (efficacité et tolérance)<sup>1</sup>.

---

#### v. Pharmacovigilance des médicaments biosimilaires.

La plupart des médicaments biologiques induit le développement d'anticorps chez l'Homme. L'incidence des anticorps et leurs caractéristiques diffèrent selon les produits. Il est important de considérer que les réponses sont largement individuelles. Une immunogénicité a été décrite pour de nombreux médicaments biologiques (comme la streptokinase, l'interleukine-2, l'EPO...). mais l'induction d'une réponse immunitaire à type de production d'anticorps dépend du type de médicament, de son origine (microbienne ou animale) ou du patient cible<sup>1</sup>.

La sécurité des médicaments biosimilaires fait l'objet d'un suivi continu après l'AMM. Chaque laboratoire est tenu de mettre en place un système de surveillance des effets indésirables signalés avec ces médicaments. Les patients peuvent déclarer eux-mêmes des effets indésirables soupçonnés<sup>1</sup>.

En cas d'émergence de signaux alertant sur un problème de sécurité, les autorités de santé compétentes procèdent à des enquêtes et prennent les mesures appropriées (comme elles pourraient le faire pour un médicament dit « chimique » d'ailleurs).

---

## vi. Bon usage des médicaments biosimilaires.

Les médicaments biosimilaires sont en principe autorisés pour traiter les mêmes maladies que le médicament de référence. Si une similarité clinique peut être démontrée entre un médicament biologique de référence et son biosimilaire dans une indication considérée comme représentative, l'extrapolation des données d'efficacité et de sécurité à d'autres indications approuvées pour le médicament biologique de référence peut être envisagée, le plus souvent faute d'études probantes d'efficacité et de sécurité dans l'indication concernée alors que le mécanisme d'action exige que ces études soient fournies<sup>1</sup>.

Le concept de biosimilarité suppose que les posologies recommandées soient les mêmes que celles du médicament de référence. Dans tous les cas, il importe avant prescription de vérifier le résumé des caractéristiques du produit (RCP) de chaque spécialité afin de repérer d'éventuelles différences avant prescription<sup>1</sup>.

Interchangeabilité des médicaments biologiques<sup>1</sup> : un médicament biologique interchangeable (médicament biologique de référence ou médicament biosimilaire) est un médicament pour lequel efficacité et sécurité attendues sont les mêmes que celles associées à un autre médicament biologique. Pour un produit administré à un patient plus d'une fois, les risques en termes de sécurité et l'efficacité du traitement en cas d'alternance entre médicaments interchangeables ne doivent pas dépasser les risques d'utiliser le médicament de référence ou le médicament biosimilaire sans alternance.

Si le choix entre deux médicaments biologiques (médicament de référence et biosimilaire) reste libre en l'absence de traitement antérieur identifié, il n'est cependant pas souhaitable, pour des raisons de sécurité et de traçabilité, de modifier la prescription initiale, en remplaçant une spécialité par une autre, sans garantie<sup>1,3</sup>.

Au vu de l'évolution des connaissances et de l'analyse des connaissances et de l'analyse continue des données d'efficacité et de sécurité des médicaments biosimilaires au sein de l'UE, il ressort qu'une position excluant formellement toute interchangeabilité en cours de traitement ne paraît plus justifiée.

Ainsi, si tout échange non contrôlé entre médicaments biologiques (médicaments biosimilaires ou médicaments de référence) doit être évité, une interchangeabilité peut toutefois être envisagée à condition de respecter les conditions suivantes :

Un patient traité par un médicament biologique doit être informé d'une possible interchangeabilité entre deux médicaments biologiques (de référence et/ou biosimilaire) et donner son accord.

Il doit recevoir une surveillance clinique appropriée lors du traitement et une traçabilité sur les produits concernés doit être assurée.

## vii. Etat des lieux.

Pour le moment, quelques biosimilaires étaient autorisées et/ou commercialisées en Europe en et sont référencés dans le tableau ci-dessous<sup>3</sup> (Tableau 1):

*Tableau 1 : Liste de référence des groupes biologiques similaires. ANSM 2018*

<b>Médicament de référence</b>	<b>Substance active</b>	<b>Médicament biologique similaire</b>
Humira	Adalimumab	Amgevita, Imraldi
Avastin	Bevacizumab	Mvasi*
Lovenox	Enoxaparine	Enoxaparine Crusia
Eprex	Epoiétine	Epoetin alfa, Binocrit, Retacript
Enbrel	Etanercept	Benepali, Erelzi
Neupogen	Filgrastim	Tevagrastim, Ratiograstim, Zarzio, Nivestim
Gonal-f	Follitropine alfa	Ovaleap, Bemfola
Remicade	Infliximab	Remsima, Inflectra, Flixabi
Lantus 100	Insuline glargine	Abasaglar
Humalog	Insuline lispro	Insuline lispro Sanofi
Neulasta	Pegfilgrastim	Pelgraz
Mabthera	Rituximab	Rixathon, Truxima
Genotonorm	Somatropine	Omnitrope
Herceptin	Trastuzumab	Herzuma, Ontruzant, Kanjinti

\*Non commercialisés en France

La pénétration des produits biosimilaires en Europe n'est actuellement pas comparable à celle des médicaments génériques (c'est à dire que leur part de marché est bien infé-

rieure à celle d'un médicament générique « chimique »). Ces produits sont nouveaux sur le marché et leurs profils d'efficacité et de sécurité sont moins connus des prescripteurs.

---

### viii. Intérêt des médicaments biosimilaires.

Le développement de médicaments issus de la biotechnologie est consécutif à l'évolution récente des connaissances en biologie. Ce sont des médicaments particulièrement sophistiqués dans leur structure, leur production et leurs modes d'action. Ces spécialités sont développées pour la plupart dans la prévention ou le traitement de maladies dans les domaines de la cancérologie, la rhumatologie, les maladies métaboliques et leurs indications sont souvent restreintes et ciblées. Elles représentent cependant une part déjà importante et à forte croissance du marché pharmaceutique. Leur coût est bien supérieur à celui des médicaments issus de la synthèse chimique.

Le fait de mettre sur le marché des médicaments biosimilaires entraîne un phénomène de concurrence qui stimule la performance et tend à faire baisser les prix, un enjeu toujours plus important pour garantir un large accès à l'innovation pour tous les patients. Il arrive également que la production délicate des médicaments issus de la biotechnologie entraîne des difficultés d'approvisionnement. En acceptant plus d'un produit et en autorisant la mise sur le marché de biosimilaires, l'EMA et l'ANSM rendent le marché du médicament moins sensible aux tensions accidents de production et/ou éventuelles ruptures de stock.

Ainsi l'AMM de médicaments biosimilaires, loin d'être une autorisation dégradée, permet la mise à disposition des patients d'une gamme plus large de médicaments innovants. Grâce à leur moindre coût, les médicaments biosimilaires améliorent l'accès aux soins tout en apportant les garanties nécessaires quant à la sécurité et à l'efficacité des produits. Enfin, le développement de médicaments biosimilaires permet également de mieux comprendre nature et fonctions des médicaments biologiques de référence.

---

## ix. Marché des médicaments biosimilaires.

La croissance du chiffre d'affaires des médicaments biosimilaires a fortement progressé les cinq dernières années. Le taux de pénétration des médicaments biosimilaires reste naturellement dépendant des produits, des indications et des différentes alternatives mises à disposition des patients et prescripteurs. A titre d'exemple, la part de marché en 2015 des filgrastim biosimilaires s'élevait à 78% (Neupogen® + biosimilaires). En prenant en compte l'ensemble des médicaments de référence incluant certaines formes modifiées de filgrastim ou autres G-CSF recombinants (Neulasta®, pegfilgrastim et Granocyte®, lénograstim), cette part de marché est ramenée à 28%<sup>1</sup>.

Le marché qui nous intéresse n'est pas un cas isolé, le marché des EPO possède des caractères similaires.

**Après cette familiarisation avec le concept de biosimilaire, une classe de médicaments, les G-CSF, va être présentée après une brève introduction à l'hématopoïèse. Cette classe est souvent visée et ce, de manière agressive, par les instances publiques, à savoir que les instances vont visiter les médecins prescripteurs et les pousser à prescrire des biosimilaires, afin de limiter les dépenses. Il sera expliqué en partie 3 que le résultat n'est pas toujours des plus favorables pour le patient.**

## **b. Hématopoïèse, polynucléaires neutrophiles.**

---

### **i. Rôle des polynucléaires neutrophiles.**

Les polynucléaires neutrophiles (PNN) font partie des globules blancs et constituent l'essentiel des polynucléaires ou granulocytes. Ils sont normalement au nombre de 2000 à 7500 par mm<sup>4</sup>. Leur durée de vie dans le sang est courte : environ 1 à 3 jours, il va vite se diriger dans les tissus pour aller jouer son rôle de défense anti-infectieuse<sup>4</sup>.

Les PNN représentent la première ligne de défense de l'organisme contre les infections bactériennes. En effet, face à une bactérie, les PNN constituent la première phase de la réponse immunitaire et interviennent bien avant les lymphocytes. Cette défense est innée et ne nécessite pas de première mise en contact avec les bactéries<sup>4</sup>.

Lorsque le PNN a atteint le foyer où sont localisés les agents pathogènes, l'étape cruciale de son activité anti-infectieuse commence : la phagocytose qui se déroule en deux temps<sup>4</sup> :

- Reconnaissance de l'organisme étranger
- Englobement de l'organisme étranger dans une vésicule de phagocytose (phagosome)

Parallèlement, l'activation du PNN déclenche une série de mécanismes enzymatiques<sup>4</sup>, puis une dégranulation intra- ou extraphagosomale et enfin la destruction du micro-organisme (bactéricidie). Deux mécanismes essentiels sont mis en jeu pour détruire l'organisme étranger :

- Un mécanisme O<sub>2</sub>-dépendant qui repose sur l'utilisation de l'oxygène du milieu et sa transformation en dérivés oxydants.
- Un mécanisme O<sub>2</sub>-indépendant qui correspond principalement à un ensemble de peptides et protéines antibiotiques

---

## ii. Production des polynucléaires neutrophiles.

La production des PNN a lieu dans la moelle osseuse hématopoïétique dans laquelle on peut constater 3 pools<sup>5</sup> :

- Le premier qui comporte les cellules souches : les cellules souches pluripotentes puis myéloïdes et lymphoïdes
- Le deuxième, celui des progéniteurs tardifs qui sont déjà engagés dans la fabrication pour cette lignée soit des granulocytes soit des monocytes. Ce sont les CFU-GM et les CFU-G qui ne fabriqueront uniquement que des PNN.
- Le pool de maturation qui va des myéloblastes jusqu'aux PNN matures. Au fur et à mesure de la maturation, les cellules vont acquérir les propriétés futures du PNN mature qui sera libéré dans la circulation sanguine sa maturation effectuée.

La granulopoïèse est régulée par des facteurs de croissance, avec un facteur spécifique de la lignée des PNN, le G-CSF<sup>5</sup>.

Plus en détail, la première différenciation d'une cellule souche totipotente, après son entrée en cycle cellulaire de division, se fait soit vers la lignée lymphoïde (qui produit les lymphocytes) soit vers la lignée myéloïde qui aboutit à la production des PNN, monocytes, plaquettes et hématies<sup>5</sup>.

La granulopoïèse est l'ensemble des mécanismes conduisant à la production de polynucléaires à partir d'une cellule souche pluripotente ou multipotente, ce qui veut dire qu'elle a perdu sa capacité à se différencier en n'importe quel type cellulaire. Le progéniteur multipotent commun, le CFU-GEMM, donne naissance aux progéniteurs mixte précoces CFU-GM de la lignée granulo-monocytaire et aux progéniteurs tardifs CFU-G et CFU-M plus spécifiques<sup>5</sup>.

Les progéniteurs tardifs CFU-G donneront les PNN après maturation. Pour ce faire, les CFU-G donnent les myéloblastes et promyélocytes qui sont les premières cellules de la différenciation à posséder la granulation si spécifique des polynucléaires. Ces promyélocytes se différencieront en myélocytes qui possèdent les granulations brunes et azurophiles présentes chez les PNN. Entre le stade de CFU-GM et le stage myélocyte, il se passe entre 7 et 10 jours<sup>5</sup>.

Les myélocytes vont ensuite donner des métamyélocytes qui vont eux-mêmes être à l'origine des PNN matures (5 jours de maturation pour ces précédents stades).

Les granulocytes matures restent de 0 à 5 jours dans la moelle où ils constituent la réserve médullaire. Les PNN transitent par le sang périphérique et se répartissent ensuite entre le sang et l'endothélium des parois des veinules post-capillaires où ils constituent le pool marginal. A l'état physiologique, très peu de PNN migrent dans le compartiment tissulaire et les réserves médullaires représentent environ 95% de ces cellules<sup>5</sup>.

---

### iii. Régulation de la granulopoïèse.

En cas de besoin accru en PNN et en particulier dans le cas d'une infection bactérienne, on va observer une augmentation des PNN circulants grâce à deux mécanismes<sup>5</sup>.

D'une part, la moelle va libérer ces PNN matures précocement. On va assister à une démargination, phénomène au cours duquel les PNN adhérant à l'endothélium des parois vasculaires s'en détachent et se retrouvent dans la circulation générale<sup>5</sup>.

D'autre part, le système de la granulopoïèse se met en route sous l'effet notamment du G-CSF endogène avec :

- Une augmentation de la prolifération des cellules souches
- Une augmentation du nombre puis de la vitesse de maturation des progéniteurs et des précurseurs ce qui va aboutir à une augmentation du nombre de PNN circulants.

Il est important de noter que toutes les cellules de la lignée des G-CSF, des CFU-G aux PNN matures, possèdent des récepteurs aux G-CSF et vont donc répondre à sa stimulation<sup>5</sup>.

## c. Neutropénie et G-CSF.

### i. Neutropénie, généralités.

Une neutropénie correspond à une baisse du nombre de PNN circulants. En dessous du seuil de 1500 par  $\text{mm}^3$ , on parle de neutropénie. Il existe différentes sortes de neutropénies, référencées dans le tableau suivant<sup>4</sup> (Tableau 2).

Tableau 2 : Tableau récapitulatif des différents grades de la neutropénie, AFSOS<sup>6</sup>

Grade de la neutropénie (grade)	Nombre de PNN circulants	Risque d'infection associé
Neutropénie légère (I)	Entre 1500 et 2000 / $\text{mm}^3$	Minime
Neutropénie modérée (II)	Entre 1000 et 1500 / $\text{mm}^3$	Léger
Neutropénie sévère (III)	Entre 500 et 1000 / $\text{mm}^3$	Modéré
Neutropénie très sévère (IV)	Entre 100 et 500 / $\text{mm}^3$	Sévère
Agranulocytose	Moins de 100 / $\text{mm}^3$	Létal

Les étiologies des neutropénies sont très diverses. Elle peut être primaire, due à un défaut intrinsèque des cellules myéloïdes ou de leurs précurseurs (défaut de maturation, survie des PNN raccourcie...) :

- Neutropénie idiopathique chronique
- Neutropénie cyclique
- Neutropénie congénitale sévère
- Myélodysplasie

Ou secondaire :

- Neutropénie chimio-induite (due à un défaut de prolifération)
- Neutropénie auto-immune (incluant la neutropénie liée au VIH)
- Hypersplénisme
- Infection
- Déficit en folates ou en vitamine B12
- Alcoolisme

La neutropénie fébrile est, elle, définie par deux éléments<sup>5,6</sup> :

- Il s'agit d'une neutropénie sévère (<500 PNN/mm<sup>3</sup>)
- En présence d'une fièvre (plus ou moins importante selon les auteurs)

La neutropénie fébrile constitue une urgence médicale (cf Lyman *et al.* Risk of mortality in patients with cancer who experience febrile neutropenia. *Cancer* 2010;116:5555-63)<sup>7</sup> : nécessité d'hospitaliser les patients et d'instaurer un traitement dans les 4 heures. En effet, hormis la fièvre, l'infection chez le patient neutropénique ne se manifeste pas par des signes cliniques, il faut donc que toute fièvre soit considérée comme une infection débutive. En effet, les patients neutropéniques présentent des particularités : les réactions inflammatoires sont souvent moins importantes voire absentes ce qui rend incertain l'identification d'un potentiel point d'appel infectieux, le suivi de la température est parfois difficile (hypothermie ou absence de fièvre malgré des signes cliniques révélant une infection). L'urgence est réelle car le patient neutropénique présente un risque de dissémination et de septicémie très élevé<sup>6</sup>.

La détection de la NF et l'instauration empirique précoce d'une antibiothérapie à large spectre constituent la pierre angulaire de la prise en charge des patients neutropéniques fébriles<sup>6</sup>.

Il faut savoir que la neutropénie est souvent due aux conséquences que les chimiothérapies peuvent avoir sur le corps et c'est ce dont il va être question maintenant.

---

## ii. Neutropénie chimioinduite.

La neutropénie chimioinduite, en raison de son risque vital lorsqu'elle est sévère, constitue la toxicité dose-limitante la plus fréquente pour la chimiothérapie<sup>7</sup>.

### 1. *Evolution.*

Suite à l'administration de la chimiothérapie, on assiste généralement à une légère augmentation du taux de PNN circulants. Comme nous l'avons vu, pour combattre l'infection, le G-CSF endogène provoque une démargination des PNN et surtout une sortie prématurée des PNN matures depuis la moelle vers la circulation générale.

Cette légère augmentation des PNN ne sera pas durable et inexorablement, sous l'effet de la cytotoxicité de la chimiothérapie, le taux de PNN va diminuer jusqu'à un certain point minimal appelé « nadir »<sup>7</sup>.

En moyenne, et selon les chimiothérapies, le nadir survient entre J7 et J10 (J0 correspondant au premier jour de l'administration de la chimiothérapie). Sous l'effet du G-CSF endogène ou thérapeutique, le taux de PNN va ensuite remonter et dépasser le seuil des 1000 PNN/mm<sup>3</sup>. Le médecin surveille attentivement ce seuil car il est déterminant dans l'administration du cycle suivant de chimiothérapie, s'il n'est pas atteint, on doit envisager un report de cure ou une diminution des doses. Il faut noter que le plus souvent, c'est lors du premier cycle de chimiothérapie que la neutropénie est la plus sévère.

### 2. *Incidence.*

L'étude observationnelle prospective multicentrique de Pettengel *et al.*<sup>8</sup>, dont l'objectif était, en critère principal, d'évaluer l'incidence de la neutropénie chimioinduite donne les résultats ci-dessous (Tableau 3) :

Tableau 3 : Incidence de la neutropénie en fonction de sa sévérité et du type de tumeur, Pettengel *et al.*<sup>8</sup>

Type de tumeur	Nombre de patients	Incidence neutropénie grade 3-4, tous cycles confondus	Incidence neutropénie grade 4, tous cycles confondus	Incidence neutropénie fébrile
Sein	444	64%	34%	6%
LNH	240	72%	54%	22%
LH	65	75%	40%	15%

On peut constater que dans le cancer du sein, si l'incidence de la neutropénie fébrile est faible (bien que toujours trop élevée), 64% des patientes vivent une neutropénie de grade 3 minimum. Concernant le lymphome non hodgkinien, l'incidence de la neutropénie fébrile est de 22%, ce qui demeure très élevé.

L'étude de cohorte observationnelle prospective menée par Crawford *et al.*<sup>9</sup> avait quant à elle pour objectif d'évaluer la survenue des neutropénies fébriles (NF) ou neutropénies sévères (NS). L'incidence globale des NS et NF, lors des 3 premiers cycles, est de 29,3% toutes tumeurs confondues (incidence variable selon le type de tumeur et oscillant entre 41,7% pour le cancer du sein et 22,4% pour le cancer de l'ovaire)<sup>9</sup>.

Malgré une réduction de la dose-intensité autorisée par le protocole, pour un quart des patients, le taux global de NF est de 10,7% toutes tumeurs confondues (n=287) avec des variations allant de 2,6% dans le cancer colorectal à 17,9% dans le cancer bronchique à petites cellules<sup>9</sup>.

Il est particulièrement important de noter que la majorité de ces NF est survenue au cours du premier cycle de chimiothérapie et que sur l'ensemble des patients ayant développé une NF, 58,9% des patients ont eu leur NF au cours du 1<sup>er</sup> cycle, et ce quel que soit le type de tumeur<sup>9</sup>.

### 3. Facteurs de risque.

Il est important d'avoir en tête les facteurs de risque favorisant la contraction d'une neutropénie chimio-induite (NCI).

Comme il l'est montré dans l'étude de Lyman GH et al. (*Moving beyond febrile neutropenia*<sup>10</sup>), le protocole de chimiothérapie influe sur la propension à développer une NCI, en fonction des cytotoxiques utilisés, de leur hématotoxicité, de la dose administrée ainsi que de la fréquence des cycles.

L'âge<sup>10</sup> est également à prendre en compte car les patients ayant plus de 65 ans sont des patients qui seront plus susceptibles de développer une NCI. Ce qui en fait un des facteurs de risque les plus important est que l'âge entraîne une diminution de métabolisme des cytotoxiques ce qui entraîne une accumulation et une augmentation de la cytotoxicité. De plus, au fur et à mesure que la moelle vieillit, elle produit de moins en moins de cellules hématologiques.

D'autre part, au fur et à mesure de leur production, dans chaque lignée se produisent des anomalies chromosomiques et cellulaires liées à la chimiothérapie. Avec l'âge, les systèmes de réparation de ces cellules diminuent, accroissant ainsi le risque cytotoxique de la chimiothérapie.

Mais il y a également d'autres facteurs de risque à prendre en compte<sup>10</sup> :

- Stade de la maladie cancéreuse
- Localisation des métastases (os)
- Nombre de lignes de chimiothérapie antérieures
- Taux initial de PNN
- Etat général fragilisé du patient (nutrition par exemple)
- Lymphopénie, anémie...

Il existe une susceptibilité individuelle face aux risques neutropéniques (le nadir d'un même protocole ne surviendra pas systématiquement au même moment ni avec la même profondeur chez tous les patients)<sup>10</sup>. **Un tel événement n'est pas sans conséquences pour le patient.**

#### 4. Conséquences.

La NCI a deux conséquences différentes mais tout aussi importantes l'une que l'autre :

- Risque infectieux pour le patient (voire risque vital)
- Risque de changements dans le protocole chimiothérapique, le schéma initialement prévu peut ne pas être respecté ce qui entraîne une baisse de chance de réussite du traitement anti-cancéreux

Le risque infectieux augmente avec la profondeur de la neutropénie (sa sévérité) mais également avec sa durée comme on peut le constater dans l'étude de Lyman GH *et al.*<sup>10</sup>. Cela explique le risque de mortalité accru observé dans l'étude observationnelle longitudinale rétrospective conduite sur 10 ans dans 115 centres aux USA et sur plus de 40000 patients hospitalisés pour neutropénie fébrile de Kuderer NM *et al.*<sup>11</sup>. En effet, on observe une augmentation du taux de mortalité pour neutropénie fébrile de 9,5% (taux qui augmente à 10,3% chez les patients ayant par ailleurs un facteur de co-morbidité et passe à plus de 21% si 2 facteurs)<sup>10</sup>. Dans cette même étude, on remarque que la sévérité des complications des neutropénies cause de longues hospitalisations (11,5j en moyenne avec une médiane de 6j), associé à un coût important<sup>11</sup>.

Le risque infectieux n'est pas le seul risque pour le patient. La modification du schéma thérapeutique en est un à part entière. En effet, les doses et l'espacement des cycles de chimiothérapie sont établis pour permettre la récupération des tissus sains (notamment des PNN et des plaquettes). Or, toute neutropénie sévère impose une réduction de la dose-intensité de la chimiothérapie, soit par un retard pour l'administration du prochain cycle, soit par une réduction des doses de chimiothérapie. Ces modifications du schéma thérapeutique peuvent entraîner une diminution de l'efficacité du traitement anti-cancéreux.

Revenons sur la notion de dose-intensité, notion très importante dès lors qu'il est question d'efficacité de la chimiothérapie.

La dose intensité représente la dose totale de cytotoxique reçue par le patient pendant la durée totale de sa chimiothérapie, ramenée par unité de temps (exprimée la plupart du temps en mg/m<sup>2</sup>/semaine).

Un patient chez qui on va diminuer les doses de cytotoxiques pendant 1 ou plusieurs cycles aura sa dose-intensité réduite. Idem chez le patient dont on va espacer les cycles de chimiothérapie.

Une deuxième notion est importante : la notion de dose-intensité relative (RDI). Il s'agit du rapport de la dose intensité reçue réellement par le patient et la dose-intensité telle qu'elle était initialement prévue par le protocole établi par le médecin.

La baisse de la RDI est particulièrement délétère quand la chimiothérapie est administrée à des fins curatives, ce qui est observé dans l'essai de Chirivella *et al.*<sup>12</sup> qui est une analyse rétrospective dont l'objectif est d'évaluer l'effet dose-réponse d'une chimiothérapie adjuvante à base d'anthracycline chez des patientes souffrant d'un cancer du sein limité (stades I à IIIa)<sup>12</sup>. La qualité de l'administration de la chimiothérapie a été appréciée sur plusieurs paramètres :

- Nombre de reports de cycles (< 2 cycles, > 2 cycles)
- Nombre de jours de retard à l'administration (< 15 jours, > 15 jours)
- RDI (> 85%, < 85%)

Ces paramètres ont ensuite été corrélés avec la survie sans progression et la survie globale à 10 ans. Le schéma montre que la survie globale à 10 ans est corrélée avec le report des cycles de chimiothérapie, le retard à l'administration et la baisse de la RDI<sup>12</sup>.

Pour résumer, toute neutropénie a un double impact sur les protocoles de chimiothérapie. Tout d'abord, à court terme et avec un risque vital potentiel, le risque infectieux est très important dès les neutropénies de grade 3. Ensuite, toute neutropénie sévère conduit le médecin à réduire la dose-intensité de la chimiothérapie et à partir du moment où la RDI est inférieure à 85%, l'efficacité optimale du traitement est compromise<sup>12</sup>.

Nous pouvons conclure en statuant qu'une neutropénie peut mener à une perte de chance pour le patient. Il est bien entendu possible de prévenir ce risque et c'est ce qui va vous être expliqué dans le prochain paragraphe.

## 5. Prévention de la neutropénie fébrile chimioinduite.

Après avoir vu les risques et les conséquences pour les patients, voyons comment prévenir ces événements neutropéniques.

Il existe deux types de prévention de la neutropénie fébrile :

- Prévention primaire : le G-CSF est instauré d'emblée, sans attendre que le patient fasse une neutropénie fébrile. Généralement, cette prophylaxie primaire démarre dès le premier cycle de chimiothérapie mais on parlera tout de même de prévention primaire si le G-CSF est démarré lors d'un cycle de chimiothérapie chez un patient n'ayant pas fait de neutropénie au cycle précédent. Cette prévention primaire est recommandée par les protocoles qui présentent un risque de neutropénie fébrile d'au moins 20%. Cette prophylaxie primaire est élargie pour les patients qui présentent, outre le protocole, un facteur de risque de développer une neutropénie (c'est le cas en particulier des sujets de plus de 65 ans)<sup>13</sup>.
- Prévention secondaire : le G-CSF est instauré chez un patient qui a présenté, à l'issue d'un cycle de chimiothérapie, une complication neutropénique importante. Il peut s'agir de la survenue lors de ce cycle précédent, soit d'une neutropénie fébrile, soit d'une neutropénie dont la sévérité va imposer de réduire les doses des cycles suivants ou d'en retarder l'administration. L'administration en prophylaxie secondaire d'un G-CSF permettra donc pour les cycles suivants de respecter la dose-intensité<sup>13</sup>.

Il est donc possible de réduire le risque de NF par l'administration de G-CSF, médicaments qui vont vous être décrits dans les prochaines lignes.

---

### iii. Facteurs de croissance hématopoïétiques.

Les facteurs de croissance interviennent dans la régulation de l'hématopoïèse. Ce sont des glycoprotéines régulant la prolifération et la différenciation des précurseurs hématopoïétiques (cellules progénitrices).

Sur la lignée myéloïde, on distingue plusieurs types de facteurs de croissance :

- Interleukine 3 (IL3) qui agit sur la totalité des cellules progénitrices
- Stem Cell Factor (SCF) qui agit plus particulièrement sur la cellule totipotente
- Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor (GM-CSF) qui agit plus particulièrement sur les polynucléaires et les monocytes
- Erythropoïétine (EPO) qui est spécifique de la lignée érythrocytaire
- Granulocyte-Colony Stimulating Factor (G-CSF) qui est spécifique des polynucléaires neutrophiles.

---

### iv. Définition et rôle du G-CSF.

Le G-CSF est le facteur de croissance spécifique de la lignée des PNN<sup>4,6,14</sup>.

Comme tout facteur de croissance, il agit via un récepteur spécifique. Comme dit précédemment, dans la lignée blanche, ce récepteur est porté par toutes les cellules depuis le CFU-G jusqu'aux PNN matures. Contrairement à l'EPO, facteur de croissance spécifique de la lignée rouge et qui est produite à 90% par les reins, le G-CSF est secrété sur place par les cellules de soutien du stroma de la moelle osseuse hématopoïétique.

Le taux de G-CSF augmente si le besoin en PNN est accru, c'est par exemple le cas lors d'une infection bactérienne.

Les G-CSF, qu'ils soient endogènes ou thérapeutiques, ont les mêmes rôles, à savoir<sup>14</sup> :

- Augmentation de la prolifération et de la différenciation des progéniteurs et des précurseurs des PNN
- Accélération de la maturation des précurseurs

Ils ont également la capacité d'éjecter les cellules souches de la moelle osseuse vers le sang circulant : c'est la mobilisation. On appellera alors ces cellules souches les cellules souches périphériques.

A des doses supra-physiologiques (utilisation thérapeutique de G-CSF), cette action est renforcée. Davantage de précurseurs sont alors produits mais cela se fait dans les mêmes délais qu'avec le G-CSF endogène, c'est à dire en 7 à 10 jours<sup>14</sup>.

Après cette première étape, le G-CSF va accélérer la maturation des précurseurs des PNN. Sous G-CSF thérapeutique, les PNN matures vont sortir dans la circulation générale au bout de 24 heures, au lieu des 4 à 5 jours avec le G-CSF endogène<sup>14</sup>.

---

#### v. Mode d'action des G-CSF exogènes sur la granulopoïèse.

Les G-CSF exogènes agissent au niveau de la moelle osseuse en stimulant la prolifération et en accélérant la maturation des précurseurs des neutrophiles<sup>14</sup>.

Chez un patient traité par chimiothérapie et G-CSF, les G-CSF reçus agissent au niveau des précurseurs sur les étapes de prolifération-différenciation et maturation. La durée de prolifération-différenciation reste la même (7 à 10 jours) mais les G-CSF permettent d'augmenter le nombre de myélocytes produits. Au niveau de l'étape de maturation, les cellules se transforment, sans multiplication, en PNN et sont libérées dans la circulation sanguine. En présence de G-CSF exogènes, cette étape est réduite à 24 heures (au lieu de 4 à 5 jours)<sup>14</sup>.

Il faut donc compter 8 à 11 jours, avec un G-CSF, pour que les PNN soient libérés dans le sang (versus 11 à 15 jours chez un patient ne recevant pas de traitement par G-CSF)<sup>14</sup>.

Les sociétés savantes recommandent un schéma bien particulier pour l'administration de ces médicaments, l'importance du respect du bon usage va maintenant vous être expliquée.

---

## vi. G-CSF, bon usage.

Selon les sociétés savantes (ESMO et ASCO), les G-CSF sont recommandés pour 2 raisons fondamentales<sup>13,15</sup> :

- Ils permettent d'éviter de réduire les doses de chimiothérapies ou d'en espacer les administrations
- Ils diminuent le risque de neutropénie fébrile chimioinduite et par extension le risque infectieux.

Ils sont recommandés en prophylaxie primaire et secondaire dès lors que le risque de neutropénie fébrile est supérieur à 20%, supérieur à 10% en cas de présence d'au moins un facteur de risque (âge, sexe féminin, état général...). Si le risque de NF est inférieur 20% et en l'absence de facteur de risque ou si le risque de NF est inférieur à 10%, l'administration de G-CSF n'est pas recommandée<sup>13,15</sup>.

L'administration doit se faire dans les 24 à 72h après la fin de la chimiothérapie. L'essai de Koumakis *et al.*<sup>16</sup> montre bien qu'une administration au-delà de 72h provoque une augmentation considérable du nombre de neutropénie fébrile.

Les recommandations indiquent également que l'administration de G-CSF quotidiens doit être poursuivie jusqu'à sortie totale d'aplasie, ce qui nécessite en général une dizaine de jours de G-CSF quotidiens (Aapro *et al.*)<sup>13</sup>.

Comme le montre l'étude de Weycker D. *et al.*<sup>17</sup> l'efficacité d'une prophylaxie par G-CSF à injection quotidienne, comme le filgrastim, est dépendante de leur durée d'utilisation. Le risque d'hospitalisation pour complication neutropénique diminue avec le nombre de jours d'administration de G-CSF.

---

## vii. G-CSF, marché actuel.

Il existe actuellement deux types de G-CSF. Les G-CSF à courte durée d'action et les G-CSF à longue durée d'action<sup>14</sup>.

Parlons tout d'abord des G-CSF à courte durée d'action.

Le premier à être arrivé sur le marché est Neupogen® / filgrastim. Le filgrastim est un r-metHuG-CSF. C'est un facteur de croissance hématopoïétique granulocytaire humain, une glycoprotéine qui régule la production et la libération des PNN fonctionnels à partir de la moelle osseuse. Il entraîne une augmentation marquée, dans les 24 heures, du nombre de PNN circulants, ainsi qu'une augmentation mineure des monocytes et/ou des lymphocytes<sup>14</sup>.

Les neutrophiles produits en réponse au filgrastim possèdent des fonctions normales ou activées démontrées par les tests de chimiotactisme et de phagocytose<sup>14</sup>.

Neupogen® (ainsi que les biosimilaires qui lui sont associés) possède les indications suivantes<sup>18</sup> :

- Réduction de la durée des neutropénies et de l'incidence des neutropénies fébriles chez les patients traités par une chimiothérapie cytotoxique pour une pathologie maligne (à l'exception des leucémies myéloïdes chroniques et des syndromes myélodysplasiques)
- Réduction de la durée des neutropénies chez les patients recevant une thérapie myélosuppressive suivie de greffe de moelle et présentant un risque accru de neutropénie sévère prolongée
- Mobilisation de cellules souches progénitrices dans le sang circulant
- Administration prolongée chez les patients enfants ou adultes atteints de neutropénies sévères congénitales, cyclique ou idiopathique avec un taux de PNN inférieur à 500 par mm<sup>3</sup> et des antécédents d'infections sévères ou récurrentes, afin d'augmenter le taux de neutrophiles et de réduire l'incidence et la durée des épisodes infectieux.
- Traitement des neutropénies persistantes chez les patients infectés par le VIH à un stade avancé afin de réduire le risque d'infection bactérienne quand les autres options destinées à corriger la neutropénie sont inadéquates.

Ensuite est arrivé Granocyte®, lénograstim qui est un rHuG-CSF et ses indications sont les suivantes<sup>19</sup> :

- Réduction de la durée des neutropénies chez les patients (avec néoplasie non myéloïde) recevant une thérapie myélosuppressive suivie de greffe de moelle osseuse et présentant un risque accru de neutropénies sévères et prolongées
- Réduction de la durée des neutropénies sévères et des complications associées chez les patients au cours des chimiothérapies établies, connues pour être associées à une incidence significative de neutropénies fébriles
- La mobilisation des cellules souches hématopoïétiques dans le sang périphérique chez les patients et les donneurs sains

Enfin Neulasta®, pegfilgrastim qui est une forme conjuguée covalente de G-CSF recombinant (filgrastim : 175 acides aminés, fabriqué par technique de l'ADN recombinant E. coli), mais qui est, elle, attachée à une molécule de polyéthylène glycol (PEG) de 20kd au niveau de l'acide aminé méthionine N-terminal → glycoprotéine de 39kd. C'est donc une forme à durée prolongée de filgrastim, par diminution de la clairance rénale, ce qui est expliqué par la taille de la molécule qui limite d'être éliminée par filtration glomérulaire<sup>21</sup>.

L'activité biologique de Neulasta® est similaire à celle du filgrastim. Il se fixe sur les mêmes récepteurs que le G-CSF endogène et que le filgrastim ou le lénograstim. Il a donc strictement la même activité sur les progéniteurs et les précurseurs et de la même façon, il va accélérer la maturation des PNN. De même, l'affinité de ces molécules est similaire<sup>21</sup>.

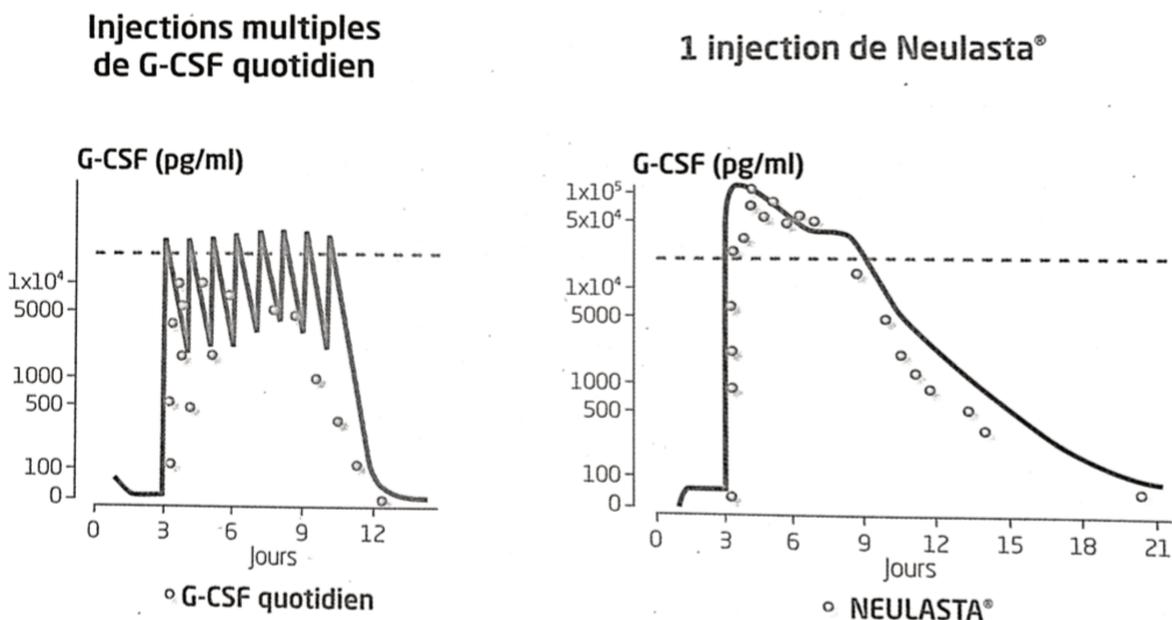
La pharmacocinétique de Neulasta est bien particulière. Alors que l'élimination des G-CSF à courte durée d'action, tels que Neupogen, se fait principalement par voie rénale, comme je le disais plus tôt, le poids moléculaire de Neulasta limite cette voie.

L'élimination de Neulasta se fait donc par une autre voie. Il est éliminé par les PNN eux-mêmes : Neulasta se fixe sur son récepteur à la surface cellulaire, le complexe récepteur-ligand est internalisé par endocytose puis dégradé par voie lysosomale<sup>21</sup>.

Avec un modèle mathématique, Shochat<sup>21</sup> a évalué différents schémas thérapeutiques dont deux sont présentés ci-dessous (figure 1) : injections multiples de filgrastim 5microg/

kg/jour *versus* injection unique de pegfilgrastim 100microg/kg *versus* perfusion continue de filgrastim 10microg/kg/jour (ce dernier n'est pas présenté ci-dessous) en effectuant une simulation de profils pharmacocinétiques sur la base d'un modèle mathématique créé à partir de données issues d'études cliniques : ici l'effet de G-CSF quotidien et de Neulasta sur la dynamique moyenne des neutrophiles au cours d'un protocole de chimiothérapie standard chez des patients traités pour un cancer du poumon en plus de données de Holmes *et al.*<sup>22</sup> dans le cancer du sein avec un focus sur le comptage des neutrophiles en phase aiguë post-chimiothérapique.

Figure 1 : Concentration plasmatique en G-CSF en fonction du schéma d'administration. Shochat *et al.*<sup>21</sup>

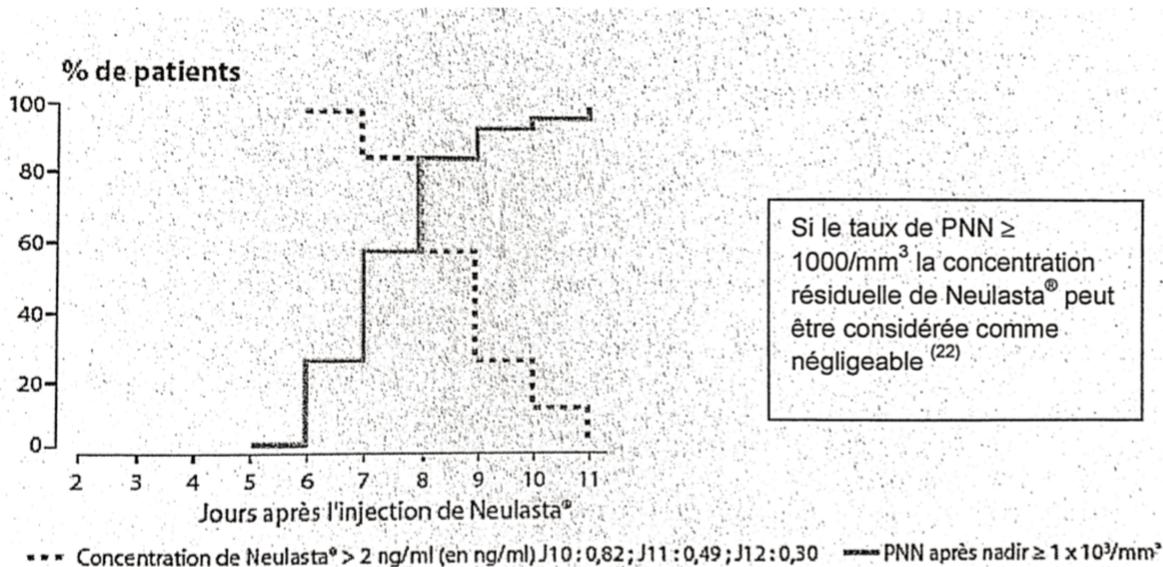


Cette analyse montre que Neulasta reste en concentration efficace tant que les PNN matures ne sont pas libérés dans la circulation sanguine, donc durant toute la période de neutropénie, ce qui n'est pas le cas pour Neupogen (et les autres G-CSF quotidiens)<sup>21</sup>.

La clairance de Neulasta est auto-régulée par les PNN. En effet, à la sortie du nadir, les PNN matures dégradent Neulasta et la stimulation des précurseurs s'arrête. C'est ce que montre la courbe ci-dessous (figure 2) et qui a été construite à partir d'une analyse ré-

trospetive à partir de 7 essais cliniques (Yang *et al.*)<sup>23</sup> : 4 essais en ouvert, de phase I ou II et 3 essais randomisés de phase II ou III. L'objectif était d'étudier les concentrations sériques de Neulasta pendant la remontée du taux de PNN chez des patients atteints d'un cancer. Les critères étudiés étaient la concentration sérique de Neulasta et les eaux de PNN à J10-11-12 (après injection de Neulasta à J0)<sup>23</sup>.

Figure 2 : Une clairance autorégulée par les polynucléaires neutrophiles, relation entre concentration de Neulasta et le nombre de jours après l'administration. Yang BB *et al.*<sup>23</sup>



Cette étude démontre que si le taux de PNN est inférieur à  $1000/\text{mm}^3$ , la concentration résiduelle de Neulasta peut être considérée comme négligeable<sup>23</sup>.

Ce mécanisme s'appelle la clairance neutrophile-dépendante : Neulasta est éliminé par les PNN dont il a stimulé la prolifération<sup>23</sup>.

Deux autres études ont illustré le bénéfice clinique de ce type de clairance.

La première étude, l'étude Green<sup>24</sup> est une étude de phase III, multicentrique, randomisée, en double aveugle, de non infériorité. Son objectif était de comparer l'efficacité et la tolérance d'une dose unique de Neulasta 24 heures après la chimiothérapie à des injections quotidiennes de G-CSF débutées 24 heures après la chimiothérapie et poursuivies jusqu'à atteindre un taux de PNN supérieur à  $10 \times 10^9/\text{L}$  après le nadir attendu ou jusqu'au 14e jour post-chimiothérapique<sup>24</sup>.

La 2e étude, l'étude George<sup>25</sup>, est une étude multicentrique, ouverte, effectuée chez 29 patients atteints d'un LNH, recevant leur premier cycle de chimiothérapie CHOP. Elle avait

pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance d'une dose fixe de pegfilgrastim avec comme critère principal la pharmacocinétique et de pegfilgrastim et comme critères de tolérance, l'incidence des événements indésirables, les changements dans les valeurs de laboratoires et la formation d'anticorps anti-pegfilgrastim. Les critères d'efficacité étaient la durée de neutropénie de grade 4, le temps de récupération des PNN, les PNN au nadir et l'incidence des NF<sup>25</sup>.

Dans ces deux études, les deux nadirs sont différents en termes de survenue et de profondeur et l'on peut constater que la cinétique de la concentration de Neulasta s'adapte en conséquence<sup>24,25</sup>.

Autre bénéfice de la clairance neutrophile-dépendante de Neulasta : il n'y a pas besoin d'adaptation posologique, quel que soient la fonction rénale, la fonction hépatique ou le poids du patient<sup>20</sup>.

**Maintenant que vous êtes familiarisés avec les G-CSF, la dernière partie de ce travail va présenter les actions des instances publiques décrites plus tôt et explicite comment les prescriptions de biosimilaires sont favorisées, toujours dans le but de faire des économies et in fine, sur les patients. Cette pression donne lieu a des actions de la part des industriels qui seront aussi décrites dans les prochaines pages.**

### III. Interactions entre les instances publiques et l'industrie pharmaceutique.

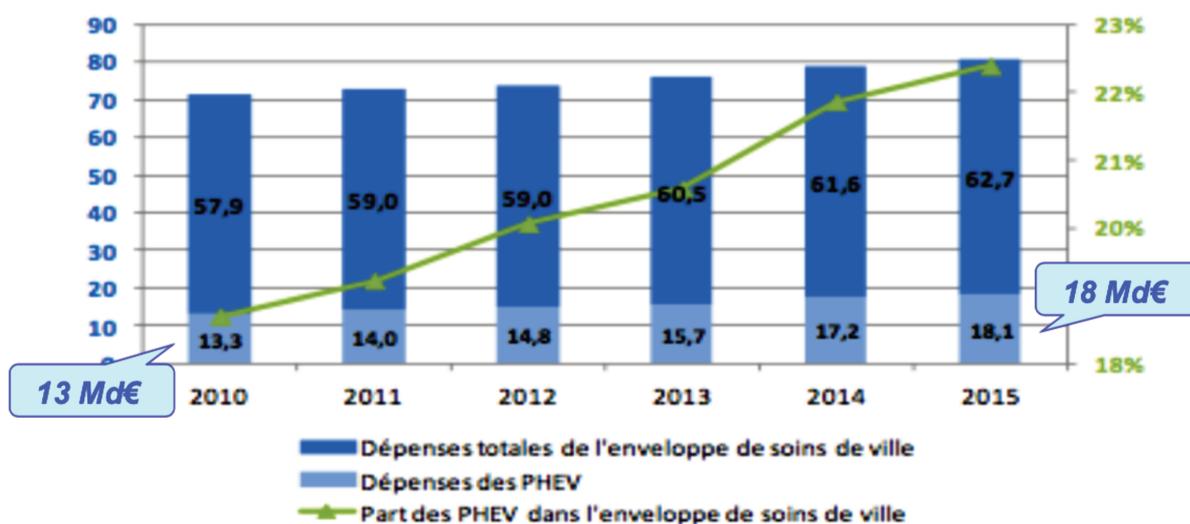
#### a. Contexte.

La notion de PHEV est nécessaire pour avoir toutes les clés nécessaires pour comprendre le contexte spécifique du marché des G-CSF.

Qu'est ce que le PHEV ? Cet acronyme correspond à « Prescriptions Hospitalières Exécutées en Ville », c'est-à-dire des prescriptions de la part de médecins hospitaliers et dont les médicaments sont délivrés en officine de ville.

C'est une part des prescriptions hospitalières qui ne cesse d'augmenter et qui prend une part de plus en plus importante dans l'enveloppe « soins de ville » et correspondait à 18M€ en 2015 (soit 22% de l'enveloppe) (cf Figure 3 ci-dessous).

Figure 3 : Evolution de la part des dépenses PHEV dans l'enveloppe des soins de ville. CCSS, compte de la Sécurité Sociale. Septembre 2016<sup>1</sup>



Un taux prévisionnel est fixé et devra correspondre à la part du coût des médicaments du PHEV (comme Neulasta par exemple) versus l'enveloppe globale des soins réalisés en ville mais prescrits au sein d'un EPS (Etablissements publics de santé) (y compris rétrocession) :

- <+6% en 2010 et 2011
- <+5% en 2012, 2013 et 2014

- <+3,2% en 2015 (réalisé : +5,5%)
- <+4% en 2016 et 2017.

Ci-dessous un tableau (Tableau 4) reprenant les 15 classes de médicaments les plus prescrites dans le cadre du PHEV :

Tableau 4 : Classes de médicaments les plus prescrites dans le cadre du PHEV. MedicAM, CNAM - Traitement DSS/6B<sup>1</sup>

Classes de médicaments	Montant remboursé, en million d'euros	Nombre de boîtes remboursées, en million	Montant moyen remboursé par boîte
IMMUNOSUPPESSEURS	930,3	3,9	239 €
ANTIVIRAUX A USAGE SYSTEMIQUE	883,4	3,0	299 €
ANTINEOPLASIQUES	726,2	1,1	670 €
IMMUNOSTIMULANTS	351,0	1,3	267 €
PSYCHOLEPTIQUES	309,3	23,5	13 €
HORMONES HYPOPHYSAIRES, HYPOTHALAMIQUES ET ANALOGUES	277,4	0,7	397 €
THERAPEUTIQUE ENDOCRINE	271,3	1,2	223 €
PREPARATIONS ANTIANEMIQES	235,9	5,2	46 €
MEDICAMENTS OPHTHALMOLOGIQUES	220,6	10,3	21 €
ANTITHROMBOTIQUES	218,5	10,6	21 €
MEDICAMENTS DU DIABETE	172,0	6,2	28 €
MEDICAMENTS POUR LES SYNDROMES OBSTRUCTIFS DES VOIES AERIENNES	171,6	5,9	29 €
ANTIBACTERIENS A USAGE SYSTEMIQUE	118,0	16,0	7 €
ANALGESIQUES	116,0	63,1	2 €
PRODUITS DE CONTRASTE	108,5	2,6	41 €
<b>Total pour les 15 classes de médicaments</b>	<b>5 109,8</b>	<b>154,5</b>	-
<b>Total 2015</b>	<b>6 369,5</b>	<b>303,0</b>	-
<i>Part des 15 classes de médicaments dans le total</i>	<i>80%</i>	<i>51%</i>	-

La ligne qui nous intéresse est la ligne « Immunostimulants » qui correspond aux G-CSF. On note que c'est la 4e ligne de dépense dans le cadre du PHEV. Des biosimilaires étant dans cette catégorie, c'est une opportunité pour les instances publiques de faire des économies.

## b. Actions des instances publiques.

---

### i. Visite des Délégués de l'Assurance Maladie.

Les CPAM ont la possibilité de visiter les médecins et les pharmaciens par l'intermédiaire des Délégués de l'Assurance Maladie (DAM).

Les DAM visitent divers professionnels de santé tels que les médecins ou les pharmaciens hospitaliers, que ce soit dans le privé ou dans le public, pour les sensibiliser aux recommandations de l'AM de manière à « soigner mieux en dépensant mieux ».

Il s'avère que leur discours, d'après les médecins visités, est beaucoup plus orienté sur le prix du médicament que sur le bon usage (données internes, corroboré par le Remis 1 proposé en annexe).

Ils disposent également de remis qu'ils peuvent proposer aux médecins et pharmaciens visités (comme par exemple le remis 1 proposé en annexe) où l'accent est clairement mis sur les coûts des différentes spécialités et biosimilaires. En effet, il met en évidence les différences de prix entre les différents schémas de prophylaxie de la neutropénie fébrile. Grâce à ce tableau, les DAM peuvent donc affirmer, à juste titre, que faire 12 jours de G-CSF quotidiens (biosimilaires, donc en exceptant Neupogen et Granocyte) est bien moins cher (919€ maximum) qu'une injection de Neulasta (980€)

Ce coût ne prend en compte que le prix du médicament en lui-même et non le fait que, par exemple pour les G-CSF quotidiens, une numération de formule sanguine doit être faite régulièrement, si ce n'est quotidiennement, car : « l'administration quotidienne de filgrastim/lénograstim doit se poursuivre jusqu'à ce que le nadir soit atteint et dépassé et que le nombre de neutrophiles soit retourné à un niveau stable et compatible avec l'arrêt du traitement ».

Par ce type de remis, les DAM incitent les médecins à utiliser le plus souvent les biosimilaires des formes quotidiennes, de manière à économiser de l'argent, même si, nous le verrons plus tard, c'est parfois au détriment de la santé des patients.

---

## ii. Contrats.

Les instances publiques peuvent également faire signer des « contrats » avec les centres hospitaliers, le CAQES, Contrat d'Amélioration de la Qualité et de l'Efficiency des Soins<sup>2</sup>.

Ce contrat a été créé par l'article 81 de la LFSS (*Loi de Financement de la Sécurité sociale*) pour 2016 et lie l'ARS, l'organisme local d'assurance maladie et les établissements de santé. Il a pour objectif l'amélioration des pratiques, la régulation de l'offre de soins et l'efficacité des dépenses assurance maladie.

### 1. *Un dispositif tripartite.*

Ce nouveau contrat est applicable à tous les établissements sanitaires, publiques ou privés (médecine, chirurgie, obstétrique, hospitalisation à domicile, dialyse, soins de suite et de réadaptation, psychiatrie)<sup>2</sup>.

Il est le résultat de la « fusion » des contrats d'objectifs suivants :

- contrat de bon usage des médicaments, produits et prestations (CBU)
- contrat pour l'amélioration de la qualité et de l'organisation des soins sur les prescriptions hospitalières et médicaments exécutés en ville, la liste des produits et prestations et les dépenses de transports (CAQOS PHEV, liste en sus, transport)
- contrat de pertinence des soins
- contrat d'amélioration des pratiques en établissements de santé

Il est composé d'un contrat socle (durée indéterminée), volet obligatoire correspondant au contrat de bon usage des médicaments, des produits et des prestations et de volets additionnels (durée maximale de 5 ans) concernant les transports, la pertinence et l'amélioration des pratiques.

Il a pour objectif de « simplifier les procédures, améliorer l'appropriation des outils par le réseau, amplifier la capacité de contractualisation, de concentrer le dialogue de gestion et de donner de la visibilité aux établissements sur l'ensemble de leurs marges de progression »<sup>2</sup>.

## 2. Une démarche de concertation de d'adhésion des établissements

Ce CAQES repose sur différents principes et met en relation diverses commissions avec une optique de concertation sur le dispositif contractuel avec les Fédérations, d'information et de sensibilisation des établissements de santé de la région concernée. Il fait participer l'OMEDIT (**Observatoire du Médicament, des Dispositifs médicaux et de l'Innovation Thérapeutique**) à l'établissement de son volet socle au titre de son expertise technique, interroge la Commission Médicale d'Établissement avant signature du contrat et autorise la possibilité d'associer la Commission des usagers à sa création.

Le contrat fixe des obligations aux établissements de santé, déclinées en plan d'actions annexés au contrat socle et dont la réalisation est mesurée par des indicateurs :

- indicateurs obligatoires fixés au niveau national et applicables à tous les établissements
- indicateurs complémentaires régionaux, définis en collaboration avec l'AM, l'ARS, l'OMEDIT et les représentants légaux des établissements et des professionnels de santé.

Les plans d'actions / indicateurs sont adaptés à l'activité des structures (indicateurs appliqués ou non à certains types de structures selon leur activité) et sont discutés pendant une période de concertation.

**Ces contrats sont développés en plusieurs volets / chapitres :**

Au sein du volet obligatoire, 5 grandes thématiques sont abordées :

- amélioration et sécurisation de la prise en charge médicamenteuse et du circuit du médicament et des produits et prestations (LPP)
- développement des pratiques pluridisciplinaires ou en réseau, déploiement de la pharmacie clinique (conciliation médicamenteuse)
- **promotion de la prescription des produits du répertoire des génériques ou biosimilaires**
  - promouvoir la prescription de médicaments dans le répertoire générique

- promouvoir la prescription de médicaments biosimilaires
- part d'achat de génériques et de biosimilaires
- **engagement relatifs aux dépenses PHEV**
- engagements relatifs aux dépenses et au respect des référentiels pour les médicaments et dispositifs médicaux de la liste en sus

Concernant les volets traditionnels :

- | - le volet **P**ertinence a pour objectif d'accompagner les professionnels dans la démarche d'amélioration de la pertinence des soins
- | - le volet **T**ransports remplace l'ancien contrat d'amélioration de la qualité et de l'organisation des soins (CAQOS). Son objectif est à la fois de maîtriser les dépenses de transport de patients prescrits par l'établissement, financés sur l'enveloppe des soins de ville et d'inciter et accompagner les établissements dans l'évolution de leurs pratiques de prescription et de commande des transports (évolution des modes de transports, mise en place d'une plateforme centralisée...).
- | - le volet **A**mélioration des pratiques (CAPES) a pour objectif d'accompagner les établissements les plus en retard sur le plan de la qualité et de la sécurité de certaines pratiques médicales. Les risques identifiés sont le risque infectieux, le risque médicamenteux et le risque de rupture dans le parcours de soins.

### *3. La procédure de contractualisation.*

- | Le CAQES est un contrat tripartite entre le représentant légal de l'établissement de santé, le directeur de l'ARS et le directeur de l'organisme local d'AM.

**La procédure de contractualisation contient une période de négociation entre les parties et si un accord n'est pas trouvé, une sanction est appliquée à l'établissement de santé.**

Cette sanction correspond à :

- 1% des produits reçus des régimes obligatoires AM au titre de l'exercice clos

Ou



- en fonction de l'atteinte ou non des objectifs, l'évaluation peut conduire à la notification de sanctions (financières ou Mise Sous Accord Préalable MSAP) ou au versement d'un intéressement pour les volets transports et pertinence

Pour le volet socle, l'évaluation porte sur la réalisation du plan d'actions et l'atteinte des cibles fixées. Ce volet ne peut donner lieu à un intéressement.

Pour les volets additionnels, l'évaluation porte sur la réalisation d'un objectif principal quantifiable (obligation de résultat) qui déterminera le déclenchement d'un intéressement ou d'une sanction (volets transports et pertinence) et le cas échéant des objectifs complémentaires dont la réalisation aura un impact sur le montant de l'intéressement ou de la sanction.

En cas de non atteinte des objectifs, deux types de sanctions sont applicables :

- sanctions financières : dans la limite de 1% des produits reçus des régimes obligatoires d'AM par l'ES au titre du dernier exercice clos par volet (et dans la limite de 5% pour l'ensemble des volets) OU réduction, dans la limite de 30% de la part prise en charge par l'AM des spécialités pharmaceutiques et des produits et prestations mentionnés à l'article L. 162-22-7.
- MSAP : pour les actes, prestations ou prescriptions ciblés, l'établissement doit systématiquement recueillir l'accord préalable du service médical de l'AM

Des voies de recours pour l'ES sont possibles (contestation auprès des tribunaux).

- 
- 
- 

## 5. Conclusions.

Les médecins sont donc visités par les DAM, qui ont pour mission de leur rappeler les engagements de l'établissement de santé où ils exercent, dont les CAQES.

Une telle pression pousse les médecins à prescrire des biosimilaires pour satisfaire les exigences des instances publiques dont un des buts principaux est de faire des écono-

mies sur les dépenses de santé.

Faire des économies sur les dépenses de santé n'est pas, en soi, un mal. C'est même nécessaire pour que notre système de santé soit pérenne. Mais quand elles se font au détriment de la bonne prise en charge des patients en général et dans ce cas précis, des patients atteints d'un cancer, c'est que les priorités ont malheureusement été mal définies.

### **c. Réponses de l'industrie.**

AMGEN, le laboratoire pharmaceutique dans lequel je travaillais disposait de plusieurs leviers pour essayer, à son niveau, de promouvoir le bon usage des G-CSF et d'améliorer la prise en charge des patients atteints par un cancer.

---

#### **i. Informer les médecins quant à la réalité de la neutropénie fébrile en France.**

Le PMSI est le Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information<sup>2</sup>. Il permet de décrire de façon synthétique et standardisée l'activité médicale des établissements de santé. Il repose sur l'enregistrement de données médico-administratives normalisées dans un recueil standard d'information. Il comporte 4 champs<sup>2</sup> :

- médecine, chirurgie, obstétrique et odontologie (MCO)
- soins de suite ou de réadaptation (SSR)
- psychiatrie
- hospitalisation à domicile (HAD)

Le PMSI a été rendu obligatoire en 1996 et vise à définir l'activité des unités du service public hospitalier pour calculer leurs allocations budgétaires.

D'abord présenté comme un outil épidémiologique avant de devenir un outil d'allocation budgétaire permettant de calculer les allocations à allouer aux unités concernées dans un but de réduction des inégalités de ressources entre les établissements de santé. Dans le cadre du PMSI MCO (Médecine Chirurgie Obstétrique) qui est celui qui nous intéresse,

les données de base sont recueillies à partir d'un Résumé de Sortie Standardisé (RSS). Les données médicales sont ensuite compilées par les départements d'information médicale des hôpitaux et des cliniques et sont soumises au secret professionnel et leur traitement est placé sous l'autorité d'un médecin.

Outre sa vocation d'allocation budgétaire, il est utile pour plusieurs autres raisons<sup>3</sup> :

- les données collectées peuvent être un support à la mise en place de stratégies pour les établissements de santé
- permet de disposer de données sur les types et le volume des pathologies hospitalisées
- permet de disposer du coût réel des hospitalisations en France

C'est à ces deux derniers titres que le PMSI est un outil d'une importance majeure pour notre sujet.

En effet, le PMSI nous permet de savoir qui est hospitalisé et pour quelles raisons.

Comme dit plus tôt, chaque séjour d'un patient donne lieu à un résumé de sortie standardisé (RSS). Ce RSS est anonymisé (et devient un RSA = Résumé de Sortie Anonyme) contenant un diagnostic principal qui a motivé l'admission dans l'unité médicale (UM). Les diagnostics sont codés selon la CIM-10 = Classification Internationale des Maladies et recours aux services de santé n°10 éditée par l'OMS et faisant l'objet d'extensions régulières.

Grâce au PMSI, il a pu être déterminé qu'en 2016 (données tirées du PMSI et présentées dans le remis 2 en annexe), 10 248 patients sous chimiothérapie ont développé une neutropénie fébrile, soit 3,6% des patients ayant subi une chimiothérapie (total : 288 509 patients, dont 149 922 nouveaux patients) (cf Remis 2 en annexe).

Le taux d'hospitalisation pour neutropénie fébrile s'élève à 6,5% pour les tumeurs hématologiques et à 3,1% pour les tumeurs « solides ».

10 248 patients sont concernés mais correspondent à 13 249 hospitalisations soit en moyenne 1,3 séjour par patient et 36 hospitalisations par jour pour neutropénie fébrile (11 pour les tumeurs hématologiques et 25 pour les tumeurs solides) ! A noter que la durée

moyenne d'un séjour est de 7,4 jours (9,6 jours pour les tumeurs hématologiques et 6,5 pour les tumeurs solides) (cf Remis 2).

Une autre donnée importante est le coût de la neutropénie chaque année en France qui s'est élevé en 2016 à plus de 63 millions d'euros (+354 000€ vs 2015) (cf remis 2).

2 031 décès (soit 19,8% de mortalité) ont également été dénombrés en 2016 suite à une hospitalisation pour neutropénie fébrile (il faut néanmoins prendre ce chiffre avec précaution car la cause des décès n'est pas renseignée dans la base PMSI) (cf remis 2).

On constate des décès qui pourraient être évités si le bon usage du médicament était respecté, c'est pourquoi il est important de promouvoir ce bon usage.

---

## ii. Promouvoir le bon usage et monitoring de la pratique des médecins.

Une étude a été menée pour décrire les stratégies prophylactiques mises en place afin de prévenir la récurrence d'un événement neutropénique chez les patients ayant une tumeur

solide et identifier les potentiels facteurs prédictifs de récurrence. Cette étude est l'étude PROSEC et est une étude prospective, multicentrique et observationnelle menée dans 62 centres français entre 2010 et 2011<sup>5</sup>. Les critères principaux de cette étude étaient de décrire les stratégies prophylactiques (report / réduction de dose, prescription de G-CSF) utilisées en prévention de la récurrence d'évènements neutropéniques suite à un premier évènement chez des patients atteints de tumeurs solides et d'évaluer l'efficacité des différentes stratégies prophylactiques.

Les critères secondaires étaient quant à eux d'évaluer le taux de récurrence d'évènements neutropéniques et d'identifier les facteurs de risque de récurrence.

Les premiers tableaux nous permettent de constater qu'un évènement neutropénique sévère au cours d'un cycle de chimiothérapie entraîne dans presque la moitié des cas un report des prochains cycles ou, dans plus d'un cas sur cinq, une réduction de la dose de chimiothérapie (Tableau 5).

**Tableau 5 : Stratégies utilisées en prophylaxie secondaire et leur impact. Etude PROSEC<sup>5</sup>**

### Critères Principaux

Stratégies utilisées en prophylaxie secondaire - cycles 2 à 5

	Cycle 2 N=548	Cycle 3 N=548	Cycle 4 N=442	Cycle 5 N=344
<b>Report des cycles de chimiothérapie, % (n)</b>	<b>44,5 (244)</b>	<b>8,0 (44)</b>	<b>5,2 (23)</b>	<b>5,2 (18)</b>
<b>Réduction de la dose de chimiothérapie, % (n)</b>	<b>22,3 (122)</b>	<b>4,9 (27)</b>	<b>3,8 (17)</b>	<b>3,5 (12)</b>
% de réduction de dose ± DS*	23,7 ± 13,3	24 ± 13,7	19,2 ± 10,3	24,8 ± 4,9
<b>Prophylaxie par G-CSF</b>	<b>85,0 (466)</b>	<b>75,4 (413)</b>	<b>75,1 (332)</b>	<b>71,8 (247)</b>
Pegfilgrastim	59,7 (278)	61,3 (253)	63,6 (211)	61,5 (152)
Filgrastim	10,3 (48)	9,4 (39)	9,0 (30)	8,9 (22)
Lenograstim	27,3 (127)	26,9 (11)	25,3 (84)	27,1 (67)
Biosimilaire	2,1 (10)	2,2 (9)	1,8 (6)	2,4 (6)
<b>Nombre d'administrations de G-CSF quotidien (moyenne ± DS*)</b>	<b>4,4 ± 1,6</b>	<b>4,6 ± 1,5</b>	<b>4,5 ± 1,6</b>	<b>4,6 ± 1,5</b>
<b>Prophylaxie antibiotique, % (n)</b>	<b>1,1 (6)</b>	<b>0,7 (4)</b>	<b>0,5 (2)</b>	<b>0</b>

Impact des différentes stratégies prophylactiques

<b>Evènements neutropéniques - Cycles 1 à 5</b>	Cycle 1 N=548	Cycle 2 N=548	Cycle 3 N=548	Cycle 4 N=442	Cycle 5 N=344
<b>Patients avec au moins 1 évènement neutropénique, % (n)</b>	<b>100 (548)</b>	<b>21,2 (116)</b>	<b>18,6 (102)</b>	<b>11,5 (51)</b>	<b>12,9 (48)</b>
<b>Neutropénie fébrile, % (n)</b>	<b>16,1 (88)</b>	<b>0,5 (3)</b>	<b>0,7 (4)</b>	<b>0</b>	<b>0,3 (1)</b>
<b>Neutropénie sévère, % (n)</b>	<b>63,2 (264)</b>	<b>40,5 (45)</b>	<b>24,2 (23)</b>	<b>26,0 (13)</b>	<b>19,2 (9)</b>

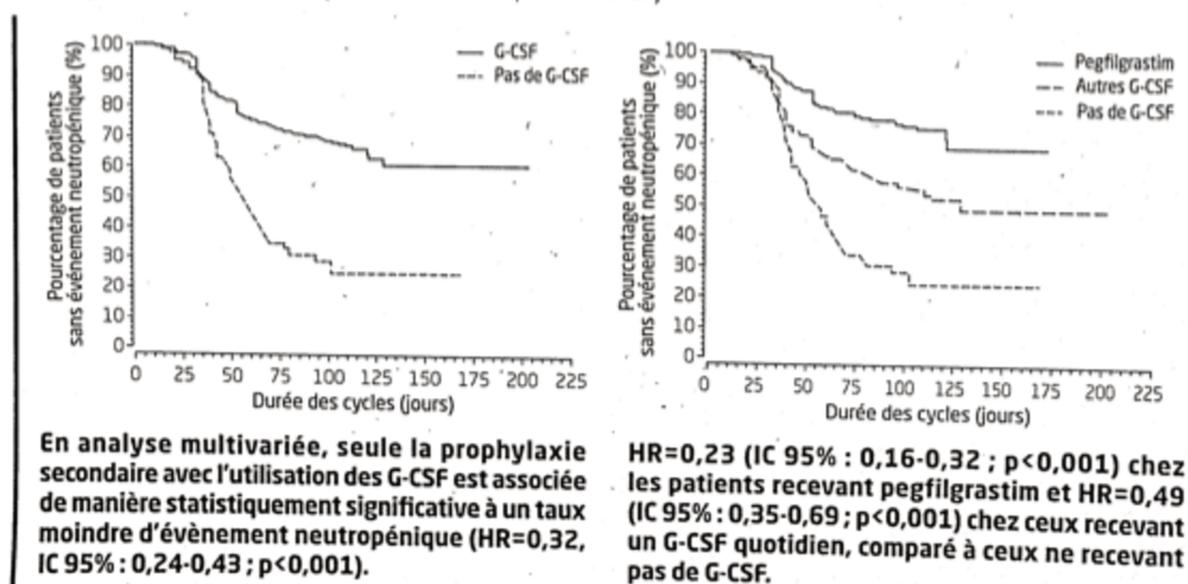
Ces stratégies, souvent nécessaires en cas de survenue d'évènement neutropénique, mais sont délétères pour le patient atteint par un cancer, entraînant une modification du schéma thérapeutique défini et diminuent ses chances de guérison. L'information intéressante dans ce premier tableau est le nombre d'administrations de G-CSF quotidien moyen qui s'élève à 4,5 injections par patient.

5 injections peuvent suffire à certains patients, cependant ce n'est pas le cas pour une majorité de patients pour qui il est nécessaire d'appliquer les recommandations internationales et conformément à ce que l'on peut constater dans les études Holmes<sup>6</sup> et Green<sup>5</sup>, ce sont bien 11 injections en moyenne qui permettent un retour à un taux de PNN > 10x10<sup>9</sup>/L après le nadir attendu. 11 injections, on est donc très loin des 4,5 injections observées en pratique réelle. La prophylaxie par injection de pegfilgrastim, quand compatible avec le schéma thérapeutique prévu, est donc plus respectueuse des recommandations que ce que la pratique en vie réelle nous montre de l'utilisation des G-CSF quotidiens, quels qu'ils soient.

La figure 4 nous présente l'incidence des événements neutropéniques chez les patients traités ou non par G-CSF en prophylaxie secondaire (pour rappel, c'est à dire qu'un événement neutropénique a été constaté lors d'un cycle de chimiothérapie précédent).

Figure 4 : Incidence des événements neutropéniques chez les patients traités ou non par G-CSF en prophylaxie secondaire. Etude PROSEC<sup>4</sup>.

Incidence des événements neutropéniques chez les patients traités ou non par G-CSF en prophylaxie secondaire (courbes de Kaplan-Meier)



\* DS : Déviation Standard

Dans la figure X, on constate que seule la prophylaxie par utilisation de G-CSF est associée de manière statistiquement significative à un taux moindre d'évènements neutropéniques. On constate également, sur la courbe de droite, que les événements neutropé-

niques sont plus rares en cas d'utilisation de pegfilgrastim plutôt que de G-CSF quotidiens et a fortiori si aucun G-CSF n'est utilisé.

On peut donc arguer que le bon usage a plus de chance d'être respecté si l'usage de pegfilgrastim est privilégié et que l'utilisation de G-CSF quotidiens, comme il en est fait en moyenne en vie réelle, ne participe pas à une prophylaxie optimale et donc à une amélioration des chances de guérison des patients.

Ce discours promouvant le bon usage est facilement opposable aux médecins mais ne constitue pas la seule corde à leur arc.

Nous avons vu précédemment que les services médicaux étaient challengés au sujet de leur taux de prescription de biosimilaires. C'est une chose, mais souvent les médecins n'ont que peu de moyens de savoir où ils en sont en termes de taux de prescription de biosimilaires. Une des opportunités pour l'industrie serait de proposer aux médecins un indicateur mesurant cette donnée ce qui servirait à rassurer les médecins quant aux contrats passés avec les ARS et CRAM concernant la prescription de biosimilaires. Cet indicateur peut être fourni après un audit des différents services médicaux et proposé aux médecins pour leur permettre d'être conscient de l'avancement du taux de prescription de biosimilaires, et d'opter pour des stratégies plus sécurisantes pour le patient quand c'est nécessaire tout en étant rassurés quant au respect du CAQES signé et ne pas craindre de sanction de la part des instances publiques.

## Conclusion

La neutropénie fébrile est une réalité en France et cause des morts chaque jour. Il faut bien comprendre que ce sont des gens qui meurent à cause de leur traitement anti-cancéreux et que cela pourrait être évité, dans la grande majorité des cas par une prise en charge adaptée et une prophylaxie efficace de la neutropénie fébrile. Ce qui est possible !!

Dans le cadre du PHEV, les instances publiques font pression sur les médecins pour qu'ils prescrivent des biosimilaires de Neupogen (filgrastim) ou de Granocyte (lénograstim), voulant réaliser des économies sur les dépenses de santé. On sait par des études que, en vie réelle, ces médicaments ne sont pas utilisés dans le respect du bon usage. Seules 4 ou 5 injections en moyenne sont faites pour pallier la chute des PNN. En moyenne, cela veut bien dire que parfois ce sont moins de 4 injections qui sont faites et, sous couvert de « réduction des dépenses » on gâche finalement de l'argent et, a fortiori, **on risque** des vies. En effet, 3 injections ou moins ne servent à rien.

L'important est pour les industriels, et pour les patients, d'un côté de continuer à promouvoir le bon usage des formes quotidiennes Neupogen, Granocyte et biosimilaires et, d'un autre côté, l'utilisation de forme pegylée du filgrastim, Neulasta (et maintenant ses biosimilaires qui arrivent petit à petit sur le marché) quand cela est nécessaire. Il faut également continuer à informer les médecins de la réalité de la neutropénie fébrile en France de nos jours, et de leur avancement en termes de prescription de biosimilaires, pour les aider à faire face aux ARS et Caisses de l'Assurance Maladie.

La vision budgétaire court-termiste des instances publiques est délétère pour les patients et cela doit changer. On ne devrait pas mourir d'une neutropénie fébrile aujourd'hui en France, il paraît aberrant que cela soit encore autant le cas.

## Références bibliographiques.

### Partie I.

1. Décret n° 2010-336 du [\[archive\]](#)31 mars 2010 portant création des agences régionales de santé, art. 1.
2. Texte de la loi n° 2009-879 du 21 juillet 2009
3. ARS, *Les objectifs*
4. Gouvernement français (2009) Réforme de l'hôpital : modernisation et rationalisation ou simple recherche d'économies ?, *Vie-publique.fr* 24 juillet 2009.
5. Contrats locaux de santé ; Agir ensemble pour la santé des citoyens au cœur des territoires ; Octobre 2012
6. Art. L. 1434-17 du Code de santé publique
7. « [https://www.ars.sante.fr/sites/default/files/2017-01/2014-09-25\\_plaquette-ARS.pdf](https://www.ars.sante.fr/sites/default/files/2017-01/2014-09-25_plaquette-ARS.pdf) »
8. Loi du 21 juillet 2009, art. 131
9. Le premier juillet 2010 a vu la mise en place de certaines autres directions interministérielles comme la DDCS, la DDPP. Décret n° 2010-336 du 31 mars 2010 et autres décrets du même jour.
10. Code de la santé publique, article L.1441-1
11. <http://www.saint-pierre-et-miquelon.pref.gouv.fr/Services-de-l-Etat/L-Etat-et-les-services-deconcentres/L-Administration-Territoriale-de-Sante-ATS>
12. Code de la santé publique, art. L.1432-1
13. Code de la santé publique, art. L.1432-2
14. Code de la santé publique, art. L.1432-3
15. Code de la santé publique, art. L.1432-9
16. Code de la santé publique, art. L.1432-11
17. Plaquette ARS. Améliorer la santé de notre population et accroître l'efficacité de notre système de santé. [https://www.ars.sante.fr/sites/default/files/2017-01/2014-09-25\\_plaquette-ARS.pdf](https://www.ars.sante.fr/sites/default/files/2017-01/2014-09-25_plaquette-ARS.pdf) (consulté en septembre 2010)
18. Christophe Lonqueue et Hélène Delmotte « Analyse juridique détaillée de la loi "Hôpital" » *Gazette Santé Social* 2009
19. Article L. 6114-1 du Code de la santé publique.
20. Code de la santé publique, art. L.1431-2
21. O. Poinot, *Le droit des personnes accueillies ou accompagnées, les usagers dans l'action sociale et médico-sociale*, coll. « Ouvrages généraux », LEH Édition, 2016, 410 p. (ISBN 978-2-84874-647-0).
22. Annuaire des directeurs généraux des ARS. Consultable à [https://www.ars.sante.fr/system/files/2017-06/2017-02-03\\_Annuaire-DGARS.pdf](https://www.ars.sante.fr/system/files/2017-06/2017-02-03_Annuaire-DGARS.pdf)
23. Gouvernance des ARS : les hospitaliers dénoncent une trop forte étatisation. Consultable à <http://www.apm-news.com/nostory.php?numero=201834>
24. Déroulement de la séance consultable à <http://www.senat.fr/compte-rendu-commissions/20130318/mecss.html>

25. <https://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/connaitre-l-assurance-maladie/missions-et-organisation/l-assurance-maladie/presentation-de-la-cnam.php>
26. <https://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/connaitre-l-assurance-maladie/missions-et-organisation/l-assurance-maladie/les-missions-de-la-cnam.php>
27. <http://www.securite-sociale.fr/Chaque-annee-le-parlement-vote-l-objectif-national-des-depenses-d-assurance-maladie-ONDAM>
28. <https://www.ars.sante.fr/le-plan-triennal-ondam>
29. <https://www.gouvernement.fr/guide-victimes/caisse-primaire-d-assurance-maladie-cpam>
30. <https://www.mutuelle.com/glossaire-lexique-mutuelle/c/definition-caisse-primaire-d-assurance-maladie-cpam.html>
31. <http://www.lassurance-maladie-recrute.com/nos-metiers/zoom-metier/metier/delegue-de-lassurance-maladie/famille/gestion-du-risque.html>

## Partie II.

1. Etat des lieux sur les médicaments biosimilaires. ANSM. Consultable en ligne à [http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/c35f47c89146b71421a275be7911a250.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/c35f47c89146b71421a275be7911a250.pdf)
2. Article L.5121-1, 14° du code de la Santé Publique (CSP)
3. Infos Pratiques. Médicaments biosimilaires. Vidal <https://www.vidal.fr/infos-pratiques/id13307.htm#medicaments>
4. Neutropénie. Le Manuel MSD. Consultable en ligne à <https://www.msmanuals.com/fr/accueil/troubles-du-sang/maladies-des-globules-blancs/neutropenie>
5. La granulopoïèse neutrophile. [hematocell.fr](http://www.hematocell.fr/index.php/enseignement-de-lhematologie-cellulaire/leucocytes-et-leur-pathologie/25-la-granulopoiese-neutrophile) Consultable en ligne à <http://www.hematocell.fr/index.php/enseignement-de-lhematologie-cellulaire/leucocytes-et-leur-pathologie/25-la-granulopoiese-neutrophile>
6. Prophylaxie de la neutropénie fébrile. AFSOS Consultable en ligne à [https://www.afsos.org/wp-content/uploads/2016/09/140714\\_REFERENTIEL\\_Prophylaxie\\_de\\_la\\_neutropenie\\_febrile.pdf](https://www.afsos.org/wp-content/uploads/2016/09/140714_REFERENTIEL_Prophylaxie_de_la_neutropenie_febrile.pdf)
7. Lyman GH *et al.* Risk of mortality in patients with cancer who experience febrile neutropenia. *Cancer* 2010;116:5555-63
8. Pettengel *et al.* Neutropenia occurrence and predictors of reduced chemotherapy delivery: results from the INC-EU prospective observational European neutropenia study. *Support Care Cancer* (2008) 16:1299-1309
9. Crawford J *et al.* Risk and timing of neutropenic events in adult cancer patients receiving chemotherapy: the results of a prospective nationwide study of oncology practice. *J Natl Compr Canc Netw* 2008;6:109-18
10. Lyman GH *et al.* Moving beyond febrile neutropenia. *Support Cancer Ther* 2003;1:23-35
11. Kuderer *et al.* Mortality, morbidity, and cost associated with febrile neutropenia in adult cancer patients. *Cancer* 2006; 106:2258-66
12. Chirivella *et al.* Optimal delivery of anthracycline-based chemotherapy in the adjuvant setting improves outcome of breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2009; 114: 479-484.
13. Aapro MS, *et al.* 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. *Eur J Cancer* 2011;47:8-32.
14. Facteurs de croissance leucocytaire G-CSF. Etat des lieux et synthèses. <http://www.omeditbretagne.fr/lrportal/documents/138946/148577/Facteurs+de+croissance+leucocytaire+Obs+Cancer+BPL+Etat+lieux+V0.pdf/8267e32f-94e7-45e6-8c85-01885275ad6f>
15. Smith TJ, *et al.* Recommendations for the use of WBC growth factors: American society of clinical oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2015;28(33):3199-12
16. Koumakis G *et al.* Optimal timing (Preemptive versus supportive) of granulocyte colony-stimulating factor administration following high-dose cyclophosphamide. *Oncology* 1999;56(1):28-35
17. Weycker D *et al.* Are shorter courses of filgrastim prophylaxis associated with increased risk of hospitalization? *Ann Pharmacother* 2006;40(3):402-7

18. RCP Neupogen. <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69225686&typedoc=R>
19. RCP Granocyte. <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65066667&typedoc=R>
20. RCP Neulasta. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/neulasta-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/neulasta-epar-product-information_fr.pdf)
21. Shochat E *et al.* Novel strategies for granulocyte colony-stimulating factor treatment of severe prolonged neutropenia suggested by mathematical modeling. *Clin Cancer Res* 2008;14:6354-63.
22. Holmes FA *et al.* Blinded, randomized, multicenter study to evaluate single administration pegfilgrastim once per cycle versus daily filgrastim as adjunct to chemotherapy in patients with high-risk stage II or stage III/IV breast cancer. *J Clin Oncol* 2002;20(3):727-31.
23. Yang BB *et al.* Serum pegfilgrastim concentrations during recovery of absolute neutrophil count in patients with cancer receiving pegfilgrastim after chemotherapy. *Pharmacotherapy* 2007;27(10):1387-93.
24. Green MD *et al.* A randomized double-blind multicenter phase III study of fixed-dose single administration pegfilgrastim versus daily filgrastim in patients receiving myelosuppressive chemotherapy. *Ann Oncol* 2003;14(1):29-35
25. George S *et al.* Fixed-dose pegfilgrastim is safe and allows neutrophil recovery in patients with non-hodgkin's lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2003;44:1961-6

### Partie III.

1. [https://www.securite-sociale.fr/files/live/sites/SSFR/files/medias/CCSS/2016/RAPPORT/CCSS-RAPPORT-SEPTEMBRE\\_2016.pdf](https://www.securite-sociale.fr/files/live/sites/SSFR/files/medias/CCSS/2016/RAPPORT/CCSS-RAPPORT-SEPTEMBRE_2016.pdf)
2. <https://www.occitanie.ars.sante.fr/contrat-damelioration-de-la-qualite-et-de-lefficiency-des-soins-caqes>
3. <https://solidarites-sante.gouv.fr/professionnels/gerer-un-etablissement-de-sante-medico-social/financement/financement-des-etablissements-de-sante-10795/financement-des-etablissements-de-sante-glossaire/article/programme-de-medicalisation-des-systemes-d-information-pmsi>
4. <https://www.caducee.net/DossierSpecialises/systeme-information-sante/pmsi.asp>
5. Freyer G. *et al.* Granocyte-colony stimulating factor (G-CSF) has significant efficacy as secondary prophylaxis of chemotherapy-induced neutropenia in patients with solid tumors : results of a prospective study. *Anticancer Res* 2013;33:301-8.
6. Holmes FA *et al.* Blinded, randomized, multicenter study to evaluate single administration pegfilgrastim once per cycle versus daily filgrastim as adjunct to chemotherapy in patients with high-risk stage II ou stage III/IV breast cancer. *J Clin Oncol* 2002;20(03):727-31
7. Green MD *et al.* A randomized double-blind multicenter phase III study of fixed-dose single administration pegfilgrastim versus daily filgrastim in patients receiving myelosuppressive chemotherapy. *Ann Oncol* 2003;14(1):29-35

# Annexes.

## Remis 1 : G-CSF en cancérologie, Assurance Maladie, document de promotion.



**G-CSF EN CANCÉROLOGIE**

Coût de l'administration de G-CSF en réduction de la durée des neutropénies et de l'incidence des neutropénies fébriles chez les patients traités par chimiothérapie cytotoxique

Juin 2017

**Pour la Métropole**

Molécule	RCP La première injection doit avoir lieu au plus tôt 24-72h après la fin de l'administration du cycle de chimiothérapie	Produits disponibles	Coût selon la durée (en jours) d'administration du G-CSF****			
			Posologie retenue par injection pour un adulte de 60kg*	7 jours	12 jours	14 jours
Filgrastim	<ul style="list-style-type: none"> <li>0,5 MUI (5µg)/kg/jour</li> <li>L'administration quotidienne de filgrastim doit se poursuivre jusqu'à ce que le NADIR du nombre de neutrophile soit atteint et dépassé et que le nombre de neutrophiles soit retourné à un niveau stable et compatible avec l'arrêt du traitement</li> </ul>	biosimilaires de NEUPOGEN®	ZARZIO®**	509 €	870 €	1 017 €
			ACCOFIL®	517 €	887 €	1 034 €
		NEUPOGEN®	TEVAGRASTIM®/RATIOGRASTIM®	536 €	919 €	1 072 €
			NIVESTIM®	603 €	1 034 €	1 207 €
Lénograstim	<ul style="list-style-type: none"> <li>19 MUI (150µg)/m<sup>2</sup>/jour</li> <li>L'administration quotidienne de lénograstim doit être poursuivie jusqu'à ce que le nadir attendu soit dépassé et que le nombre de neutrophiles soit retourné à un niveau stable et compatible avec l'arrêt du traitement</li> </ul>	GRANOCYTE®	34 MUI	686 €	1 177 €	1 373 €
Pegfilgrastim	<ul style="list-style-type: none"> <li>6 mg quel que soit le poids du patient</li> <li>L'administration unique se fait avec 1 seringue de pegfilgrastim pour chaque cycle de chimiothérapie</li> </ul>	NEULASTA®	6 mg	980 €		

Honoraires de dispensation inclus

\*Pour un adulte de 60kg (posologie filgrastim) ou pour un adulte ayant une surface corporelle comprise entre 0,7 et 1,8m<sup>2</sup> (posologie lénograstim)

Conditionnement en boîte de 1. Les coûts infirmiers ne sont pas comptabilisés

\*\*Un conditionnement en boîte de 5 est commercialisé. Les coûts par cycle sont calculés sur la base des plus grands conditionnements commercialisés

\*\*\*\*Les coûts sont calculés à partir des prix publics toutes taxes comprises

ESCOMET - SUAS GRANVILLE - 6/2017



Remis 2 : *Situation de la Neutropénie Fébrile Chimie-Induite en France, données PMSI 2016, AMGEN, document de promotion.*

Oncologie

# Situation de la Neutropénie Fébrile Chimio-induite en France



Données PMSI 2016  
vs 2013-2014-2015

**AMGEN**<sup>®</sup>  
Oncologie

## Méthodologie

Les chiffres présentés dans cette brochure proviennent des bases de données du PMSI (Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information) des années 2013 à 2016, par établissement MCO (Médical, Chirurgie, Obstétrique).

Une première analyse a été effectuée sur l'ensemble des patients pris en charge pour une séance de chimiothérapie en 2016 associée à un cancer solide ou hématologique, tel que défini ci-dessous :

Codes CIM\* : Codes Tumeurs en diagnostic principal (DP) ou diagnostic relié (DR)

Tumeur	Code Cim10 <sup>(1)</sup>
<b>Tumeurs hématologiques</b>	C81 à C94
<b>Tumeurs solides</b>	C0 à C76
<b>Sein</b>	C50
<b>Poumon</b>	C34
<b>Cancer Colorectal</b>	C18 à C20

Parmi ces patients, ont été identifiés les patients avec un **évènement de neutropénie fébrile**, soit :

- Les patients avec un séjour codé « neutropénie fébrile » : D61.1 « aplasie médullaire médicamenteuse » et D70 « agranulocytose »
- Et les patients avec un séjour de chimiothérapie DP Z51.1 qui dure plus d'une journée avec, en diagnostic associé, les codes D61.1 ou D70 (impliquant ainsi la survenue d'une neutropénie pendant le séjour de chimiothérapie).

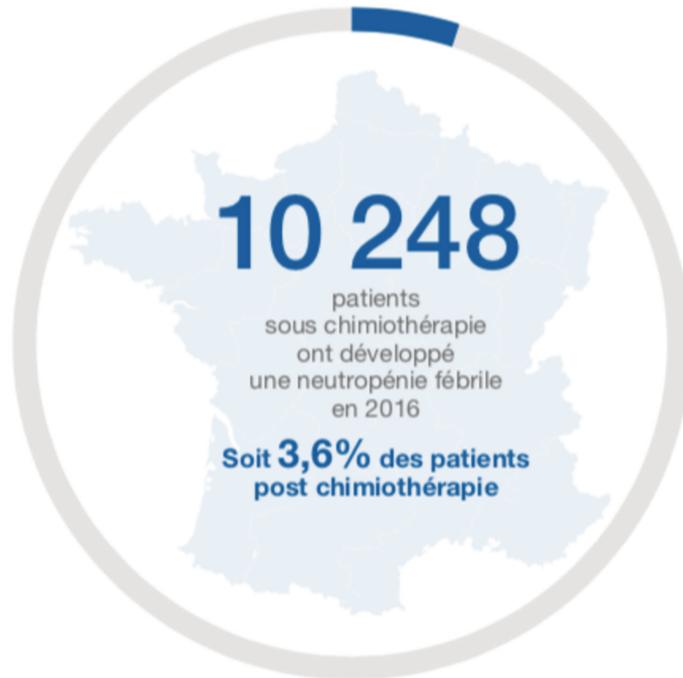
Une deuxième analyse a été réalisée **chez les nouveaux patients** soit les patients qui n'ont pas reçu de traitement chimiothérapique avant 2016.

L'analyse des données PMSI a été faite à l'échelle nationale.

La valorisation des coûts a été faite à partir des tarifs GHS.

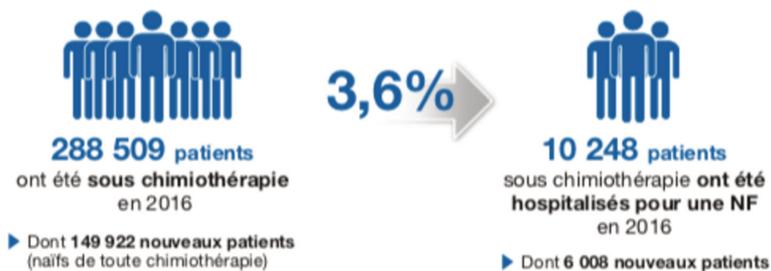
\* Classification statistique internationale des maladies et des problèmes de santé connexes.

(1) Classification statistique internationale des maladies et des problèmes de santé connexe : CIM-10 FR à usage PMSI, 10<sup>e</sup> révision. ATIH, Volume 1 Edition 2016.



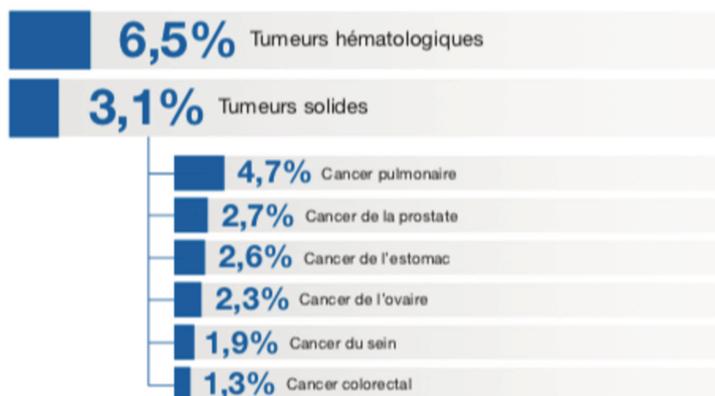
## Taux de patients hospitalisés pour neutropénie fébrile parmi les patients sous chimiothérapie

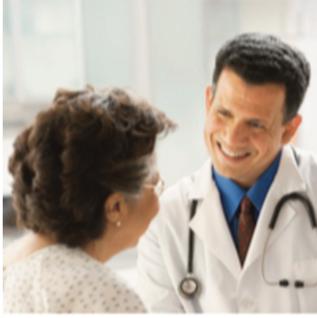
L'analyse des données PMSI (base de données française de l'activité des établissements de santé) montre que :



Analyse par type de tumeur :

### Taux d'hospitalisation pour neutropénie fébrile (2016)





## Nombre d'hospitalisations pour neutropénie fébrile

Au cours de l'année 2016, la base PMSI a enregistré :



**13 249 séjours**  
pour neutropénie fébrile  
en 2016

soit 

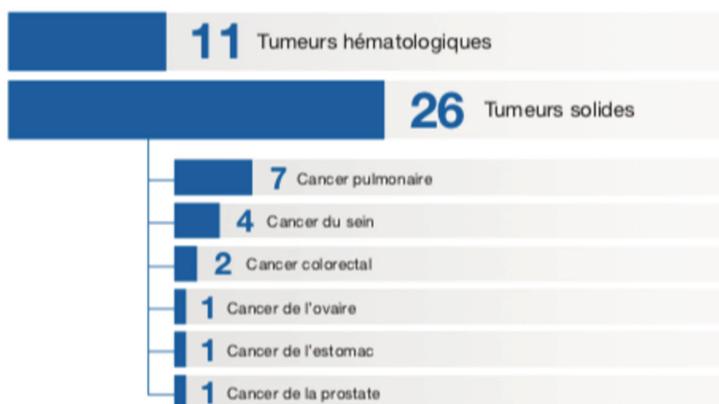


**36 hospitalisations**  
par jour en France  
pour neutropénie fébrile

► Soit une moyenne de **1,3 séjour**  
par patient

Analyse par type de tumeur :

**Nombre d'hospitalisations pour neutropénie fébrile (2016) (par jour)**



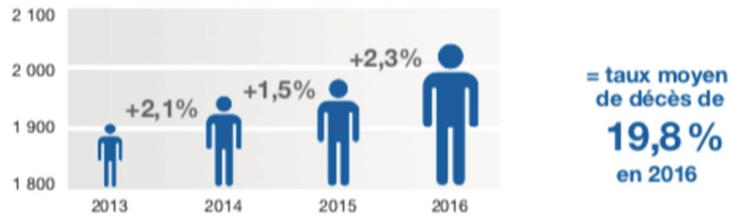
7



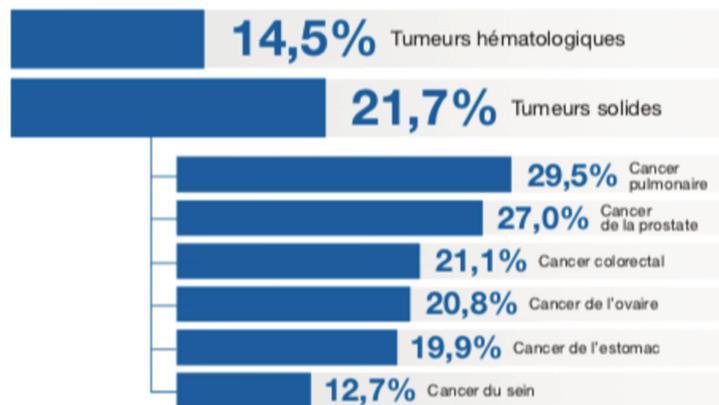
## Nombre de décès liés à une hospitalisation pour neutropénie fébrile

Au cours de ces hospitalisations, la base PMSI a enregistré :

Nombre de décès/an au cours d'hospitalisation pour neutropénie fébrile :



Analyse par type de tumeur :  
Taux moyen de décès pour les patients (2016)

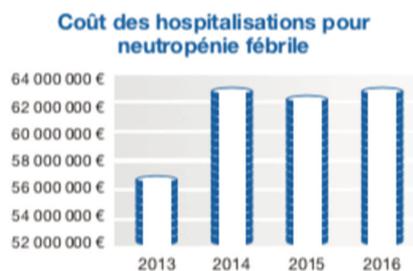




## Analyse du coût des hospitalisations pour neutropénie fébrile

Le coût des hospitalisations pour une neutropénie fébrile des nouveaux patients sous chimiothérapie s'est élevé à :

  
**Plus de 63 millions**  
 d'euros en **2016**  
**+354 000 €**  
 vs 2015



### Analyse par type de tumeur en 2016 :

Type de tumeur	Coût moyen d'un séjour (€)	Durée moyenne d'un séjour
Tous types de tumeurs	4 786 €	7,4
Tumeurs hématologiques	7 136 €	9,6
Tumeurs solides	3 842 €	6,5
Cancer pulmonaire	4 251 €	7,7
Cancer du sein	3 360 €	6,4
Cancer de la prostate	3 291 €	6,4
Cancer de l'ovaire	3 076 €	6,2
Cancer colorectal	2 832 €	5,9
Cancer de l'estomac	2 592 €	6,0

## Résumé et mots clés

Les Agences Régionales de Santé et les Caisses d'Assurance Maladie sont les instances publiques qui permettent l'exécution des politiques de santé publique en France. Il est de notoriété publique que les économies sur les dépenses de santé sont un axe majeur dans ces politiques de santé publique. Les **médecins sont poussés à prescrire génériques et les biosimilaires, et plus particulièrement dans les médicaments du PHEV (Prescriptions hospitalières exécutées en ville). Ce PHEV contient les G-CSF (Granulocyte-Colony Stimulating Factor), qui sont des médicaments prescrits dans le cadre des chimiothérapies pour réduire l'incidence des neutropénies fébriles. Les neutropénies fébriles sont des manifestations faisant suite aux chimiothérapies et pouvant entraîner la mort du patient. Pour éviter cela, les recommandations internationales émanant de sociétés savantes renommées suggèrent la prescription de G-CSF qui existent sous deux formes.**

La forme « long-lasting », Neulasta, et la forme dite « quotidienne » Neupogen et biosimilaires.

Les médecins sont donc poussés à prescrire des biosimilaires de Neupogen car plus économiques mais on sait que ces médicaments sont généralement utilisés dans le mésusage, ce qui entraîne des hospitalisations (donc des coûts) et parfois des décès. Il est donc important lors de la visite médicale de continuer à promouvoir le bon usage des G-CSF (et des médicaments en général car il est permis d'imaginer que cette classe de médicaments n'est pas un cas isolé) auprès des médecins prescripteurs de façon à diminuer dans la mesure du possible l'incidence de ces événements.

Mots clés : G-CSF, biosimilaires, ARS, CPAM, visite médicale, bon usage.

# SERMENT DE GALIEN

~~~~

Je jure, en présence des maîtres de la faculté et de mes condisciples :

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

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

**De** ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

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

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

**Que** je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.