



**HAL**  
open science

**Evaluation de l'impact du changement de mode de financement des médicaments onéreux sur leur utilisation à l'hôpital : exemple des Agents Stimulant l'érythropoïèse chez les patients dialysés au Centre Hospitalier Universitaire de Reims**

Margaux Berthet

► **To cite this version:**

Margaux Berthet. Evaluation de l'impact du changement de mode de financement des médicaments onéreux sur leur utilisation à l'hôpital : exemple des Agents Stimulant l'érythropoïèse chez les patients dialysés au Centre Hospitalier Universitaire de Reims. Sciences pharmaceutiques. 2017. hal-01931904

**HAL Id: hal-01931904**

**<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01931904>**

Submitted on 23 Nov 2018

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

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



## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : [ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

**Université de Lorraine**  
2017

---

**Faculté de Pharmacie**

**MEMOIRE**  
**du DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES**  
**de PHARMACIE HOSPITALIERE**

Soutenu publiquement devant le Jury Interrégional  
Le 5 mai 2017 à Reims

Par **Margaux BERTHET**

Née le 23 juillet 1990

Conformément aux dispositions de l'Arrêté du 4 octobre 1988 tient lieu de

**THESE**

Pour l'obtention du

**DIPLOME D'ETAT**  
**de DOCTEUR EN PHARMACIE**

---

**Evaluation de l'impact du changement de mode de financement des médicaments onéreux sur leur utilisation à l'hôpital : Exemple des Agents Stimulant l'Erythropoïèse chez les patients dialysés au Centre Hospitalier Universitaire de Reims**

---

**Membres du Jury**

**Président :** M. le Docteur Sylvain DUKIC, Pharmacien, PUPH, CHU de Reims

**Directeur :** Mme le Docteur Morgane BONNET, Pharmacien, PH, CHU de Reims

**Juges :** Mme le Docteur Béatrice DEMORE, Pharmacien, MCUPH, CHU de Nancy

Mme le Docteur Isabelle KAZES, Médecin néphrologue, PH, CHU de Reims



**Université de Lorraine**  
2017

---

**Faculté de Pharmacie**

**MEMOIRE**  
**du DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES**  
**de PHARMACIE HOSPITALIERE**

Soutenu publiquement devant le Jury Interrégional  
Le 5 mai 2017 à Reims

Par **Margaux BERTHET**

Née le 23 juillet 1990

Conformément aux dispositions de l'Arrêté du 4 octobre 1988 tient lieu de

**THESE**

Pour l'obtention du

**DIPLOME D'ETAT**  
**de DOCTEUR EN PHARMACIE**

---

**Evaluation de l'impact du changement de mode de financement des médicaments onéreux sur leur utilisation à l'hôpital : Exemple des Agents Stimulant l'Erythropoïèse chez les patients dialysés au Centre Hospitalier Universitaire de Reims**

---

**Membres du Jury**

**Président :** M. le Docteur Sylvain DUKIC, Pharmacien, PUPH, CHU de Reims

**Directeur :** Mme le Docteur Morgane BONNET, Pharmacien, PH, CHU de Reims

**Juges :** Mme le Docteur Béatrice DEMORE, Pharmacien, MCUPH, CHU de Nancy

Mme le Docteur Isabelle KAZES, Médecin néphrologue, PH, CHU de Reims



**UNIVERSITÉ DE LORRAINE  
FACULTÉ DE PHARMACIE  
Année universitaire 2016-2017**

**DOYEN**

Francine PAULUS

**Vice-Doyen**

Béatrice FAIVRE

**Directeur des Etudes**

Virginie PICHON

**Conseil de la Pédagogie**

Président, Brigitte LEININGER-MULLER

**Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier**

Président, Béatrice DEMORE

**Commission Prospective Facultaire**

Président, Christophe GANTZER

Vice-Président, Jean-Louis MERLIN

**Commission de la Recherche**

Président, Raphaël DUVAL

**Responsable de la filière Officine**

**Responsables de la filière Industrie**

Béatrice FAIVRE

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Béatrice DEMORE

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Raphaël DUVAL

**Responsable de la filière Hôpital**

**Responsable Pharma Plus ENSIC**

**Responsable Pharma Plus ENSAIA**

**Responsable Pharma Plus ENSGSI**

**Responsable de la Communication**

**Responsable de la Cellule de Formation  
Continue**

**et individuelle**

**Responsable de la Commission d'agrément  
des maîtres de stage**

**Responsable ERASMUS**

Igor CLAROT

Marie-Paule SAUDER

Béatrice FAIVRE

Béatrice FAIVRE

Mihayl VARBANOV

**DOYENS HONORAIRES**

Chantal FINANCE

Claude VIGNERON

**PROFESSEURS EMERITES**

Jeffrey ATKINSON

Jean-Claude BLOCK

Max HENRY

Alain MARSURA

Claude VIGNERON

## **PROFESSEURS HONORAIRES**

Pierre DIXNEUF  
Marie-Madeleine GALTEAU  
Thérèse GIRARD  
Michel JACQUE  
Pierre LABRUDE  
Vincent LOPPINET  
Janine SCHWARTZBROD  
Louis SCHWARTZBROD

## **ASSISTANTS HONORAIRES**

Marie-Catherine BERTHE  
Annie PAVIS

## **MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES**

Monique ALBERT  
Mariette BEAUD  
Gérald CATAU  
Jean-Claude CHEVIN  
Jocelyne COLLOMB  
Bernard DANGIEN  
Marie-Claude FUZELLIER  
Françoise HINZELIN  
Marie-Hélène LIVERTOUX  
Bernard MIGNOT  
Jean-Louis MONAL  
Blandine MOREAU  
Dominique NOTTER  
Christine PERDICAKIS  
Marie-France POCHON  
Anne ROVEL  
Gabriel TROCKLE  
Maria WELLMAN-ROUSSEAU  
Colette ZINUTTI

## **ENSEIGNANTS**

*Section  
CNU\**

*Discipline d'enseignement*

## **PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS**

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	<i>Thérapie cellulaire</i>
Jean-Louis MERLIN	82	<i>Biologie cellulaire</i>
Alain NICOLAS	80	<i>Chimie analytique et Bromatologie</i>
Jean-Michel SIMON	81	<i>Economie de la santé, Législation pharmaceutique</i>
Nathalie THILLY	81	<i>Santé publique et Epidémiologie</i>

## **PROFESSEURS DES UNIVERSITES**

Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	<i>Pharmacologie</i>
Igor CLAROT	85	<i>Chimie analytique</i>
Joël DUCOURNEAU	85	<i>Biophysique, Acoustique, Audioprothèse</i>
Raphaël DUVAL	87	<i>Microbiologie clinique</i>
Béatrice FAIVRE	87	<i>Biologie cellulaire, Hématologie</i>
Luc FERRARI	86	<i>Toxicologie</i>
Pascale FRIANT-MICHEL	85	<i>Mathématiques, Physique</i>
Christophe GANTZER	87	<i>Microbiologie</i>
Frédéric JORAND	87	<i>Eau, Santé, Environnement</i>
Isabelle LARTAUD	86	<i>Pharmacologie</i>
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	<i>Pharmacognosie</i>
Brigitte LEININGER-MULLER	87	<i>Biochimie</i>
Pierre LEROY	85	<i>Chimie physique</i>
Philippe MAINCENT	85	<i>Pharmacie galénique</i>

Patrick MENU	86	<i>Physiologie</i>
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
Bertrand RIHN	87	<i>Biochimie, Biologie moléculaire</i>

### **MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

Béatrice DEMORE	81	<i>Pharmacie clinique</i>
Alexandre HARLE	82	<i>Biologie cellulaire oncologique</i>
Julien PERRIN	82	<i>Hématologie biologique</i>
Marie SOCHA	81	<i>Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique</i>

### **MAITRES DE CONFÉRENCES**

Sandrine BANAS	87	<i>Parasitologie</i>
Xavier BELLANGER	87	<i>Parasitologie, Mycologie médicale</i>
Emmanuelle BENOIT	86	<i>Communication et Santé</i>
Isabelle BERTRAND	87	<i>Microbiologie</i>
Michel BOISBRUN	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
François BONNEAUX	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
Ariane BOUDIER	85	<i>Chimie Physique</i>
Cédric BOURA	86	<i>Physiologie</i>
Joël COULON	87	<i>Biochimie</i>
Sébastien DADE	85	<i>Bio-informatique</i>
Dominique DECOLIN	85	<i>Chimie analytique</i>
Roudayna DIAB	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Natacha DREUMONT	87	<i>Biochimie générale, Biochimie clinique</i>
Florence DUMARCAY	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
François DUPUIS	86	<i>Pharmacologie</i>
Adil FAIZ	85	<i>Biophysique, Acoustique</i>
Anthony GANDIN	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Caroline GAUCHER	86	<i>Chimie physique, Pharmacologie</i>
Stéphane GIBAUD	86	<i>Pharmacie clinique</i>
Thierry HUMBERT	86	<i>Chimie organique</i>
Olivier JOUBERT	86	<i>Toxicologie, Sécurité sanitaire</i>
Alexandrine LAMBERT	85	<i>Informatique, Biostatistiques</i>
Julie LEONHARD	86/01	<i>Droit en Santé</i>
Christophe MERLIN	87	<i>Microbiologie environnementale</i>
Maxime MOURER	86	<i>Chimie organique</i>
Coumba NDIAYE	86	<i>Epidémiologie et Santé publique</i>
Marianne PARENT	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Francine PAULUS	85	<i>Informatique</i>
Caroline PERRIN-SARRADO	86	<i>Pharmacologie</i>
Virginie PICHON	85	<i>Biophysique</i>
Sophie PINEL	85	<i>Informatique en Santé (e-santé)</i>
Anne SAPIN-MINET	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Marie-Paule SAUDER	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Guillaume SAUTREY	85	<i>Chimie analytique</i>
Rosella SPINA	86	<i>Pharmacognosie</i>
Sabrina TOUCHET	86	<i>Pharmacochimie</i>
Mihayl VARBANOV	87	<i>Immuno-Virologie</i>
Marie-Noëlle VAULTIER	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Emilie VELOT	86	<i>Physiologie-Physiopathologie humaines</i>

Mohamed ZAIYOU 87 *Biochimie et Biologie moléculaire*

**PROFESSEUR ASSOCIE**

Anne MAHEUT-BOSSER 86 *Sémiologie*

**PROFESSEUR AGREGE**

Christophe COCHAUD 11 *Anglais*

*En attente de nomination*

**\*Disciplines du Conseil National des Universités :**

80 : *Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé*

81 : *Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé*

82 : *Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques*

85 ; *Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé*

86 : *Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé*

87 : *Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques*

11 : *Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes*

# SERMENT DES APOTHICAIRES



**Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens 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 et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; 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.**



« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

# Remerciements

---

A Monsieur le Docteur Sylvain Dukic, Pharmacien, Professeur des Universités et Praticien Hospitalier en pharmacovigilance au Centre Hospitalier Universitaire de Reims, pour m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence du Jury de cette thèse.

A Madame le Docteur Morgane Bonnet, Pharmacien, Praticien Hospitalier exerçant au Centre Hospitalier Universitaire de Reims, pour m'avoir transmis autant de connaissances dès mes premiers pas en tant qu'interne, et de m'avoir permis de mûrir professionnellement tout au long de mon expérience hospitalière. Merci de m'avoir toujours suivie, conseillée et soutenue lors de l'élaboration de cette thèse.

A Madame le Docteur Isabelle Kazes, Médecin spécialiste en Néphrologie et Hémodialyse, Praticien Hospitalier au Centre Hospitalier Universitaire de Reims, pour s'être rendue disponible et pour m'avoir aidée dans le recueil et le traitement des données. Merci de m'avoir partagé ton expertise médicale et ta passion pour la néphrologie.

A Madame le Docteur Béatrice Demoré, Maître de Conférences des Universités et Praticien Hospitalier en pharmacie clinique au Centre Hospitalier Universitaire de Nancy, pour sa disponibilité et son intérêt envers le sujet de ce travail. Je vous suis entièrement reconnaissante d'avoir accepté d'être membre du Jury de cette thèse.

Je tiens à remercier également les pharmaciens assistants du Centre Hospitalier Universitaire de Reims, et tout particulièrement Céline Mongaret, Florian Slimano et Pauline Quillet, pour leur soutien pendant ces quatre années d'internat. Vous avez fortement contribué à me faire avancer et à me transmettre votre dynamisme et votre vision de la pharmacie hospitalière.

Aux équipes de la Pharmacie à Usage Intérieur du Centre Hospitalier Universitaire de Reims : l'équipe du « moins 2 » et l'équipe des chimios. J'ai beaucoup ri et appris au quotidien à vos côtés. Merci aux externes qui ont contribué au calcul des scores de Charlson, vous avez été courageux !

A Madame le Docteur Florence Leclerc, Pharmacien et Responsable de la Veille de l'Accès au Marché au sein des laboratoires Roche, pour son partage quotidien de son expertise de l'environnement économique de la Santé et de l'Accès au Marché, ainsi que son soutien à l'élaboration de cette thèse.

A Madame le Docteur Brigitte Heuls, Médecin spécialiste en Rhumatologie et Directrice de la Direction des Dispositifs Médicaux Thérapeutiques et Cosmétiques de l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé (ANSM), pour m'avoir accueillie et encadrée au sein de ses équipes en tant qu'évaluateur en matériovigilance. C'est un honneur pour moi d'avoir pu réaliser cette expérience au sein de l'Agence.

A Monsieur le Docteur Thierry Thomas, Pharmacien et Directeur Adjoint des Dispositifs Médicaux Thérapeutiques et Cosmétiques de l'ANSM, qui m'a fait confiance et m'a fait découvrir avec passion le domaine des Dispositifs Médicaux.

A Madame le Docteur Sophie Dupouey, ainsi que toute l'équipe des Bonnes Pratiques Promotionnelles dont Laureline Cambot, Elisabeth Texeira, Emmanuelle Lebourg, Sarah Rajabaly, Hanin Zyani, pour cette année passée avec vous, riche en partage et en beaux moments.

A l'équipe de l'Accès au Marché National et Prix, pour votre expertise et votre accueil: Frédéric Chassagnol, Jean-Marc Pinguet, Florence Leclerc, Raphaële Lorieau-Thibault, Claire Deschamps, Nadia Bahmad, Delphine Cozzone, Bertrand Tehard, Nicolas Plommet, Rémi Montastier, Charlotte Hamelin, Fanny Cogez, Claire Bouthet, Amandine Luy, Hélène Stricher, ainsi que Imane, Margaux, Caroline et Romain. J'apprends tous les jours grâce à vous, et toujours dans la bonne humeur !

A mes collègues de l'ANSM, et particulièrement à Marie Ogereau, pour ces supers moments et ton soutien dans cette fin d'internat.

A mes parents, dont le soutien et l'accompagnement m'ont permis de m'épanouir et de devenir ce que je suis. Je vous dois beaucoup dans la réussite de chacune des étapes qui m'ont menées jusqu'ici. Merci de m'avoir toujours encouragée à viser le plus haut possible, et de m'avoir permis de réaliser toutes les choses qui me tiennent à cœur.

A ma grande sœur, Zoé, qui a toujours été là pour moi et qui me connaît comme personne. Merci de m'avoir soutenue et aidée pendant cette dernière ligne droite mais aussi depuis le début de mes études. Ton coaching depuis toute petite m'a poussé à me surpasser !

A mamie Zette et mamie Dédé, mes deux grand-mères adorées qui ne cessent de me soutenir et me rappeler les choses importantes de la vie.

A toute ma famille, qui m'encourage dans tout ce que j'entreprends et croit en moi.

A mes plus chères amies d'enfance : Charlotte, Lucile, Marie, Sophie. Je peux être fière de vous avoir depuis toute petite, vous êtes mes repères et me transmettez continuellement votre énergie bienveillante. Merci d'être toujours là pour moi.

A mes meilleures amies pharma : Alice et Laura, mes « totally » qui me sont si chères, Lucie et Sofia, mes petits monkeys, pour tous ces moments passés avec vous, à la fac ou en voyage, pour tous les fous rires et bien sûr votre soutien inconditionnel tout au long de ces années pharma.

A toute la troupe de Savoie, ou plutôt « le groupe », qui représente mes meilleurs souvenirs du collège et lycée. Merci de continuer à me faire autant rire et à passer de si bons moments encore 20 ans plus tard !

A mes co-internes et amis rémois, sans qui l'internat n'aurait pas été cette formidable partie de ma vie : mes choupis préférés Léa, Lucile, Camille, Chloé, Agnès, Max, Hélène, Pauline, Pierre. Que de souvenirs et de fous rires avec vous au quotidien !

# Table des matières

---

Remerciements.....	11
Table des tableaux.....	16
Table des figures.....	17
Abréviations et acronymes.....	18
Introduction.....	20
Partie I : Le financement des médicaments innovants à l'hôpital .....	22
1. Introduction : Le financement des établissements de santé .....	22
2. Le financement des médicaments innovants .....	26
2.1. Principe de la liste en sus .....	26
2.2. Composition et évolution de la liste en sus .....	28
2.3. Critères d'éligibilité à l'inscription sur la liste en sus .....	30
2.3.1. L'évaluation des médicaments par la Haute Autorité de Santé pour l'accès au remboursement [2] .....	30
2.3.2. Critères d'inscription sur la liste en sus .....	31
2.3.3. Critères de radiation de la liste en sus [17].....	33
2.4. Dynamique de la liste en sus .....	35
3. Financement et prix des Agents Stimulant l'Erythropoïèse à l'hôpital.....	37
3.1 Mode de financement jusqu'en février 2014 .....	37
3.2 Mode de financement à partir du 1 <sup>er</sup> mars 2014.....	38
3.3 Problématiques soulevées par le changement de mode de financement.....	39
Partie II : Evaluation de l'impact du changement de mode de financement des Agents Stimulant l'Erythropoïèse sur leur utilisation en dialyse .....	41
1. Introduction.....	41
1.1 Insuffisance rénale chronique et anémie : définition, épidémiologie .....	41
1.2 Les Agents Stimulant l'Erythropoïétine dans la prise en charge de l'anémie .....	44
1.2.1 Place dans la stratégie thérapeutique .....	44
1.2.2 Recommandations de bon usage des ASE chez les patients en IRC [47] .....	45
1.2.3 Evolution des recommandations.....	47
1.3 Prise en charge des patients dialysés traités par ASE au Centre Hospitalier Universitaire de Reims.....	48
1.3.1 L'unité de dialyse au CHU de Reims.....	48
1.3.2 Dispensation pharmaceutique des ASE .....	49
1.3.3 Gestion économique des ASE .....	50
2. Rationnel et objectifs de l'étude .....	51

3. Matériel et méthodes .....	52
3.1 Design de l'étude .....	52
3.2 Recueil des données .....	53
3.2.1 Critères d'inclusion .....	53
3.2.2 Caractéristiques patients .....	53
3.2.3 Caractéristiques de prise en charge .....	55
3.2.4 Caractéristiques économiques.....	56
3.2.5 Outils de recueil.....	56
3.3 Analyses statistiques .....	57
4. Résultats .....	58
4.1 Nombre de patients inclus .....	58
4.2 Analyse descriptive des caractéristiques des patients .....	59
4.2.1 Caractéristiques démographiques .....	59
4.2.2 Origine de la néphropathie.....	60
4.2.3 Comorbidités .....	61
4.2.4 Facteurs de résistance à l'EPO .....	62
4.3 Caractéristiques de prise en charge .....	63
4.3.1 Analyse descriptive des dispensations d'ASE.....	63
4.3.2 Taux d'Hémoglobine .....	68
4.3.3 Consommations en fer.....	70
4.3.4 Evènements thromboemboliques.....	71
4.3.5 Caractéristiques économiques.....	72
5. Discussion / Conclusion.....	73
5.1 Caractéristiques patients .....	73
5.2 Caractéristiques de prise en charge .....	74
5.3 Caractéristiques économiques.....	76
5.4 Limites de l'étude.....	77
5.5 Conclusion de l'étude .....	79
Conclusion.....	80
Annexes .....	81
Bibliographie.....	85

# Table des tableaux

---

Tableau I : Les critères d'inscription sur la liste en sus, des exigences cumulatives .....	32
Tableau II : Liste des produits radiés de la liste en sus depuis 2010 ainsi que leur motif de radiation .....	36
Tableau III : Classification des stades d'évolution de la maladie rénale chronique .....	41
Tableau IV : Score de comorbidités de Charlson ajusté à l'âge .....	54
Tableau V : Interprétation du score .....	55
Tableau VI : Caractéristiques des patients dialysés selon la période pré ou post-intégration des ASE dans le forfait dialyse .....	59
Tableau VII : Scores de comorbidités de Charlson des patients des deux périodes .....	61
Tableau VIII : Facteurs de résistance biologiques des patients inclus dans chacune des deux périodes.....	62
Tableau IX : Quantités d'ASE dispensées par injection .....	67
Tableau X : Comparaison des taux d'Hémoglobine .....	68
Tableau XI : Dispensations en fer enregistrées par la pharmacie pour l'unité de dialyse .....	70
Tableau XII : Survenue d'évènements thromboemboliques sur chaque période.....	71

# Table des figures

---

Figure 1 : Système T2A et financement des hôpitaux MCO et Hospitalisation à Domicile (HAD) ....	23
Figure 2 : Evolution de la liste en sus des médicaments en nombre d'Unités Communes de Dispensation (UCD) depuis 2005.....	28
Figure 3 : Evolution des dépenses liées à la liste en sus depuis 2006 (données de l'Agence Technique de l'Information Hospitalière) .....	29
Figure 4 : Part des dépenses autorisées pour la liste en sus dans l'ONDAM pour 2017 .....	29
Figure 5 : Les étapes de l'accès au marché d'un médicament.....	30
Figure 6 : Nouveau calendrier des radiations suite à l'instruction 16 décembre 2016 .....	34
Figure 7 : Motifs et montants des économies (en M€) réalisées ou prévues (p) entre 2011 et 2017 sur la liste en sus.....	35
Figure 8 : Historique des baisses du tarif de responsabilité des EPO jusqu'à la radiation de la liste en sus.....	38
Figure 9 : Périodes comparées lors de l'étude .....	52
Figure 10 : Flowchart de l'étude.....	58
Figure 11 : Origine de la néphropathie .....	60
Figure 12 : Répartition des types d'ASE prescrits sur la période hors-GHS .....	63
Figure 13: Répartition des types d'ASE prescrits sur la période GHS .....	64
Figure 14 : Dosages de darbépoïétine alpha prescrits sur la période hors-GHS .....	64
Figure 15: Dosages de darbépoïétine alpha prescrits sur la période GHS .....	65
Figure 16: Dosages de MPG-époétine bêta prescrits sur la période hors-GHS.....	65
Figure 17: Dosages de MPG-époétine bêta prescrits sur la période GHS.....	66
Figure 18: Dosages d'époétine alpha prescrits sur la période hors-GHS.....	66
Figure 19: Dosages d'époétine bêta prescrits sur la période GHS .....	67
Figure 20 : Evolution du taux d'hémoglobine de mai 2012 à décembre 2015.....	69
Figure 21 : Evolution du nombre de séjours et de séances en MCO dans le secteur public (CHU + CH) [en millions] .....	76

# Abréviations et acronymes

---

ABM : Agence de BioMédecine

ASE : Agents Stimulant l'Erythroïèse

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des Dispositifs médicaux

ARS : Agence Régionale de Santé

ASMR : Amélioration du Service Médical Rendu

ATC : Anatomique, Thérapeutique et Chimique

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

ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation

CBU : Contrat de Bon Usage

CEESP : Commission d'Evaluation Economique et de Santé Publique

CEPS : Comité Economique des Produits de Santé

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CLCC : Centre de Lutte Contre le Cancer

CME : Commission Médicale d'Etablissement

CRPV : Centre Régional de Pharmacovigilance

CST : Coefficient de Saturation de la Transferrine

CT : Commission de la Transparence

DFG : Débit de Filtration Glomérulaire

DGOS : Direction Générale de l'Offre de Soins

DGS : Direction Générale de la Santé

DOPPS : Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study

DSS : Direction de la Sécurité Sociale

DIM : Département Médical d'Information

EMI : Ecart de Médicament Indemnisable

ENC : Echelle Nationale des Coûts

EPO : Erythroïétine

FIR : Fonds d'Intervention Régional

FIT : Fiche d'Information Thérapeutique

FNAIR : Fédération Nationale d'Aide aux Insuffisants Rénaux

GHS : Groupes Homogènes de Séjour

HAD : Hospitalisation à Domicile

HAS : Haute Autorité de Santé

Hb : Hémoglobine

IGAS : Inspection Générale des Affaires Sociales  
IRC : Insuffisance Rénale Chronique  
IRCT : Insuffisance Rénale Chronique Terminale  
ISP : Intérêt de Santé Publique  
JO : Journal Officiel  
LEEM : Les Entreprises du Médicament  
LFSS : Loi de Financement de la Sécurité Sociale  
MCO : Médecine Obstétrique Chirurgie  
MERRI : Missions d'Enseignement, de Recherche, de Référence et d'Innovation  
MIGAC : Missions d'Intérêt Général et d'Aide à la Contractualisation Interne  
MPG : Méthoxy Polyéthylène Glycol  
NIT : Note d'Intérêt Thérapeutique  
NS : Non Significatif  
NTIC : Néphropathies tubulo-interstitielles chroniques  
ODAM : Objectif de Dépenses d'Assurance Maladie  
OMEDIT : Observatoire du médicament, des dispositifs médicaux et de l'innovation thérapeutique  
OMS : Organisation Mondiale de la Santé  
ONDAM : Objectif National des Dépenses de l'Assurance Maladie  
OQN : Objectif Quantifié National  
PGR : Plan de Gestion des Risques  
PMSI : Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information  
PTH : Hormone ParaThyroïdienne  
PUI : Pharmacie à Usage Intérieur  
RCP : Résumé des Caractéristiques Produits  
REIN : Réseau Epidémiologique et Information en Néphrologie  
RTU : Recommandation Temporaire d'Utilisation  
SAMU : Service d'Aide Médicale Urgente  
SMR : Service Médical Rendu  
SSR : Soins de Suite et de Réadaptation  
T2A : Tarification à l'activité  
UCD : Unité Commune de Dispensation

# Introduction

---

L'innovation thérapeutique joue un rôle majeur dans l'amélioration de l'espérance de vie et la transformation de la prise en charge des patients [1]. Dans un contexte de dynamique croissante de la recherche pharmaceutique et du marché mondial du médicament, on observe ces dernières années un rythme soutenu de lancements de nouveaux médicaments innovants et onéreux, notamment dans les domaines tels que l'oncologie, les maladies chroniques inflammatoires et les maladies rares [2].

Cependant, les contraintes économiques de plus en plus fortes tendent à rendre difficile le maintien du financement de l'innovation tout en assurant la soutenabilité financière du système de santé. Il s'agit désormais d'un sujet de préoccupation majeur en France [1,3]. En effet, le déficit de la sécurité sociale s'établit en 2015 à 10,8 milliards d'euros [4], et dans le cadre de la réduction de la dépense publique, les économies prévues en 2017 concernant le médicament sont de 2 milliards d'euros, soit 50% des économies globales de santé [5]. En parallèle, la sécurité du patient et la qualité du circuit de sa prise en charge sont des exigences pour-lesquelles les professionnels de santé jouent un rôle primordial afin de limiter la survenue des effets indésirables en établissement de santé [2].

L'enjeu pour notre système de santé est donc de concilier la maîtrise des dépenses de santé tout en préservant l'accès des patients aux traitements et la qualité des soins à l'hôpital.

Le principal dispositif permettant actuellement en France de financer les médicaments innovants et onéreux à l'hôpital, appelé « financement en sus », connaît ces dernières années une augmentation conséquente du montant de ses dépenses [1] et nécessite ainsi une dynamique de réévaluation régulière des médicaments financés selon ce dispositif.

Il apparaît alors une problématique : quel peut être l'impact du changement de mode de financement à l'hôpital d'un médicament innovant et onéreux qui bénéficiait initialement de ce dispositif spécifique sur la continuité de l'accès des patients au traitement ? L'utilisation de ce médicament en pratique et la prise en charge des patients sont-elles alors susceptibles d'être modifiées ?

La classe des Agents Stimulant l'Erythropoïèse (ASE), plus communément appelée « érythropoïétines (EPO) », indiquée dans le traitement de l'anémie liée à l'insuffisance rénale chronique (IRC) notamment, est l'une des premières à avoir été concernée par le retrait du dispositif spécifique de financement des médicaments innovants. Nous disposons donc désormais d'un certain recul pour identifier et évaluer les éventuels changements induits sur leur utilisation à l'hôpital et sur la prise en charge des patients. Ce cas est d'autant plus intéressant à décrypter que

l'IRC et la dialyse constituent un enjeu de santé publique majeur relevant de problématiques toujours d'actualité depuis de nombreuses années [6].

Ainsi, dans une première partie, un état des lieux sur les principes du financement des médicaments à l'hôpital et les conditions d'inscription au remboursement des médicaments innovants sera effectué. La seconde partie aura pour objectif d'évaluer l'impact du changement de mode de financement des ASE sur leur utilisation à l'échelle du service de dialyse du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Reims, dans le traitement de l'anémie chez les patients ayant une Insuffisance Rénale Chronique Terminale (IRCT) hémodialysés.

*In fine*, ce travail a pour but de poser des questions sur les liens entre la dynamique de régulation des prix des produits de santé, les modes de financement à l'hôpital, l'impact sur l'organisation des différents professionnels de santé et la prise en charge des patients.

# Partie I : Le financement des médicaments innovants à l'hôpital

---

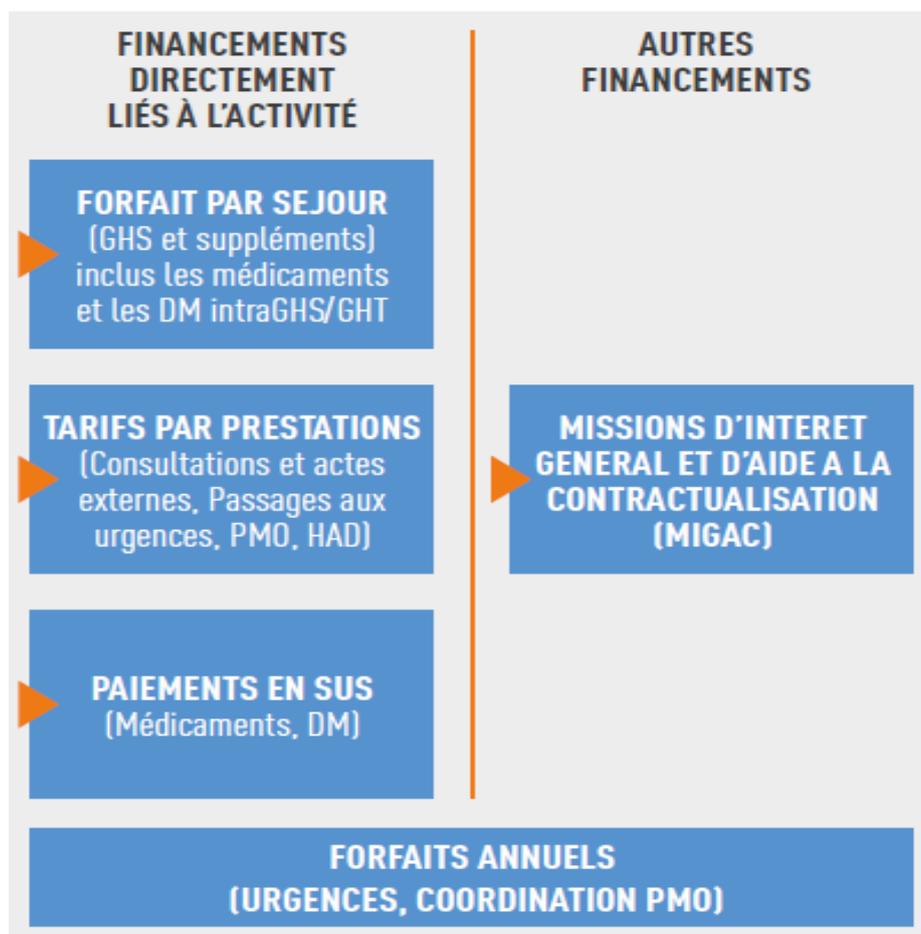
## 1. Introduction : Le financement des établissements de santé

Le système de sécurité sociale actuel a été créé par les ordonnances des 4 et 19 octobre 1945. Il comporte quatre branches: la branche maladie (qui finance les dépenses de santé), la branche accidents du travail, la branche vieillesse (qui finance les retraites) et la branche famille [7].

Chaque année, le Parlement vote la Loi de Financement de la Sécurité Sociale (LFSS) qui décide notamment de l'évolution des recettes et des dépenses des régimes obligatoires, et qui fixe l'Objectif National des Dépenses d'Assurance Maladie (ONDAM) [3]. Celui-ci définit le budget de l'Assurance Maladie, qui est de l'ordre de 190 milliards d'euros en 2017 [5]. Le gouvernement décline ensuite cet objectif en six « enveloppes », affectées aux soins hospitaliers, aux établissements médico-sociaux et à la médecine ambulatoire [3]. L'évolution démographique tendant au vieillissement de la population, l'ONDAM devrait évoluer de 4% par an. Or, pour des questions d'équilibre du budget de l'Etat, l'évolution est votée autour de 2%. Cela implique donc de faire plus de 4 milliards d'euros d'économie chaque année [5].

De 1983 à 2003, les établissements publics de santé et les établissements privés participant au service public hospitalier étaient dotés d'une enveloppe de fonctionnement annuelle et limitative, appelée dotation globale. Celle-ci était calculée en fonction du nombre de journées et reconduite, chaque année, sur la base de l'exercice précédent, modulée d'un taux directeur de croissance des dépenses hospitalières [8].

Lancée en 2004, la tarification à l'activité (T2A) est le mode de financement unique pour les activités de Médecine, Chirurgie et Obstétrique (MCO) des établissements de santé publics et des établissements privés (cf. Figure 1). Elle repose désormais sur une logique de mesure de la nature et du volume des activités, et non plus sur une autorisation de dépenses. Ainsi, l'Assurance Maladie rembourse à l'établissement un forfait pour le dédommager des frais de prise en charge, et ce, pour chaque patient traité. Par conséquent, plus le nombre de patients pris en charge par l'établissement de santé est élevé, plus son budget est important. Le prix de chaque activité est fixé chaque année par le ministre chargé de la santé via le mécanisme des « Groupes Homogènes de Séjours » (GHS) et « Groupes Homogènes de Malades (GHM) » [8].



**Figure 1 : Système T2A et financement des hôpitaux MCO et Hospitalisation à Domicile (HAD) [1]**

La pathologie diagnostiquée chez un patient permet de classer son séjour à l'hôpital au sein d'un GHM, sachant qu'il existe autant de GHM que de pathologies. L'attribution d'un GHM à un patient constitue l'étape de codage, qui est réalisée par le Département de l'Information Médicale (DIM) de l'établissement pour chaque patient hospitalisé, lorsque le diagnostic de sa maladie est connu, à la fin de son séjour. Ce codage est répertorié dans une base de données: le programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI). Il s'agit d'une étape très importante pour l'hôpital car chaque GHM se voit ensuite associé à un GHS, et le codage dans le PMSI est très contrôlé par l'Assurance Maladie. Etant donné que le budget de l'hôpital dépend directement des GHS et donc du type de pathologie, il est important d'attribuer le bon code à chaque patient [9].

Le GHS couvre tous les coûts engagés par l'hôpital pour prendre en charge un patient, y compris les salaires du personnel soignant et non soignant, les médicaments et toutes les autres dépenses telles que la restauration, la blanchisserie et l'investissement par exemple.

Ainsi, dans la grande majorité des cas, les médicaments et dispositifs médicaux prescrits au cours d'une hospitalisation sont intégrés dans le GHS, de la même manière que l'ensemble des autres charges liées à la prise en charge du patient.

La rémunération du personnel représente la part majoritaire du GHS (environ 66% du montant du GHS) alors que les médicaments agréés aux collectivités financés dans le GHS représentent moins de 5%. Il est à noter que si les coûts réels engagés par l'hôpital pour prendre en charge un patient sont inférieurs au tarif forfaitaire remboursé du GHS, l'hôpital fera alors un profit. Si les coûts réels sont supérieurs au tarif remboursé, l'hôpital sera en déficit [8].

Les tarifs de chaque GHS sont définis dans l'Échelle Nationale des Coûts (ENC), échelle déterminée annuellement grâce à un échantillon d'établissements de soins volontaires.

L'ENC permet ainsi d'associer chaque GHS à un tarif forfaitaire, calculé à partir d'une estimation moyenne nationale des frais engagés pour un patient dans un GHM donné.

Par ailleurs, les GHS sont segmentés selon 4 niveaux de sévérité afin de prendre en compte l'état du patient et la gravité de la pathologie et ainsi de rembourser au plus juste les coûts engagés par l'établissement. Ainsi, un GHS de niveau IV sera associé à un forfait plus rémunérateur que celui associé au même GHS de niveau I [9].

La tarification à l'activité est une modalité de rémunération des établissements qui présente plusieurs avantages :

Elle permet de donner de la visibilité sur les dépenses d'un établissement de soins, facilitant ainsi la maîtrise de ces dépenses. Elle incite également les gestionnaires des établissements à analyser le coût des soins délivrés. Par ailleurs, elle garantit une rémunération au plus juste de l'établissement, tout en préservant la qualité des soins et une égalité d'accès pour tous les patients, car tous les établissements seront remboursés à hauteur du même forfait quel que soit le lieu géographique de prise en charge.

Par ailleurs, un nombre important de missions assurées par les établissements publics est financé par les Missions d'Intérêt Général et d'Aide à la Contractualisation interne (MIGAC), dont les Missions d'Enseignement, de Recherche, de Référence et d'Innovation (MERRI). Ces financements concernent les activités difficilement identifiables par patient (les actions de prévention et de dépistage par exemple) ou nécessitant une permanence quel que soit le niveau effectif d'activité (le Service d'Aide Médicale Urgente (SAMU) et les centres antipoison par exemple). Ces missions sont clairement identifiées et rémunérées par établissement, d'après une liste nationale [8]. Jusqu'en 2016, une partie des Autorisations Temporaires d'Utilisation (ATU) était financée par ce dispositif, mais la LFSS pour 2017 implique désormais un financement des ATU en sus également [5].

Enfin, certains médicaments et dispositifs médicaux implantables innovants sont pris en charge en sus des tarifs de prestations, en raison notamment de leur coût important et de l'hétérogénéité de leur usage. Ceux-ci doivent alors répondre à des référentiels de bonnes pratiques, dans le cadre de Contrats de Bon Usage (CBU) soumis à contrôles réguliers par les Agences Régionales de Santé (ARS). Ces listes font l'objet de mises à jour régulières, par arrêté des ministres en charge de la santé et de la sécurité sociale [8].

Les activités de Soins de Suite et de Réadaptation (SSR) et les activités de psychiatrie sont quant à elles financées selon deux modalités différentes. D'une part, un financement alloué par les régions, via la dotation annuelle de financement : cette dotation est rattachée à l'Objectif de Dépenses d'Assurance Maladie (ODAM) et concerne les établissements qui appartiennent au secteur public ou sont des structures privées à but non lucratif ; d'autre part, un financement alloué à l'activité à l'aide des tarifs définis par prestation et discipline médico-tarifaire : cette modalité de financement concerne les établissements sous Objectif Quantifié National (OQN), les cliniques privées du secteur commercial et certains établissements privés à but non lucratif [10].

Il existe donc quatre modes de financement des médicaments à l'hôpital :

- Les GHS,
- Le financement en sus des GHS, via l'inscription sur la liste des spécialités remboursables en sus des prestations d'hospitalisation,
- Les forfaits annuels, qui financent pour partie l'activité des urgences hospitalières ainsi que les activités de coordination, prélèvement et greffes d'organes,
- La rétrocession, qui concerne les médicaments destinés aux patients ambulatoires et délivrés par la Pharmacie à Usage Intérieur (PUI). Contrairement aux précédents modes de financement qui s'apparentent au budget de l'Assurance Maladie de l'hôpital, la rétrocession s'apparente au budget de l'Assurance Maladie de ville.

En complément, les établissements de santé peuvent recevoir des dotations : les MIGAC ou les Fonds d'Intervention Régional (FIR) [1].

## 2. Le financement des médicaments innovants

### 2.1. Principe de la liste en sus

La liste des médicaments facturés en sus a été créée pour financer les thérapies innovantes et coûteuses ne pouvant être financées par l'enveloppe des GHS, afin de permettre leur accès à tous les patients qui peuvent en bénéficier. Cette liste, fixée par l'Etat, est commune au secteur privé et public. Elle comporte actuellement environ 100 molécules.

Tous les établissements de santé ayant une activité dite de MCO, qu'ils soient publics (CHU, centres hospitaliers...) ou privés (centres de lutte contre le cancer (CLCC), associations de dialyse) relèvent de ce mode de financement. Toutes les activités MCO sont concernées, qu'elles soient réalisées en hospitalisation (avec ou sans hébergement) ou en Hospitalisation A Domicile (HAD).

Ce dispositif permet un remboursement au plus juste : tous les patients d'un même GHS ne relèvent pas nécessairement du traitement par le médicament onéreux. Si ce dernier était inclus dans le tarif du GHS, l'hôpital se ferait rembourser à hauteur du tarif alors que certains patients n'auraient pas reçu le médicament onéreux. Le GHS serait alors rémunérateur pour l'établissement. De plus il permet un égal accès aux thérapeutiques innovantes, puisque chaque médicament utilisé est remboursé (sous certaines conditions) sur tout le territoire. En pratique, lorsque l'hôpital utilise un médicament de la liste en sus, il le code dans le PMSI puis se fait rembourser par l'Assurance Maladie sur la base du prix réel d'achat, ce qui incite l'établissement à négocier un prix d'achat inférieur au tarif de responsabilité pour dégager un profit : c'est l'Ecart de Médicament Indemnisable (EMI). L'hôpital partage l'EMI avec l'Assurance Maladie (50/50) [8]. En contrepartie, l'utilisation de ces médicaments est soumise à contrôles réguliers par les ARS dans le cadre du CBU et doit répondre à des référentiels de bonnes pratiques rédigés par la Haute Autorité de Santé (HAS).

Mis en place en 2005, le CBU vise à améliorer la qualité de la prise en charge des patients, sécuriser chaque étape du circuit du médicament, et maîtriser les dépenses des établissements de santé de façon optimale, en échange du remboursement des produits de la liste en sus. Dans ce CBU, établi conjointement par le Directeur général de l'ARS et l'Assurance Maladie dans des conditions définies par décret [11], l'établissement de santé souscrit à des engagements pour une durée de 5 ans, évalués de façon annuelle. Le remboursement intégral par l'Assurance Maladie est conditionné par l'adhésion des établissements au CBU et par le respect des objectifs du contrat, qui peuvent être modulés chaque année par un avenant. Les établissements qui n'ont pas adhéré au CBU ne peuvent bénéficier que d'un remboursement à hauteur de 70%, et le remboursement peut également être réduit de 30% en cas de non-respect des objectifs [12].

Dans le cadre du CBU, les médicaments de la liste en sus sont soumis à des engagements spécifiques [1]:

- Le respect du « bon usage » du médicament, c'est-à-dire l'indication d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) et les Recommandations Temporaires d'Utilisation (RTU) établies par l'ANSM.

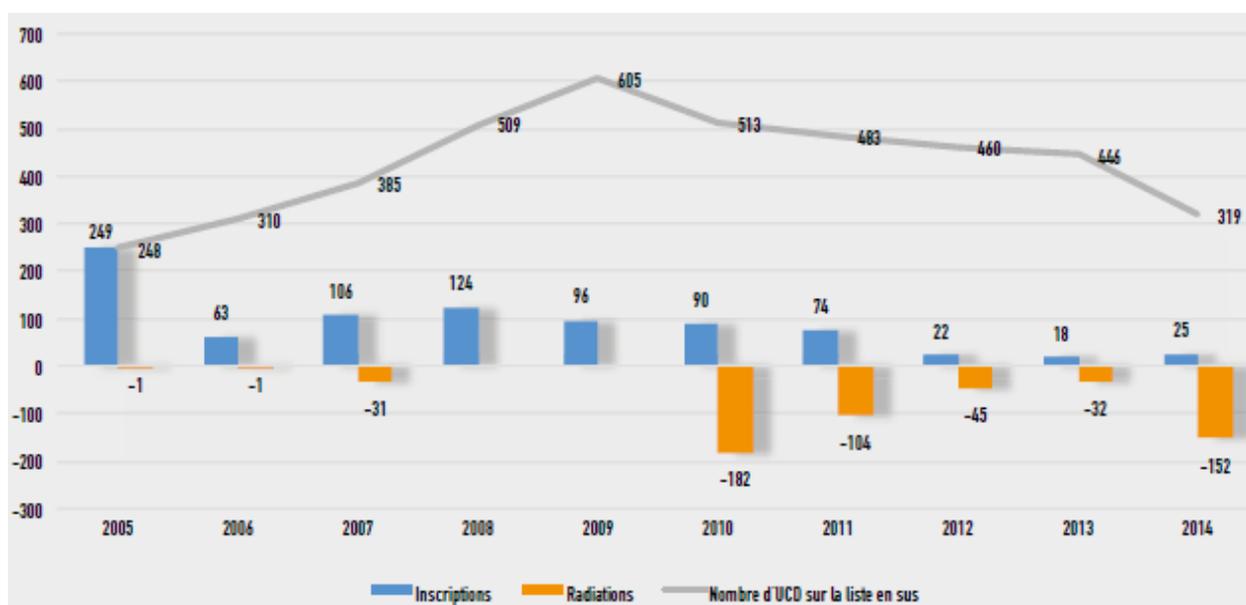
En l'absence d'alternative thérapeutique, le prescripteur doit fournir une argumentation au dossier médical, expliquant les raisons de sa prescription à la fois hors-AMM et hors-RTU. En pratique, celui-ci doit même parfois transmettre au pharmacien la publication sur-laquelle repose sa prescription. Afin de vérifier le respect de ce bon usage, il est demandé à l'hôpital la transmission d'un suivi semestriel à l'Observatoire du Médicament, des Dispositifs Médicaux et de l'Innovation Thérapeutique (OMEDIT), faisant état du bilan de consommations de ces produits et mentionnant la répartition des prescriptions : pour chaque produit, la proportion de prescriptions répondant aux critères de l'AMM, la proportion de celles répondant aux critères des RTU, et la proportion de celles qui ne répondent ni aux critères de l'AMM ni des RTU, mais qui sont justifiés dans le dossier.

- Un suivi budgétaire annuel par l'hôpital pour les médicaments inscrits sur la liste en sus.

Ainsi, l'ensemble de ces modalités définissant les grands principes de fonctionnement de la liste en sus permettent l'encadrement des prescriptions des médicaments innovants et onéreux de façon sécuritaire pour les patients.

## 2.2. Composition et évolution de la liste en sus

En 2014, la liste en sus était composée à 50% d'antinéoplasiques, 24% d'immunosuppresseurs, 10% d'immunosérums et immunoglobulines, 6% d'autres médicaments des voies digestives et du métabolisme, 5% d'antihémorragiques, et 4% d'antimycosiques à usage systémique [1]. Cette liste se doit d'être dynamique (cf. Figure 2) afin de limiter la croissance des dépenses de l'Assurance Maladie. Régulièrement, ces produits sont réévalués et subissent des baisses de prix afin d'être réintégrés aux GHS s'ils ne sont plus considérés comme innovants. Dans le cadre de la maîtrise des dépenses de santé, les Autorités ont donc décidé d'encadrer les conditions d'inscription et de radiation des produits inscrits sur la liste en sus, lesquels seront vus un peu plus loin.



**Figure 2 : Evolution de la liste en sus des médicaments en nombre d'Unités Communes de Dispensation (UCD) depuis 2005 [1]**

En termes de coûts, cette liste a représenté 3,2 milliards d'euros de dépenses en 2016 (contre 2,8 milliards en 2013). Après une phase de décroissance en 2011 et 2012, son évolution depuis 2013 est de l'ordre de 5% (cf. Figures 3).

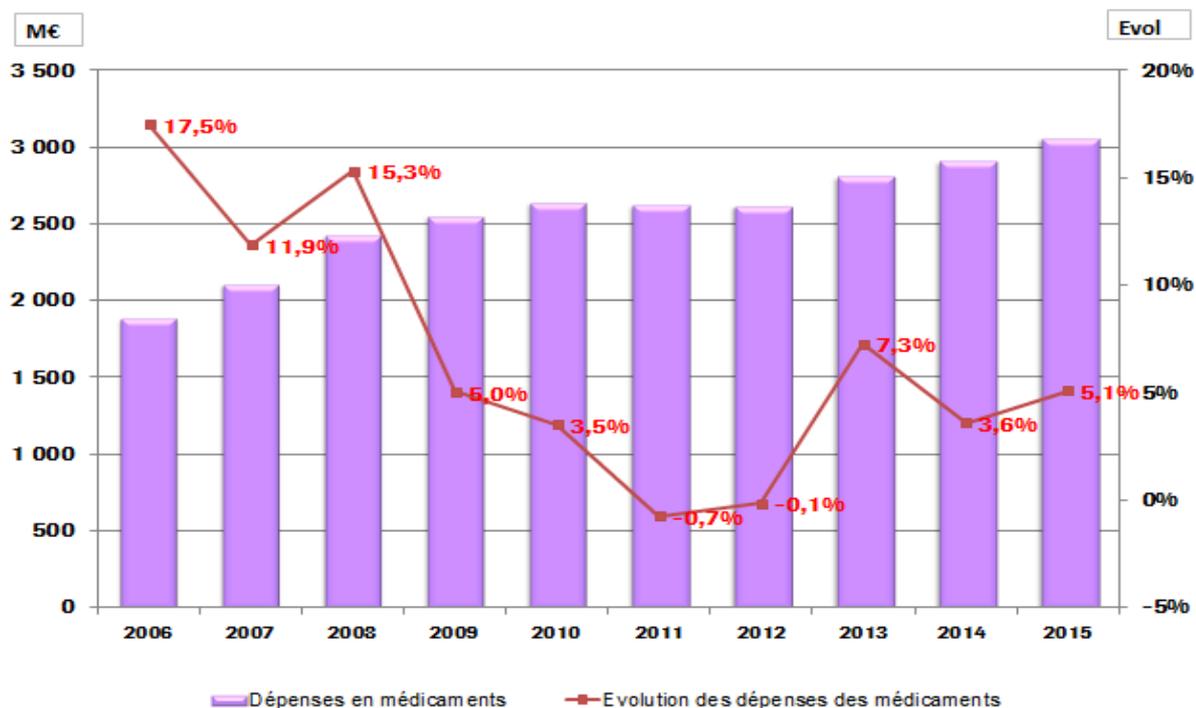


Figure 3 : Evolution des dépenses liées à la liste en sus depuis 2006 (données de l'Agence Technique de l'Information Hospitalière)

En 2017, la liste en sus représente 1,7% des dépenses (cf. Figure 4) et connaît une évolution stable par rapport à 2016.

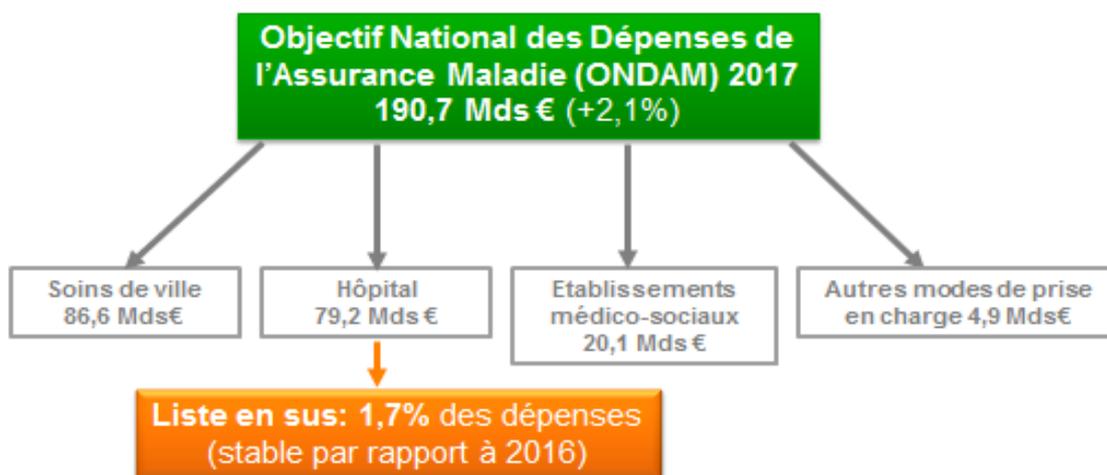


Figure 4 : Part des dépenses autorisées pour la liste en sus dans l'ONDAM pour 2017 [5]

## 2.3. Critères d'éligibilité à l'inscription sur la liste en sus

### 2.3.1. L'évaluation des médicaments par la Haute Autorité de Santé pour l'accès au remboursement [2]

En France, pour qu'un médicament soit pris en charge par l'Assurance Maladie, l'inscription sur la liste des médicaments agréés aux collectivités (pour le secteur hospitalier) ou sur la liste de la sécurité sociale (pour le secteur ville) est obligatoire. Pour ce faire, le laboratoire doit déposer une Note d'Intérêt Thérapeutique (NIT) auprès de la Commission de la Transparence (CT) de la HAS afin qu'elle évalue l'éligibilité du médicament au remboursement. Cette évaluation repose sur deux critères : le Service Médical Rendu (SMR) et l'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR). La figure 5 ci-dessous replace cette étape-clé au sein de l'ensemble des étapes de l'accès au marché d'un médicament.

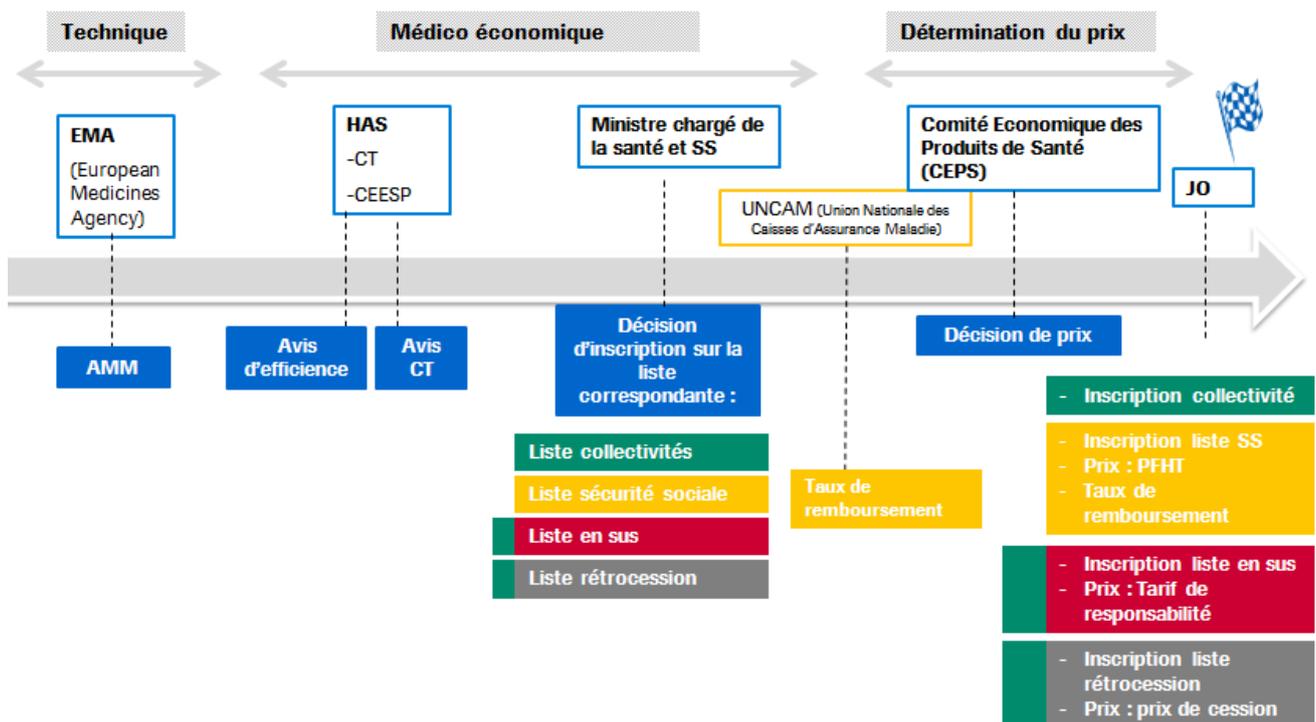


Figure 5 : Les étapes de l'accès au marché d'un médicament [13]

La HAS est une autorité publique indépendante qui a pour but de contribuer à la régulation du système de santé par la qualité et l'efficacité. Elle a pour fonction de donner un avis aux ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale sur la prise en charge des médicaments, et de

contribuer au bon usage du médicament en publiant une information scientifique pertinente et indépendante.

Le SMR est évalué à partir du rapport efficacité/effets indésirables du médicament, de la gravité de la pathologie, de sa place dans la stratégie thérapeutique, du caractère préventif, curatif ou symptomatique du traitement médicamenteux, et de son intérêt pour la santé publique. Il comporte 4 niveaux, allant de important à insuffisant. Plus le niveau de SMR est élevé, plus le niveau de remboursement le sera aussi. Pour définir le niveau d'ASMR, la HAS compare les bénéfices du nouveau médicament par rapport aux comparateurs pertinents au regard des connaissances médicales avérées que sont les médicaments, les produits, les actes et les prestations [14].

Pour les médicaments d'ASMR I, II ou III et dont le chiffre d'affaires estimé est supérieur à 20 millions d'euros, le laboratoire doit déposer en parallèle une analyse médico-économique qui calcule le rapport entre le coût du traitement (le médicament et les soins associés) et son efficacité, exprimée en années de vie gagnées par exemple. Ce dossier est transmis à la Commission d'Evaluation Economique et de Santé Publique (CEESP) de la HAS, composée entre autres d'économistes et de professionnels de santé, qui évalue la qualité de la méthodologie et la validité des résultats [15].

Enfin, le laboratoire doit déposer auprès du Comité Economique des Produits de Santé (CEPS) une note économique qui explique les bénéfices du médicament et le prix de vente qu'il revendique. En moyenne, ce processus dure un peu plus de un an et se conclut par la publication de l'accord de remboursement et du prix du médicament (dans le cas des médicaments inscrits sur la liste en sus, le tarif de responsabilité) au Journal Officiel (JO). Cette publication au JO permet alors l'accès du nouveau médicament aux patients [16].

### **2.3.2. Critères d'inscription sur la liste en sus**

L'inscription sur cette liste se fait par indication, et sur décision du ministre chargé de la santé selon plusieurs critères que nous verrons ci-après. Un décret fixant ces conditions d'inscription et de radiation des produits de la liste en sus a été publié au JO le 25 mars 2016 [17]. Celui-ci a permis de transposer la recommandation du conseil de l'hospitalisation (instance collégiale qui avait pour rôle de conseiller le gouvernement), supprimé en novembre 2015 [18], afin de motiver les inscriptions et radiations sur des critères objectifs, vérifiables et publiés.

L'éligibilité d'un médicament à l'inscription sur la liste en sus est conditionnée au respect de l'ensemble des critères suivants (cf. Tableau I) :

- Il doit être susceptible d'être administré majoritairement au cours d'hospitalisations ;
- Le niveau de SMR doit être majeur ou important (premier niveau);
- Le niveau d'ASMR doit être de niveau I, II ou III (respectivement, majeur, important ou modéré). Il peut être de niveau IV (mineur) si l'indication considérée présente un Intérêt de Santé Publique (ISP) et en l'absence de comparateur pertinent. Il peut être de niveau IV ou V (mineur ou absent) lorsque les comparateurs pertinents sont déjà inscrits sur la liste en sus;
- Un rapport supérieur à 30% entre, d'une part, le coût moyen estimé du traitement dans l'indication thérapeutique considérée par hospitalisation et, d'autre part, les tarifs de la majorité des prestations dans lesquelles la spécialité est susceptible d'être administrée dans l'indication considérée.

**Tableau I : Les critères d'inscription sur la liste en sus, des exigences cumulatives [17]**

Critères d'inscription		Décret mars 2016
<b>Lieu d'administration</b>	Majoritairement à l'hôpital	✓
<b>SMR</b>	SMR important	✓
	SMR modéré/faible/insuffisant	✗
<b>ASMR</b>	ASMR I	✓
	ASMR II	✓
	ASMR III	✓
	ASMR IV ou V + comparateur inscrit sur la liste en sus	✓
	ASMR IV ou V + comparateur dans le GHS	✗
	ASMR IV sans comparateur, avec ISP	✓
<b>Coût moyen du produit par hospitalisation</b>	> 30% du tarif du GHS	✓

### 2.3.3. Critères de radiation de la liste en sus <sup>[17]</sup>

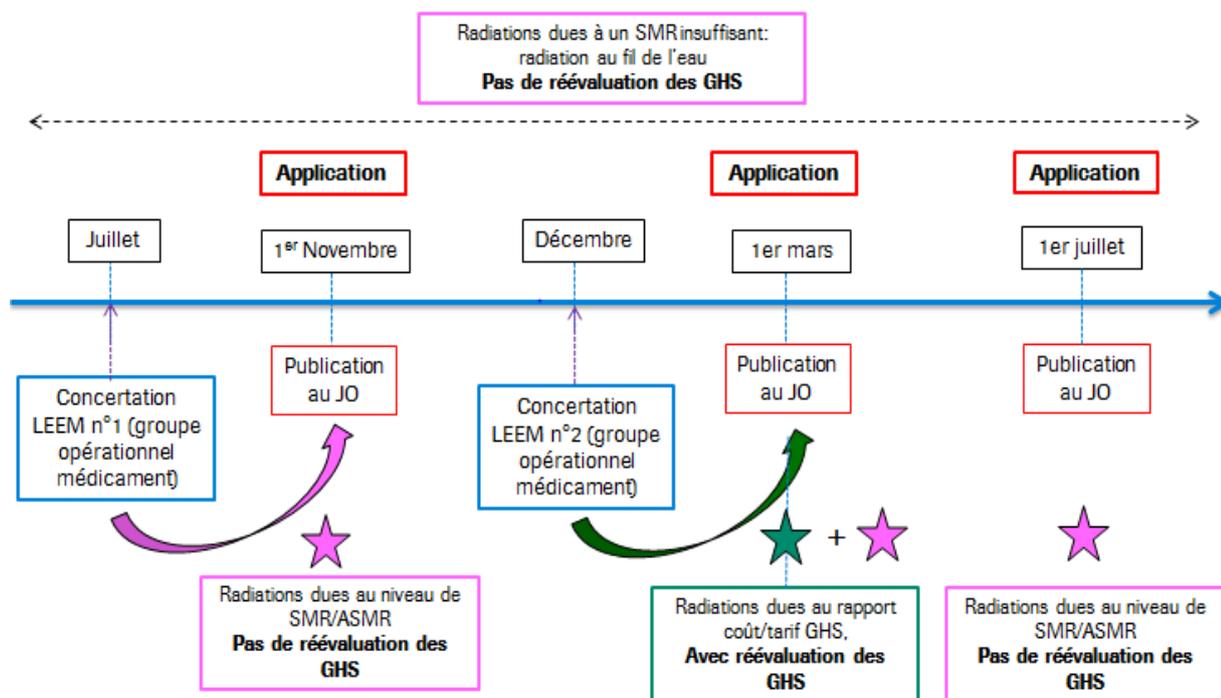
La radiation de la liste en sus s'effectue également par indication, à l'initiative des ministres chargés de la sécurité sociale et de la santé. Les différents acteurs concertés avant la décision définitive de radiation d'une spécialité sont : d'une part, les laboratoires pharmaceutiques, représentés par Les Entreprises du Médicament (le LEEM), d'autre part les fédérations hospitalières, ainsi que la Direction Générale de la Santé (DGS), la Direction de la Sécurité Sociale (DSS), la Direction Générale de l'Offre de Soins (DGOS), et l'Agence Technique de l'Information Hospitalière (ATIH).

Un médicament est éligible à la radiation de la liste en sus s'il remplit l'un des critères suivants:

- Arrêt de commercialisation ;
- La spécialité n'est pas administrée majoritairement au cours d'hospitalisation;
- Le niveau de SMR est modéré, faible ou insuffisant;
- Le niveau d'ASMR est de IV ou V et aucun des comparateurs cliniquement pertinents du médicament, définis lors de l'avis de la CT, n'est inscrit sur la liste en sus ;
- Le niveau d'ASMR est de IV, le médicament ne possède aucun comparateur cliniquement pertinent et aucun ISP n'a été identifié dans l'avis de la CT ;
- La fréquence de prescription est supérieure à 80% des séjours pour chaque GHM considéré (ou prestations d'hospitalisation représentant en cumul 80% des séjours concernés par la prescription de la spécialité dans l'indication concernée);
- Le rapport entre le coût moyen estimé du traitement dans l'indication thérapeutique considérée par hospitalisation, et les tarifs de la majorité des prestations dans lesquelles la spécialité est susceptible d'être administrée, est inférieur à 30%;
- La ou les indications de la spécialité pharmaceutique entraînent des dépenses injustifiées pour l'Assurance Maladie.

Par ailleurs, la HAS peut effectuer en plus et de façon régulière, sur demande du ministre de la santé, des réévaluations du SMR et de l'ASMR d'une classe entière de médicament ou de médicaments particuliers de la liste en sus dès lors qu'ils bénéficieraient de nouvelles données.

Ainsi, chaque année, les médicaments qui ne remplissent plus les critères d'inscription peuvent être radiés de la liste. Trois dates de radiations sont possibles : au 1<sup>er</sup> mars, 1<sup>er</sup> juillet et 1<sup>er</sup> novembre (cf. Figure 6).



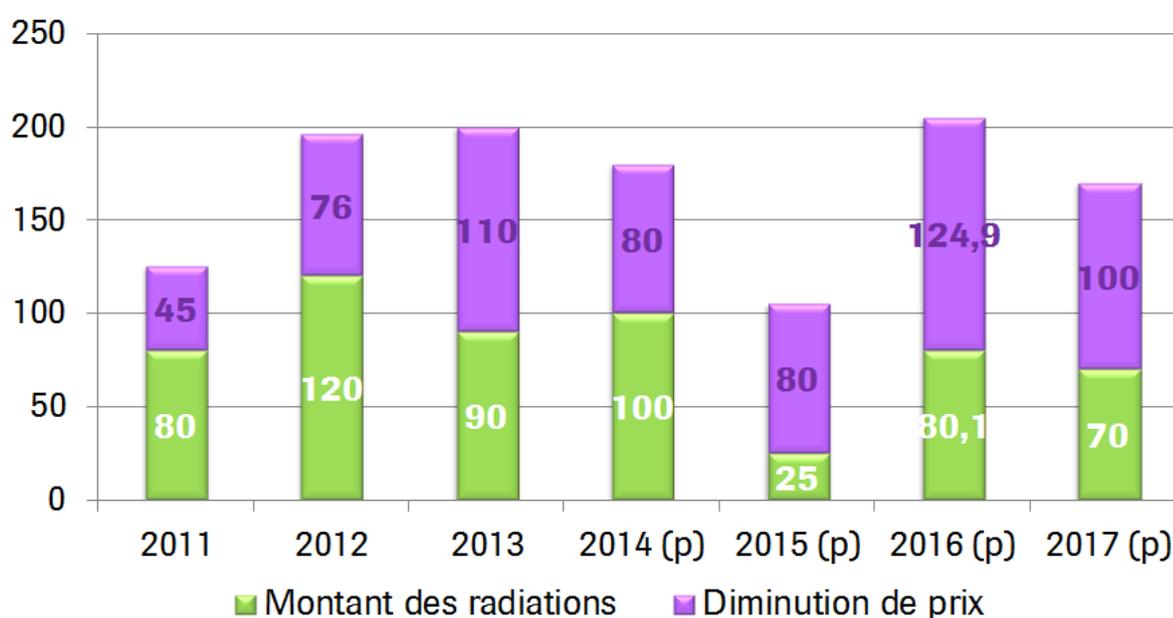
**Figure 6 : Nouveau calendrier des radiations suite à l'instruction 16 décembre 2016 [19]**

La gestion de la liste en sus, par ces différents mécanismes, relève donc d'un processus dynamique.

## 2.4. Dynamique de la liste en sus

Le coût global des médicaments inscrits sur la liste en sus augmente à un rythme beaucoup plus rapide que l'ensemble des dépenses hospitalières, ayant pour effet de limiter les possibilités de revalorisation des tarifs hospitaliers au sein de l'ONDAM hospitalier. Inscrite dans la LFSS depuis 2009, la nécessité de maîtriser ces dépenses de la liste en sus a conduit à l'élaboration d'un plan d'action, comprenant notamment le passage au crible de la liste en sus, afin d'intégrer certains médicaments dans les tarifs des GHS [20]. La circulaire du 16 juin 2009 [21] a précisé les modalités de ce plan d'action, qui vise à la maîtrise des dépenses de la liste en sus par l'amélioration de la qualité des pratiques et la recherche de l'efficacité des soins fondée sur des référentiels médicaux. L'accord-cadre conclu entre le CEPS et le LEEM en 2008 avait également déjà intégré les médicaments de la liste en sus dans la régulation nationale.

C'est ainsi que depuis 2009, les autorités entreprennent une gestion rigoureuse de la liste en sus, se caractérisant à la fois par des mesures de radiations et de baisses de prix, illustrées par la figure 7 et le tableau II ci-dessous.



**Figure 7 : Motifs et montants des économies (en M€) réalisées ou prévues (p) entre 2011 et 2017 sur la liste en sus [22] [4] [5]**

**Tableau II : Liste des produits radiés de la liste en sus depuis 2010 ainsi que leur motif de radiation [23,24]**

Année de radiation	Médicament	Classe thérapeutique	Motif de radiation
<b>2010</b>	Eloxatine® Paclitaxel® Epirubicine® Taxol® Navelbine®	Oncologie Oncologie Oncologie Oncologie Oncologie	Coût faible/GHS Coût faible/GHS Coût faible/GHS Coût faible/GHS Coût faible/GHS
<b>2011</b>	Irinotecan® Campto® Gemzar® Gemcitabine® Thymoglobuline®	Oncologie Oncologie Oncologie Oncologie Immunosuppresseur	Coût faible/GHS Coût faible/GHS Coût faible/GHS Coût faible/GHS Coût faible/GHS
<b>2012</b>	Taxotère® Docétaxel® Alfalastin® Fasturtec® Javlor®	Oncologie Oncologie Antihémorragique Autre Oncologie	Coût faible/GHS Coût faible/GHS Coût faible/GHS Coût faible/GHS Coût faible/GHS
<b>2013</b>	Hycamtin® Revlimid® Zavedos® Zavesca® Mabcampath®	Oncologie Oncologie Oncologie Autres Oncologie	Coût faible/GHS Usage ambulatoire Usage ambulatoire Usage ambulatoire AMM abrogée
<b>2014</b>	<b>ASE (152 spécialités)</b>	<b>Antianémiques</b>	<b>Coût faible/GHS</b>
<b>2015</b>	Beromun® Daunoxome® Ethylol® Caelyx® (partielle) Metastron® Muphoran® Photofrin® Proleukin® Quadramet® Tomudex®	Oncologie Oncologie Autres Oncologie Oncologie Oncologie Oncologie Oncologie Oncologie Oncologie	ASMR IV et comparateur non inscrit sur la liste en sus ASMR V et comparateur non inscrit sur la liste en sus SMR insuffisant ASMR V et comparateur non inscrit sur la liste en sus SMR faible et ASMR V non inscrit sur la liste en sus ASMR V et comparateur non inscrit sur la liste en sus SMR faible et ASMR V non inscrit sur la liste en sus SMR faible et ASMR V non inscrit sur la liste en sus SMR faible et ASMR V non inscrit sur la liste en sus ASMR V et comparateur non inscrit sur la liste en sus
<b>2016</b>	Javlor® Zavedos® et génériques Herceptin® (partielle) Caelyx® (partielle) Velcade® (partielle) Avastin® (partielle)  Flolan® Veletri® et génériques Inductos® Remodulin®	Oncologie Oncologie Oncologie Oncologie Oncologie Oncologie  HTAP HTAP Muscle/squelette Anti-agrégant	SMR modéré Coût faible/GHS SMR insuffisant SMR insuffisant SMR insuffisant SMR faible/insuffisant/ASMR V et comparateur non inscrit Coût faible/GHS Coût faible/GHS SMR faible SMR modéré

### 3. Financement et prix des Agents Stimulant l'Erythropoïèse à l'hôpital

#### 3.1 Mode de financement jusqu'en février 2014

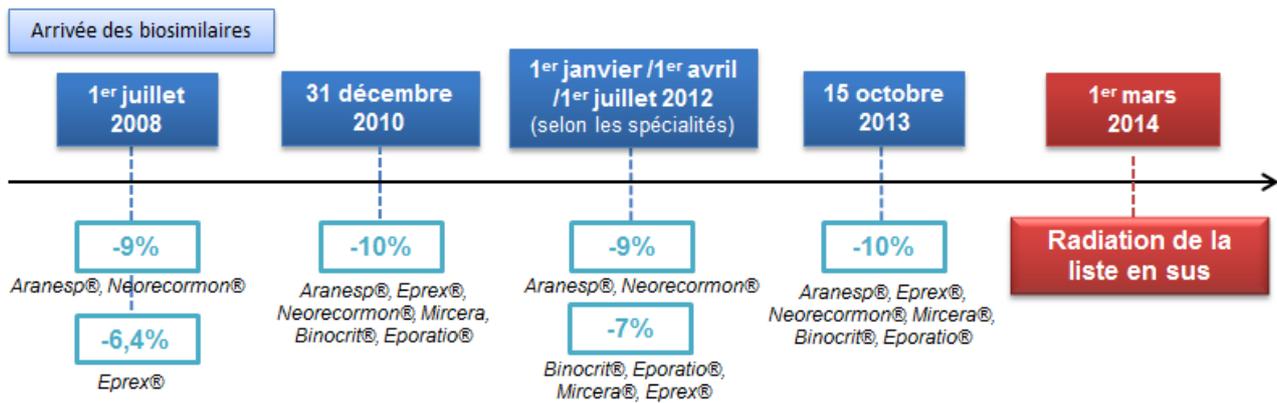
Jusqu'en février 2014, les ASE appartenait à la liste des produits qui, dans le cadre de la T2A, sont pris en charge par l'Assurance Maladie en sus des séances et séjours tarifés en GHS.

À l'hôpital, les prix des médicaments sont en théorie libres depuis 1987. Néanmoins, un encadrement réglementaire et législatif décliné par une lettre d'orientation ministérielle régit la fixation des prix des médicaments innovants et coûteux, ainsi que de ceux délivrés à l'hôpital à destination des patients non hospitalisés [3].

Pour rappel, le prix est issu d'un accord entre les autorités de santé (le CEPS) et l'industriel, puis publié au JO. Le CEPS, composé de représentants des Ministères et des organismes de financement, comme l'Assurance Maladie, apporte une contribution générale à l'élaboration de la politique économique du médicament. Il a pour mission d'obtenir le prix et les conditions économiques les plus avantageuses pour l'Assurance Maladie en tenant compte du marché global, des contraintes de l'ONDAM, des besoins de santé publique et de la nécessité d'un traitement égal des entreprises.

La fixation du prix tient compte d'un ensemble de critères : l'ASMR apportée par le médicament, l'avis de la CEESP le cas échéant, des prix des médicaments à même visée thérapeutique déjà sur le marché, du nombre de patients concernés, des volumes de vente prévus ou constatés, ainsi que des conditions prévisibles et réelles d'utilisation du médicament. Plusieurs mécanismes de régulation conduisent à une révision régulière et continue à la baisse du prix initial fixé [16].

Depuis leur première fixation de tarif de responsabilité, entre 2005 et 2006 selon les spécialités, jusqu'à leur radiation de la liste en sus, les ASE ont fait l'objet de nombreuses baisses de prix successives (cf. Figure 8).



**Figure 8 : Historique des baisses du tarif de responsabilité des ASE jusqu'à la radiation de la liste en sus [25]**

Au fil du temps, le caractère innovant des ASE s'est estompé, les premiers biosimilaires ont été autorisés (la première AMM a été octroyée pour Binocrit® en août 2007, JO de prix en juillet 2008), et la proportion des baisses successives de prix était telle que leur coût moyen dans la prise en charge des patients ne représentait plus qu'une fraction limitée du tarif du GHS concerné (7% du coût des tarifs d'hémodialyse, soit inférieur aux 30% généralement requis) [20].

### 3.2 Mode de financement à partir du 1<sup>er</sup> mars 2014

Ainsi, fin 2013, les ASE ne remplissaient plus les conditions nécessaires à un médicament pour faire partie de la liste en sus. Au 1<sup>er</sup> mars 2014, la DGOS a publié au JO la radiation de la liste des produits facturés en sus des tarifs d'hospitalisation de toutes les spécialités d'ASE (152 au total) [26]. En contrepartie, leur intégration au forfait dialyse fut accompagnée d'une augmentation du prix de la séance de 26 euros [27]. Le principal GHM impacté est le libellé « hémodialyse en séance », qui totalise à lui seul 99% du montant des ASE achetés pour des séances en dialyse [20].

Il est à noter que l'intégration d'un médicament de la liste en sus dans le tarif d'un GHM se fait le plus souvent au coût moyen du médicament calculé à partir des données de coût du médicament sur l'ensemble des séjours de ce GHM. Cela suppose donc une certaine homogénéité de sa prescription lors des séjours des patients classés dans ce GHM, afin de ne pas désavantager les

établissements qui administreraient ce médicament peu fréquemment pour les séjours dans le GHM considéré [20].

Sur le plan économique, les deux classes de la classification Anatomique, Thérapeutique et Chimique (ATC) concernées par la radiation, « DARBEPOETINE ALFA » et « ERYTHROPOIETINE », représentaient respectivement 36 et 18 millions d'euros en 2013. A fin août 2014, la radiation de ces deux classes ATC contribuait alors pour -8,1% à l'évolution globale des médicaments en sus des GHS [28].

### **3.3 Problématiques soulevées par le changement de mode de financement**

Une étude relative à la faisabilité et à la pertinence de l'intégration du montant des ASE dans les tarifs de dialyse avait été menée par l'Inspection Générale des Affaires Sociales (IGAS) en 2010, sur la base des données transmises par l'ATIH. Cette étude a montré que ce changement de mode de financement était techniquement réalisable et que le contexte était plutôt favorable, bien que certaines incertitudes subsistaient concernant les risques d'impact sur la qualité de la prise en charge des patients.

En effet, la Fédération Nationale d'Aide aux Insuffisants Rénaux (FNAIR), les représentants des établissements, les sociétés savantes, les néphrologues libéraux et les associations de patients ont également alerté les autorités sur les risques liés à la sortie de la liste en sus des ASE : une probable restriction de l'accès au traitement pour des raisons financières (via une sous-prescription, notamment pour les malades les plus lourds) et le risque d'une diminution de la qualité de la prise en charge des patients dialysés [20].

Conjointement à l'annonce de ce changement de mode de financement, la mise en place de plusieurs mesures ont alors été prévues [29]:

- Le suivi de l'utilisation des ASE par un « comité de suivi des EPO », composé de chaque partie prenante se réunissant de façon trimestrielle afin d'analyser les données quantitatives et qualitatives et de partager des informations sur les modalités de prise en charge des patients ;
- La garantie du bon usage ;

- Des actions de communication (circulaire aux ARS) ;
- La prévention du risque de contournement de l'utilisation en ville par une analyse attentive de l'évolution de la consommation, des contrôles de l'Assurance Maladie ;
- L'IGAS a par ailleurs été chargée de s'assurer de l'absence d'impact négatif sur la qualité des prises en charge ;
- L'article 43 de la LFSS 2014 a prévu une amélioration du parcours de soins et de la prise en charge des personnes atteintes d'IRC, incluant un travail sur l'anémie avec un suivi du taux d'Hémoglobine (Hb) à court, moyen et long terme.

Il apparaît ainsi comme une évidence qu'une évaluation des pratiques concernant l'utilisation des ASE chez les patients dialysés depuis leur sortie de la liste en sus est nécessaire afin de vérifier l'ensemble de ces points.

# Partie II : Evaluation de l'impact du changement de mode de financement des Agents Stimulant l'Erythropoïèse sur leur utilisation en dialyse

## 1. Introduction

### 1.1 Insuffisance rénale chronique et anémie : définition, épidémiologie

L'insuffisance rénale chronique (IRC) est une maladie grave et fréquente : 3 millions de personnes en sont atteintes en France, et sa fréquence augmente avec l'âge [30]. Elle touche aujourd'hui un adulte sur 10, et près d'un tiers des personnes âgées de plus de 70 ans [31]. Dans près de la moitié des cas, elle est provoquée par un diabète ou une hypertension artérielle [32].

L'IRC est définie, indépendamment de sa cause, par la présence pendant plus de 3 mois de marqueurs d'atteinte rénale ou d'une baisse du Débit de Filtration Glomérulaire (DFG), reflet de la capacité de filtration des reins, au-dessous de 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. La prévalence des adultes présentant un ratio albumine sur créatinine urinaire supérieur à 3 mg/mmol ou un DFG estimé inférieur à 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> est de 10% [32]. Le tableau III illustre les différents stades qui caractérisent l'évolution de cette maladie.

**Tableau III : Classification des stades d'évolution de la maladie rénale chronique [32]**

Stade	DFG (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Définition
1	≥ 90	Maladie rénale chronique* avec DFG normal ou augmenté
2	entre 60 et 89	Maladie rénale chronique* avec DFG légèrement diminué
3	Stade 3A : entre 45 et 59	Insuffisance rénale chronique modérée
	Stade 3B : entre 30 et 44	
4	entre 15 et 29	Insuffisance rénale chronique sévère
5	< 15	Insuffisance rénale chronique terminale

*avec marqueurs d'atteinte rénale : albuminurie, hématurie, leucocyturie, ou anomalies morphologiques ou histologiques, ou marqueurs de dysfonction tubulaire, persistant plus de 3 mois (deux ou trois examens consécutifs).*

L'IRC reste longtemps silencieuse: au début, la maladie ne se manifeste par aucun symptôme [33], le diagnostic est biologique (détection par prise de sang et analyse d'urine) [32]. Les anomalies n'apparaissent que lorsque près de 50% du parenchyme sont détruits [34]. En l'absence de prise en

charge adaptée, l'IRC peut engendrer de nombreuses complications telles qu'une fragilisation des os, une hypertension artérielle, une hyperkaliémie, une acidose métabolique... L'IRC est également responsable d'une réduction des fonctions endocrines, avec un déficit de production d'érythropoïétine, à l'origine d'une anémie dont l'importance augmente avec la sévérité de l'insuffisance rénale. Un quart des patients atteints d'une IRC débutante, et les trois quart de ceux qui commencent une dialyse, ont une anémie [35]. L'anémie est définie par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) par un taux d'hémoglobine < 13 g/dL chez l'homme, < 12 g/dL chez la femme. Elle est associée à une augmentation du risque de mortalité, de morbidité, d'hospitalisation et elle altère la qualité de vie des patients.

L'IRC peut aussi s'aggraver de façon progressive, jusqu'au moment où les reins ne fonctionnent plus suffisamment. On parle alors d'Insuffisance Rénale Chronique Terminale (IRCT). Il faut alors suppléer leur défaillance soit grâce à une greffe rénale, soit par le recours à des séances de dialyse répétées à vie [36]. Le risque d'évolution vers le stade terminal est faible dans l'absolu, la prévalence de l'IRCT étant de l'ordre de 1 pour 1000. L'IRCT résulte dans 50% des cas de complications de maladies chroniques comme le diabète ou l'hypertension [32]. L'espérance de vie moyenne pour un patient de 30 ans dialysé est de 17 ans, contre 31 ans pour un patient du même âge qui reçoit une greffe.

La greffe nécessite de prendre un traitement anti-rejet à vie. Plus contraignante, la dialyse est réalisée à raison de 3 séances de 4 heures par semaine (hémodialyse) ou de plusieurs séances quotidiennes tous les jours (dialyse péritonéale) [15]. La dialyse est une technique médicale permettant de filtrer le sang de ses déchets normalement éliminés par le rein avant de le réinjecter dans la circulation et de contrôler les volumes liquidiens du corps.

L'IRCT représente un enjeu de santé publique particulièrement lourd, tant par ses répercussions sur la qualité de vie des patients que par son poids économique important [37]. En effet, son incidence sur les dépenses de l'Assurance Maladie est conséquente : le coût global de prise en charge de cette pathologie a été estimé à plus de 4 milliards d'euros pour 61 000 patients traités en 2007 et une augmentation régulière du nombre de patients pris en charge est constatée [38]. En 2016, le coût moyen annuel de la dialyse par patient était de 62 610 euros, les principaux postes de dépenses étant représentés par les tarifs de séance et les transports pour les patients dialysés en unité [39].

Une des pistes identifiées pour alléger ses coûts humains et financiers consiste en l'amélioration du dépistage de l'IRC. Si le diagnostic est posé au stade précoce de la maladie, on peut ralentir sa progression grâce à une stratégie de néphroprotection [40] consistant en une prise en charge thérapeutique, mais aussi grâce à des moyens non médicamenteux (alimentation, activité physique, arrêt du tabac...) [32].

Le Réseau Epidémiologie et Information en Néphrologie (REIN), système national de surveillance, assure depuis 2001 le suivi épidémiologique de l'IRCT et de sa prise en charge. Il a été conçu pour contribuer à l'élaboration et à l'évaluation de stratégies sanitaires qui visent à améliorer la prise en charge de l'insuffisance rénale dans ses différentes dimensions : pratiques cliniques et organisation des soins. Il est composé d'un réseau de néphrologues, d'épidémiologistes et de représentants des patients et des tutelles, coordonné à l'échelon national et régional [41].

Les données du registre du REIN [30], publiées chaque année sur le site de l'Agence de Biomédecine (ABM), montrent que l'incidence du nombre de nouveaux patients atteints d'IRCT et débutant un traitement de suppléance augmente en France depuis 2014. En effet, alors qu'une tendance à la stabilisation était observée sur la période 2009-2011, l'incidence globale de l'IRC au stade terminal traitée est à nouveau en hausse, notamment sur la période 2012-2014, de 2,3% par an. Cela contraste avec la tendance à la baisse dans plusieurs pays européens ainsi qu'aux Etats-Unis depuis le milieu des années 2000. Cette augmentation concerne toutes les tranches d'âge au-dessus de 45 ans, mais elle est plus importante chez les hommes et porte essentiellement sur l'IRCT associée au diabète de type 2.

Selon les données de prévalence, en 2014, 79 358 personnes recevaient un traitement de suppléance (54% en dialyse et 46% porteuses d'un greffon rénal fonctionnel), et leur nombre augmente de 5% par an. La prévalence brute globale de l'IRCT traitée était de 1,194 par million d'habitants, notamment 1,6 fois plus élevée chez les hommes que chez les femmes, avec des variations régionales importantes. La technique de dialyse dominante est l'hémodialyse (93,5%), plus de la moitié des patients étant traitée en centre lourd. Le taux de mortalité des patients dialysés en 2014 était de 9,6%, la première cause de décès étant cardiovasculaire, la deuxième infectieuse (due à l'immunodépression de ces patients) [30].

Par ailleurs, l'accès à la liste nationale d'attente d'une greffe est limité, notamment pour les patients âgés et les diabétiques, de plus souvent tardif pour ceux qui y accèdent. Après 5 ans de dialyse, les patients ont 30% de chance de figurer sur cette liste [30].

## 1.2 Les Agents Stimulant l'Erythropoïétine dans la prise en charge de l'anémie

Introduite dans le traitement de l'anémie symptomatique liée à l'IRC dans les années 1990, l'érythropoïétine recombinante humaine permet de réduire la morbidité, notamment cardiovasculaire, et la mortalité des patients insuffisants rénaux. Les premières érythropoïétines autorisées en France, l'époïétine alpha et bêta, ont constitué une véritable innovation pour les patients : d'une part, pour leur caractéristique de médicament biologique (ce sont des protéines humaines produites par génie génétique à partir de cellules de mammifères notamment), d'autre part car il s'agit d'un traitement à visée curative.

Certains ASE sont également indiqués dans le traitement de l'anémie symptomatique chez des patients adultes atteints de pathologies malignes non myéloïdes et recevant une chimiothérapie.

La dose administrée doit être adaptée individuellement de manière à maintenir le taux d'hémoglobine dans les valeurs cibles de 10 à 12 g/dL chez l'adulte. Pour rappel, les valeurs normales d'hémoglobine chez l'adulte sont les suivantes : 11,5-15 g/dL chez la femme adulte, 13-17 g/dL chez l'homme adulte [42]. Le taux d'hémoglobine est un paramètre qui reflète la qualité de vie.

Le rapport efficacité / effets indésirables des ASE est qualifié d'important. En effet, lors de leur dernière réévaluation, la HAS leur a octroyé un niveau de Service Médical Rendu (SMR) important dans l'indication du traitement de l'anémie liée à l'IRC [43].

Les bénéfices attendus de la prescription d'un ASE sont:

- une amélioration de la prévalence de l'hypertrophie ventriculaire gauche obtenue dès qu'une cible supérieure à 10 g/dL est atteinte,
- une amélioration de la qualité de vie,
- une diminution des transfusions et de l'hyper-immunisation HLA, sans bénéfice net en termes de transplantation rénale.

### 1.2.1 Place dans la stratégie thérapeutique

L'objectif du traitement par ASE est d'améliorer la survie, la qualité de vie des patients et de ralentir les complications, notamment cardiaques.

Les ASE entrent dans le cadre d'un traitement à visée curative, en première intention dans le cadre de l'anémie secondaire à une IRC chez l'adulte et l'enfant.

Chez un patient atteint d'IRC, un ASE peut être prescrit devant une anémie, sous trois conditions :

- le taux d'hémoglobine est  $\leq 10$  g/dL deux fois à 15 jours d'intervalle (la prescription n'est pas indiquée au-dessus de 12 g/dL) ;
- cette anémie est responsable de symptômes gênants (asthénie, dyspnée, angor);
- elle est exclusivement secondaire à l'IRC (liée à un déficit de production d'érythropoïétine).

Les traitements complémentaires sont une supplémentation en fer, en vitamines (C, B12, acide folique) et en L-Carnitine.

Il existe des alternatives médicamenteuses et non médicamenteuses telles que les transfusions [43]. Selon les recommandations des sociétés savantes [44,45], les transfusions doivent être évitées autant que possible, à cause du risque d'allo-immunisation qu'elles entraînent chez les patients insuffisants rénaux chroniques et chez les patients en attente de transplantation [46].

### **1.2.2 Recommandations de bon usage des ASE chez les patients en IRC [47]**

Afin de sécuriser la prise en charge de l'anémie chez les patients traités par ASE, leur prescription est encadrée par plusieurs réglementations et documents à destination des professionnels de santé, notamment une fiche de bon usage dont les différents points seront développés un peu plus loin.

Les ASE font l'objet d'une Fiche d'Information Thérapeutique (FIT) du fait de leur statut de médicaments d'exception. Ce statut, décrit par l'article R. 163-2 du code de la sécurité sociale, est attribué aux médicaments lorsqu'ils sont particulièrement coûteux et d'indications précises. Cela implique que la prescription doit être effectuée avec une ordonnance de médicament d'exception sur laquelle le prescripteur s'engage à respecter les seules indications mentionnées dans la FIT, qui peuvent être plus restrictives que celles de l'AMM.

Par ailleurs, le Plan de Gestion des Risques (PGR), obligatoire pour tout médicament contenant une nouvelle substance active depuis 2005, permet de mieux caractériser, prévenir les risques associés aux ASE et de surveiller les conditions réelles d'utilisation [56].

Avant toute prescription d'ASE, les autres causes d'anémie possibles doivent être recherchées et éliminées :

- saignement gastro-intestinal, gynécologique ou lié à un incident ou accident du circuit extracorporel lors des séances de dialyse ;
- carence en fer ou en vitamines ;
- hyperparathyroïdie secondaire floride ;
- hémolyse ;
- anomalie de l'hémoglobine.

Par ailleurs, les réserves en fer doivent être évaluées systématiquement avant et pendant le traitement par ASE, car celui-ci est inefficace en cas de carence martiale (caractérisée notamment par une ferritine < 100 ng/mL) non corrigée. Il est donc recommandé d'effectuer un dosage de la ferritine, ainsi que du fer sérique et de la transferrine, car la ferritine peut être faussement normale ou élevée chez l'insuffisant rénal. Si la carence martiale est avérée, une supplémentation en fer (de préférence par voie orale) doit être mise en place en respectant l'AMM. Le fer par voie intraveineuse ne doit être utilisé qu'en cas d'inefficacité des préparations de fer oral, ou d'intolérance. La cible thérapeutique est une ferritine comprise entre 100 et 200 ng/mL, afin d'éviter une surcharge martiale iatrogène.

Les ASE peuvent être administrés par voie sous-cutanée (SC) ou intraveineuse (IV). La voie SC est à privilégier chez les patients non hémodialysés (en pré-dialyse ou en dialyse péritonéale), afin de préserver le capital veineux périphérique.

Le taux cible d'hémoglobine est compris entre 10 et 12 g/dL. Il faut éviter d'augmenter l'hémoglobinémie au-dessus de 12 g/dL. En effet, une hémoglobinémie > 13 g/dL sous ASE est associée à des risques accrus d'infarctus du myocarde, d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque, d'accident vasculaire cérébral et de thrombose de la fistule artério-veineuse d'hémodialyse, sans apporter de bénéfice symptomatique supplémentaire.

Il peut toutefois y avoir deux exceptions : chez un patient dialysé atteint d'hypoxémie secondaire à une maladie pulmonaire, le taux cible d'hémoglobine peut être supérieur à 12 g/dL ; chez un patient drépanocytaire homozygote, le taux cible ne doit pas dépasser 8 g/dL.

Le traitement par ASE est divisé en deux phases successives : une phase correctrice puis une phase d'entretien.

- En phase correctrice, il faut augmenter l'hémoglobine de 1 à 2 g/dL par mois jusqu'à atteindre 10 à 12 g/dL. Il faut éviter d'augmenter le taux d'hémoglobine de plus de 2 g/dL sur une période de 4 semaines.
- En phase d'entretien, le taux d'hémoglobine doit être mesuré toutes les semaines au début, puis tous les mois.

En raison des variations intra-individuelles, on peut observer ponctuellement une concentration d'hémoglobine passant au-dessous ou au-dessus du taux recherché. Cette variabilité doit être contrôlée en ajustant la posologie de façon à éviter le maintien d'un taux d'hémoglobine supérieur à 12 g/dL.

Une résistance à l'érythropoïétine peut être observée lorsque le taux cible d'hémoglobine n'est pas atteint malgré une dose > 300 UI/kg par semaine d'époétine ou > 1,5 µg/kg par semaine de darbépoétine, ou si de telles doses sont nécessaires de façon continue pour maintenir le taux cible. Dans ce cas, après vérification de l'observance thérapeutique et de la réalité de l'administration, une recherche des causes de réponse incomplète aux ASE doit être envisagée : une maladie infectieuse ou inflammatoire, une carence en fer, en folates, en vitamine B12 ou plus rarement en vitamine B6, une hyperparathyroïdie, une intoxication aluminique.

### 1.2.3 Evolution des recommandations

Après une phase d'encadrement initial, la prise en charge des patients insuffisants rénaux chroniques par ASE s'est rapidement développée, particulièrement parmi les patients dialysés. La prescription d'ASE est aujourd'hui très présente dans le traitement de l'IRC, avec environ 80% des patients dialysés sous ASE en 2014 [20].

Les conditions d'utilisation de ce médicament ont toutefois évolué depuis les années 1990 : en-dehors d'une diversification des molécules (époétine delta, darbépoïétine alpha ou méthoxy polyéthylène glycol-époétine bêta) et de l'arrivée des biosimilaires en 2008, leur utilisation thérapeutique a progressivement évolué, notamment au vu de travaux scientifiques successifs

mettant en garde contre la recherche d'une normalisation complète de l'hémoglobine par administration d'ASE pour les patients en IRC souffrant d'anémie.

Alors que les recommandations initiales conduisaient en effet à rechercher un taux d'hémoglobine proche de la norme, les publications ont démontré les risques cardio-vasculaires induits par la fixation d'une cible trop élevée supérieure à 12 g/dL. Sur cette base, les recommandations internationales et nationales se sont alors ajustées [20].

### **1.3 Prise en charge des patients dialysés traités par ASE au Centre Hospitalier Universitaire de Reims**

#### **1.3.1 L'unité de dialyse au CHU de Reims**

Le CHU de Reims, d'une capacité d'accueil de 2 365 lits et places MCO [48], est constitué de 15 pôles d'activité et près de 60 services. Parmi eux, le service de néphrologie fait partie du pôle Digestif/ Urologie/ Néphrologie/ Endocrinologie. En 2015, l'activité en hospitalisation pour les activités de MCO s'élevait à 99 600 séjours et le nombre global de séances de dialyses était d'environ 22 000.

Avec 36 lits et places (dont 6 lits de surveillance continue), le service de néphrologie comprend à la fois une activité d'hospitalisation traditionnelle (26 lits), une activité d'hospitalisation de jour (4 places) et un secteur de consultations externes. Il dispose également d'une unité d'hémodialyse pour adultes, composée de 34 postes et de deux postes d'entraînement. Le service assure une prise en charge de l'ensemble des maladies rénales aiguës et chroniques, ainsi que l'hypertension artérielle [49].

L'unité de dialyse du CHU de Reims constitue un centre lourd et un centre dit « de repli », c'est-à-dire qu'il a la nécessité d'admettre des patients précédemment traités hors centre en urgence pour des raisons médicales, sociologiques ou psychologiques sérieuses.

### 1.3.2 Dispensation pharmaceutique des ASE

Les médicaments inscrits sur la liste en sus sont prescrits sur un support spécifique élaboré par le pharmacien et validé avec les prescripteurs. Sur ce support figurent les indications de l'AMM et les indications faisant l'objet d'une RTU le cas échéant, associées aux posologies correspondantes. Le prescripteur doit alors remplir la prescription avec le nom complet du patient, son poids, cocher l'indication et la posologie concernée, et préciser s'il s'agit d'une initiation ou d'une continuité de traitement. Cela permet d'une part une validation pharmaceutique à priori, c'est-à-dire en amont de la dispensation du médicament, laissant la possibilité au pharmacien de veiller au respect du bon usage et de communiquer avec le prescripteur si besoin. D'autre part, ce support de prescription permet au préparateur d'effectuer la traçabilité informatique de la dispensation et d'étiqueter de façon nominative le conditionnement primaire du médicament dispensé.

Les ASE, puisqu'ils étaient initialement inscrits sur la liste en sus, étaient donc soumis à ce circuit particulier de dispensation lorsqu'il s'agissait d'une prescription pour un patient hospitalisé quel que soit le service, même en-dehors de la dialyse. En effet, les injections d'ASE chez les patients hémodialysés s'effectuent pendant la séance de dialyse et sont prévus d'une semaine sur l'autre en amont. L'ensemble des prescriptions d'ASE des patients prévus en dialyse est transmis informatiquement par le néphrologue à l'interne de pharmacie responsable de la validation pharmaceutique des ASE, chaque vendredi, pour l'ensemble de la semaine. L'interne valide alors chaque dose pour chaque patient, grâce au fichier de traçabilité dans lequel sont enregistrées toutes les dispensations, en fonction :

- De la posologie de la précédente injection ;
- Du taux d'hémoglobine mesuré la semaine précédente ;
- Du taux d'hémoglobine mesuré cette semaine ;
- De l'évolution de ce taux.

### **1.3.3 Gestion économique des ASE**

Les achats des ASE sont effectués selon la procédure d'appel d'offre. Pour rappel, la politique d'achat des produits de santé est définie par le Directeur d'établissement à partir d'une stratégie de référencement de la Commission Médicale d'Etablissement (CME).

Les procédures d'achat à l'hôpital sont soumises aux règles européennes relatives aux marchés publics (selon la directive 2004/18/CE du 31 mars 2004). Celles-ci visent à faire en sorte que tous les acheteurs publics exerçant dans les pays membres respectent 3 grands principes considérés comme essentiels: la liberté d'accès à la commande publique, l'égalité de traitement des candidats et la transparence des procédures d'achat. En France, cette réglementation européenne est transposée dans le code des marchés publics.

## **2. Rationnel et objectifs de l'étude**

La sortie effective des ASE de la liste en sus au 1<sup>er</sup> mars 2014 ayant questionné les prescripteurs et les pharmaciens (perte financière pour l'établissement, diminution de l'accès au traitement, modification des cibles, diminution du bon usage), une étude observationnelle de consommations et de coûts des ASE a dans un premier temps été réalisée à partir des données du contrôle de gestion du service administratif du CHU de Reims. Celle-ci ayant montré à première vue une augmentation à la fois du nombre de séjours en dialyse mais aussi des consommations en ASE depuis 2012, il est apparu pertinent d'étudier de façon plus approfondie l'évolution de la prise en charge de l'anémie chez les patients insuffisants rénaux chroniques dialysés.

De plus, la HAS, dans ses dernières réévaluations des ASE depuis 2014, recommande la réalisation d'études de suivi, afin de documenter en situation réelle de traitement les conditions d'utilisation des ASE, y compris les caractéristiques cliniques des patients.

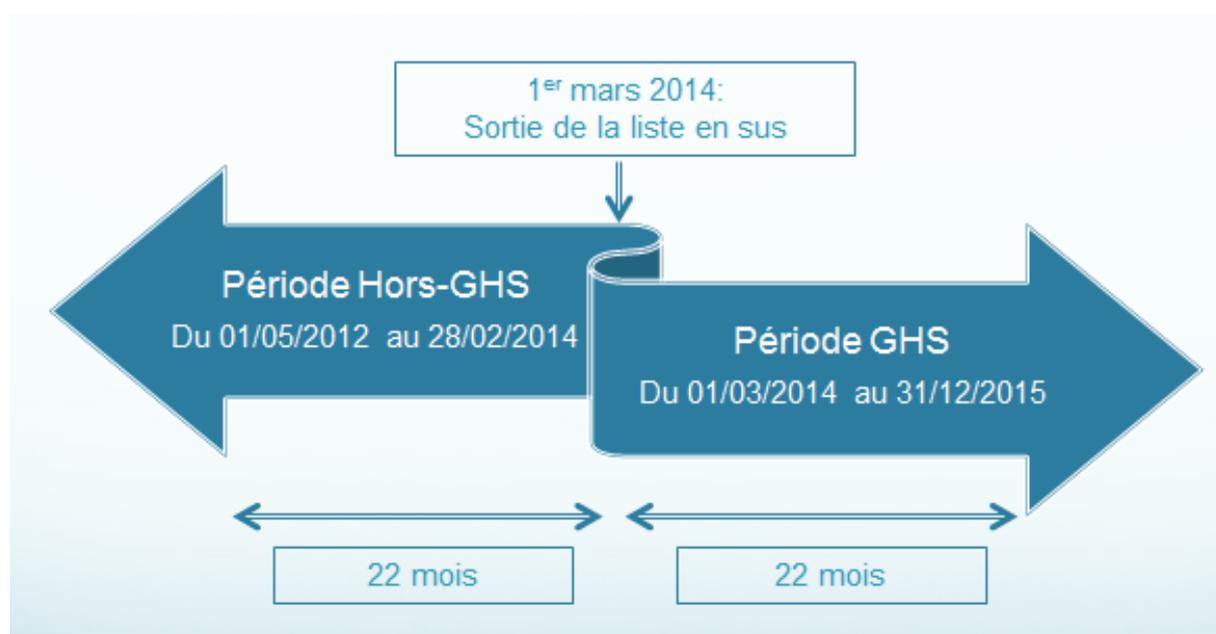
Ainsi, l'objectif principal de cette étude est d'évaluer l'impact de la sortie des ASE de la liste en sus sur leur utilisation et la prise en charge de l'anémie des patients dialysés au CHU de Reims. Le changement de mode de financement a-t-il influencé les pratiques?

### 3. Matériel et méthodes

#### 3.1 Design de l'étude

Il s'agit d'une étude clinique observationnelle, rétrospective, des pratiques et de l'utilisation d'un médicament en vie réelle. Lors de l'élaboration de cette étude, le recul était de 22 mois, par rapport à la radiation effective des ASE de la liste des spécialités prises en charge en sus des GHS, accompagnée de leur intégration au forfait de dialyse, au 1<sup>er</sup> mars 2014. Ainsi, deux périodes de 22 mois (cf. Figure 9) encadrant la date de changement de mode de financement des ASE, ont été comparées rétrospectivement, soit:

- du 1<sup>er</sup> mai 2012 au 28 février 2014
- du 1<sup>er</sup> mars 2014 au 31 décembre 2015



**Figure 9 : Périodes comparées lors de l'étude**

Ainsi, cette étude évalue l'effet de la survenue d'un évènement capable de modifier les pratiques de prise en charge d'une pathologie, ici, un mode de financement présumé moins favorable, sur l'utilisation des ASE chez les patients dialysés.

## 3.2 Recueil des données

### 3.2.1 Critères d'inclusion

Tous les patients répondant aux critères suivants ont été inclus dans l'étude :

- Patient adulte ;
- Dialysé au sein de l'unité de dialyse du CHU de Reims ;
- Transplanté ou non ;
- Ayant reçu au moins une injection d'ASE au cours de la période étudiée.

### 3.2.2 Caractéristiques patients

Les données démographiques suivantes ont été paramétrées pour extraction à partir du logiciel de prescription Hémodialyse utilisé en dialyse:

- Nom, prénom ;
- Date de naissance ;
- Sexe ;
- Poids ;
- Origine de la néphropathie ;
- Date de mise en dialyse ;

Dans le cas des patients ayant été transplantés puis repris en dialyse, il s'agit alors de la date de mise en dialyse la plus récente, post transplantation.

Les caractéristiques suivantes ont été calculées à partir des données recueillies ci-dessus :

- Age au début de la période étudiée, soit au 01/05/2012 pour les patients de la 1<sup>ère</sup> période, au 01/03/2014 pour la 2<sup>ème</sup> période ;
- Temps depuis la mise en dialyse au début de la période étudiée.

Ces critères permettent la vérification de la superposabilité des profils patients de chacune des deux périodes, et d'établir à cette occasion une cartographie des patients dialysés au sein du CHU de Reims.

De plus, le critère suivant a également été recueilli pour les deux périodes : le rapport « Kt/V », qui reflète la qualité de la dialyse des patients de l'étude. Ce rapport inclue la clairance de l'urée, la durée effective de la dialyse, et le volume de distribution de l'urée dans le corps. En général, on

considère qu'une dialyse est adéquate chez les patients hémodialysés lorsque le Kt/V est supérieur ou égal à 1,2 [50].

Par ailleurs, les caractéristiques patients recueillies en raison de leur potentielle influence sur la prescription d'ASE sont les suivantes :

- Le score de comorbidité de Charlson, donnée non disponible directement, a été calculé pour chaque patient de l'étude, à partir de la nature et du nombre de leur comorbidités, ainsi que de leur âge [51].

Au score initial de 2 points pour tous les patients IRC, étaient ajoutés de 1 à 5 points en fonction de l'âge (cf. Tableau IV) et de 1 à 6 points en fonction des pathologies associées :

- + 1 pour infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque congestive, pathologie vasculaire périphérique, accident ischémique transitoire ou accident vasculaire cérébral avec ou sans séquelles, démence, pathologie pulmonaire chronique, connectivites, maladie ulcéreuse gastroduodénale, diabète non compliqué, pathologie hépatique légère ;
- + 2 pour diabète compliqué, tumeur sans métastase, leucémie, lymphome, hémiplégie ;
- + 3 pour pathologie hépatique modérée à sévère ;
- + 6 pour tumeur solide métastatique, infection par le virus humain de l'immunodéficience.

**Tableau IV : Score de comorbidités de Charlson ajusté à l'âge**

Age (ans)	Pondération du score
50 - 59	1
60 - 69	2
70 - 79	3
80 - 89	4
90 - 99	5

Le score de Charlson est fortement prédicteur de la mortalité chez les patients hémodialysés [52]. Le tableau V en précise son interprétation.

**Tableau V : Interprétation du score**

Score de Charlson	Mortalité à 1 an
0	12%
1-2	26%
3-4	52%
5 ou plus	85%

- Les critères biologiques suivants : le taux de Protéine Réactive C (CRP), qui reflète un état d'inflammation, la ferritinémie, l'albuminémie, le Coefficient de Saturation de la Transferrine (CST), et le taux d'Hormone ParaThyroïdienne (PTH).

En effet, ces 5 critères biologiques sont des facteurs de risque de résistance à l'EPO lorsqu'ils sont en concentration anormale. Une résistance à l'EPO peut s'observer lorsqu'un patient ne normalise pas son taux d'hémoglobine malgré une augmentation de la dose d'ASE.

### 3.2.3 Caractéristiques de prise en charge

Les caractéristiques de prise en charge sont appréciées selon un ensemble de critères. Ils comprennent d'une part les critères relatifs au traitement médicamenteux des patients de l'étude, et d'autre part, les critères relatifs à l'efficacité de la prise en charge de l'anémie :

- Le type d'ASE dispensé ;

Sont référencés au livret thérapeutique au CHU de Reims : darbépoétine alpha (Aranesp<sup>®</sup>), méthoxy polyéthylène glycol (MPG)-époétine bêta (Mircera<sup>®</sup>), epoétine beta (Néorecormon<sup>®</sup>), epoétine alpha (Eprex<sup>®</sup>) ;

- Le dosage d'ASE prescrit pour chaque dispensation ;
- Les quantités mensuelles de fer (en nombre d'UCD de fer 100 mg) dispensées à l'unité de dialyse (regroupant les trois salles) ;
- Les taux d'hémoglobine hebdomadaires mesurés pour chaque patient,
- Les taux d'hémoglobine moyens mensuels pour l'ensemble des patients des trois salles de dialyse ;
- La proportion de valeurs d'hémoglobine supérieure à 120 g/L ;
- La proportion de valeurs d'hémoglobine inférieure à 100 g/L ;
- Le taux de valeurs situées dans la cible, entre 100 et 120 g/L ;

- Le taux de patients qui ont plus de 50% de leurs valeurs comprises dans la cible durant la totalité de chaque période ;
- Le nombre de mesures d'hémoglobine par patients et par mois ;
- Le nombre d'évènements thrombo-emboliques.

Ces critères permettent d'évaluer l'utilisation et le bon usage des ASE.

### **3.2.4 Caractéristiques économiques**

Afin de décrire les dépenses et les recettes générées par les séances de dialyse et le traitement par ASE des patients dialysés, le nombre de séjours générés en dialyse et le montant des recettes GHS générées ont été recueillis pour les deux périodes étudiées, à partir des données du PMSI. Ces données, mises en perspective des dépenses des deux périodes, permettront d'apprécier si le changement de mode de financement a été économiquement défavorable à l'hôpital.

### **3.2.5 Outils de recueil**

Le logiciel de prescription Hémodialyse utilisé en néphrologie au CHU de Reims a permis le recueil des données relatives aux patients dialysés. En effet, la création de requêtes spécifiques au logiciel a permis l'extraction de l'ensemble des patients répondant aux critères d'inclusion de l'étude, accompagnés de leurs caractéristiques démographiques. Les données biologiques et le nombre d'évènements thrombo-emboliques ont pu également être extraits par requête Hémodialyse. D'autre part, les taux d'hémoglobines hebdomadaires, enregistrés pour l'ensemble des patients des 3 salles de dialyse du CHU puis transmis à la pharmacie, sont également extraits par le néphrologue via Hémodialyse. Par ailleurs, les informations renseignées dans les dossiers patient de ce logiciel concernant les antécédents médicaux des patients ont permis le calcul du score de Charlson.

Le fichier de traçabilité des dispensations utilisé à la pharmacie (cf Annexe 2) a permis de recueillir et d'analyser les données concernant les prescriptions hebdomadaires d'ASE aux patients dialysés.

Enfin, le logiciel de consommation des médicaments à la pharmacie a été utilisé afin d'extraire la consommation mensuelle en fer pour les unités de dialyse.

### **3.3 Analyses statistiques**

L'ensemble des données a été enregistré, traité et analysé à l'aide du logiciel Excel<sup>®</sup>. Le logiciel R<sup>®</sup> a permis la réalisation des analyses statistiques.

Les caractéristiques démographiques des patients ont fait l'objet d'analyses descriptives. Les variables quantitatives sont décrites via des moyennes, écarts-type, médianes, min-max. Les variables qualitatives sont décrites par des effectifs et pourcentages. Des tests paramétriques de Student de comparaisons de moyennes ont permis de réaliser les analyses comparatives des taux d'hémoglobine, des consommations en fer et des événements thromboemboliques entre les deux périodes, l'effectif des échantillons analysés étant supérieur à 30. Des tests du Chi<sup>2</sup> ont été réalisés pour les comparaisons relatives à des variables qualitatives comme l'origine de la néphropathie.

Les « p value », qui représentent la significativité statistique du test, correspondent à un test unilatéral: la différence était observée dans un seul sens (supérieur ou inférieur). Pour chacune des analyses statistiques, un risque  $\alpha=5\%$  a été fixé.

## 4. Résultats

### 4.1 Nombre de patients inclus

Sur l'ensemble des deux périodes de 22 mois étudiées, du 01/05/2012 au 31/12/2015, la requête créée sur le logiciel Hémodialyse « patient adulte dialysé ayant reçu une injection d'ASE au cours de la séance » a extrait 877 patients au sein du centre de dialyse du CHU de Reims (cf. Figure 10). Parmi eux, 569 sont inclus sur la 1<sup>ère</sup> période et 585 sur la 2<sup>ème</sup> période. 277 patients sont communs aux deux périodes, 292 ne sont présents que sur la 1<sup>ère</sup> période et 308 ne sont présents qu'en 2<sup>ème</sup> période. On observe donc une augmentation du nombre de patients dialysés et traités par ASE sur la période « GHS », de 16 patients soit 3%, par rapport à la période « hors-GHS ».

Sachant que le nombre total de patients ayant dialysé sur l'ensemble des deux périodes est de 944 (obtenu via la création de la même requête sans inclure le critère de traitement par ASE), on peut en déduire que la proportion de patients dialysés traitée par ASE au sein de notre centre de dialyse est de 93%.

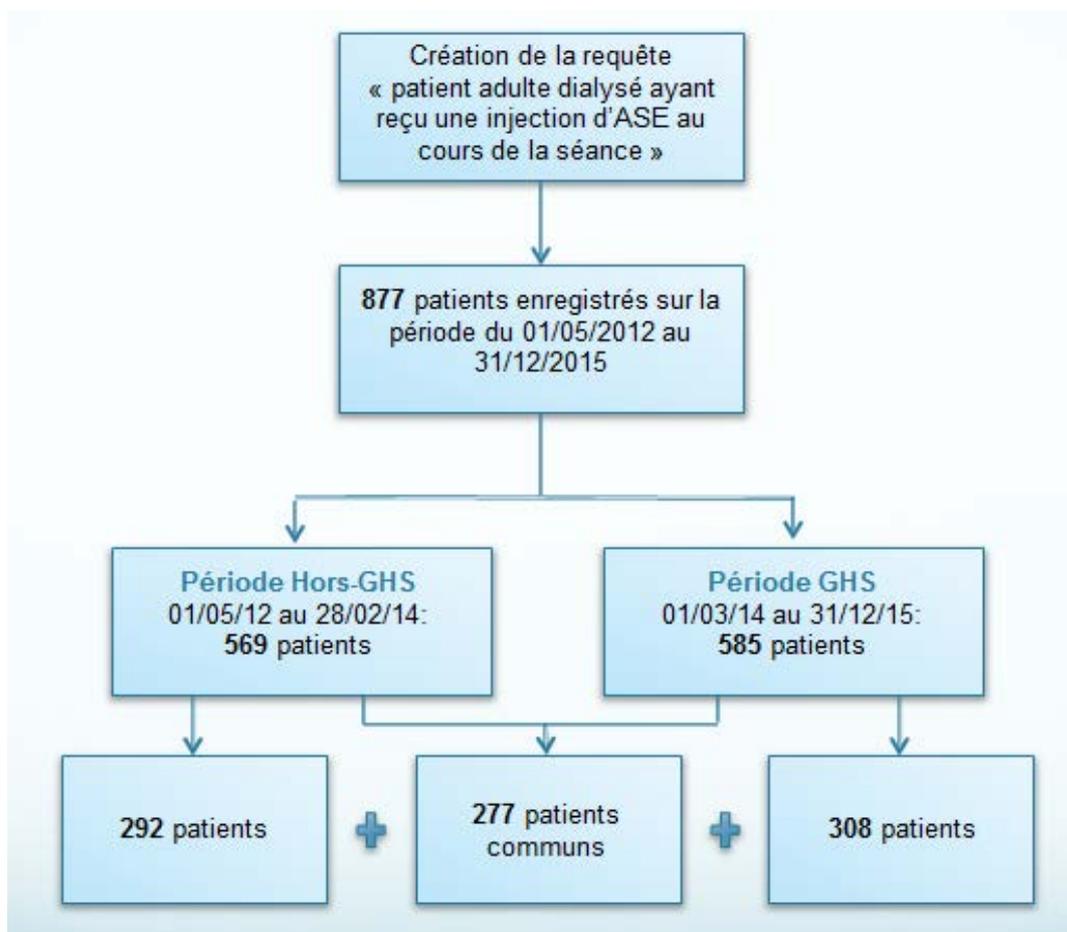


Figure 10 : Flowchart de l'étude

## 4.2 Analyse descriptive des caractéristiques des patients

### 4.2.1 Caractéristiques démographiques

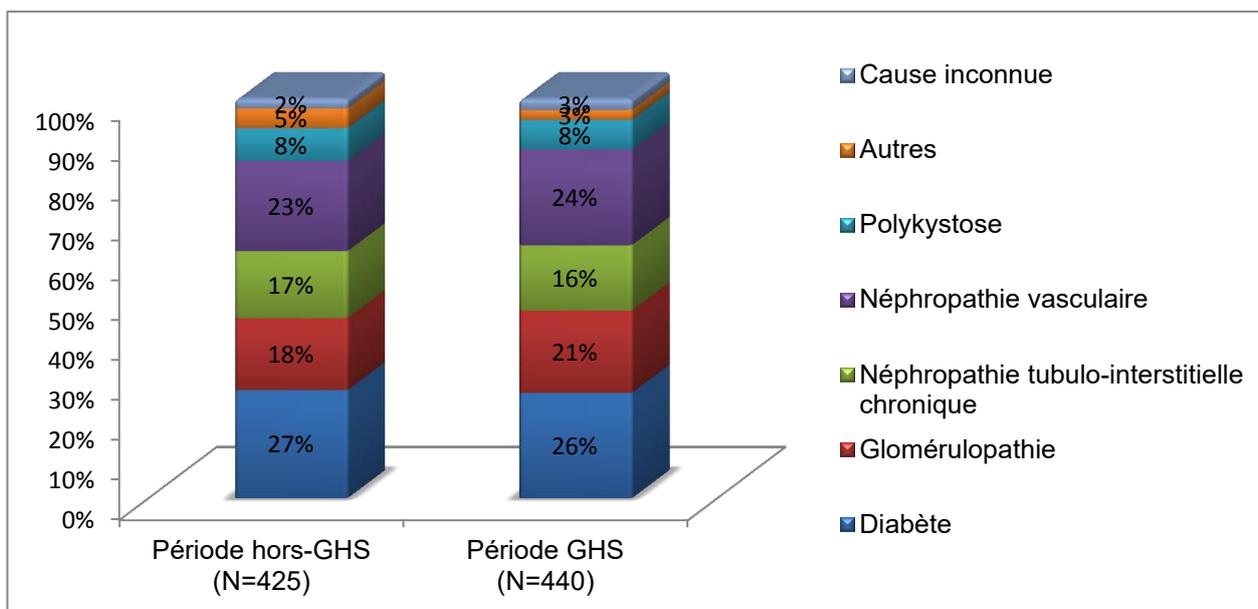
Les caractéristiques démographiques des patients de chacune des deux périodes étudiées sont superposables (cf. Tableau VI). L'âge médian des patients est de 67 ans pour les deux périodes, allant de 19 et 20 ans à 97 et 91 ans, respectivement pour la période 1 et 2. La proportion d'hommes est plus élevée dans les deux groupes, avec un sex-ratio de 1,5. Le poids moyen des patients est de 71 kg pour les deux périodes. Le délai moyen depuis la mise en dialyse est d'environ 4 ans.

**Tableau VI : Caractéristiques des patients dialysés selon la période pré ou post-intégration des ASE dans le forfait dialyse**

Caractéristiques patients	Période 1 : hors-GHS (01/05/2012 au 29/02/2014) N= 569	Période 2 : GHS (01/03/2014 au 31/12/2015) N=585
<b>Age (ans)</b>		
Médiane (écart-type) [min-max]	<b>67 (16)</b> <b>[19-97]</b>	<b>67 (16)</b> <b>[20-91]</b>
<b>&lt; 50</b>	17%	19%
<b>50-59</b>	16%	14%
<b>60-69</b>	22%	23%
<b>70-79</b>	26%	23%
<b>80-89</b>	18%	20%
<b>90-99</b>	0,9%	0,7%
<b>Sex-ratio H/F</b>	<b>1,5</b>	<b>1,5</b>
% de femmes	<b>41%</b>	<b>41%</b>
<b>Poids (kg)</b>		
Moyenne (écart-type)	<b>71 (18) N=563</b>	<b>71 (18) N=580</b>
<b>Délai depuis le début de la dialyse (ans)</b>		
Moyenne (écart-type)	<b>3,7 (4,0) N=277</b>	<b>3,6 (3,7) N=288</b>

## 4.2.2 Origine de la néphropathie

De la même façon que pour les caractéristiques démographiques, l'origine de la néphropathie des patients inclus dans les deux périodes et pour lesquels cette donnée était renseignée est comparable entre les patients des deux périodes (cf. Figure 11). Les tests de comparaison de 2 pourcentages effectués par le test du Chi-2 concluent à l'absence de différence entre les deux groupes pour chaque catégorie de néphropathie initiale.



**Figure 11 : Origine de la néphropathie**

Le diabète est la 1<sup>ère</sup> cause retrouvée (dans 27% des cas en période 1 et 26% en période 2), suivi des néphropathies vasculaires (23% en période 1, 24% en période 2). Cette catégorie comprend la néphropathie hypertensive, la néphroangiosclérose, les embols rénaux de cholestérol, l'ischémie et l'infarctus du rein. Notons que dans certains cas, la néphropathie est mixte (diabétique et vasculaire) car liée à la fois aux complications du diabète et à l'hypertension artérielle. Ces cas-là ont été comptabilisés en néphropathie diabétique uniquement. La 3<sup>ème</sup> cause d'insuffisance rénale terminale chez les patients de cette étude est la catégorie des glomérulopathies (18% en période 1, 21% en période 2). Elle comprend les glomérulonéphrites extra-capillaires (n = 7/10), la microangiopathie thrombotique (n = 2/2), le syndrome néphrotique (n = 5/6), la glomérulonéphrite membrano-proliférative (n = 11/10), la glomérulonéphrite à Immunoglobuline A (n=11/14), la granulomatose de Wegener (n = 3/2), la maladie de Berger (n = 4/4), l'amylose (n = 4/5), les vascularites (n = 4/5), le purpura rhumatoïde (n = 2/2), et le lupus (n = 3/2).

Viennent ensuite les Néphropathies Tubulo-Interstitielles Chroniques (NTIC), regroupant les NTIC liées aux médicaments ou à des substances biologiques (lithium, anticalcineurines, anti-

inflammatoires par exemple), les tubulopathies myélomateuses, les NTIC de cause urologique obstructive ou sur uropathie malformative et le cancer rénal. Enfin, les polykystoses comprennent les polykystoses autosomiques dominantes et les polykystoses hépatiques.

Les néphropathies classées dans la catégorie « autres » regroupent les néphropathies trop évoluées pour être classées, les insuffisances rénales aiguës sur rhabdomyolyse, ou une néphrocalcinose.

### 4.2.3 Comorbidités

Le score de Charlson a pu être recueilli pour 525 patients de la période 1 et 551 patients de la période 2 (cf. Tableau VII), les comorbidités n'étant pas renseignées dans le logiciel Hémadialyse pour les autres patients. Le test d'analyse statistique utilisé pour comparer les scores des deux périodes est un test de comparaisons des moyennes de Student sur échantillons non appariés (test bilatéral).

**Tableau VII : Scores de comorbidités de Charlson des patients des deux périodes**

	Période 1 : hors-GHS (01/05/2012 au 29/02/2014) N= 525	Période 2 : GHS (01/03/2014 au 31/12/2015) N= 551
<b>moyenne</b>	<b>5,5</b>	<b>5,4</b>
<b>min</b>	2	2
<b>max</b>	14	14
<b>écart-type</b>	2,3	2,2

Le score de Charlson moyen ne diffère pas entre les patients de la période 1 et de la période 2. Il n'y a donc pas eu de patients plus lourds sur l'une des deux périodes qui pourraient expliquer des variations sur les critères de prise en charge tels que les taux d'hémoglobine et les doses d'ASE qui sont analysés ci-après.

De la même façon, si l'on ne compare que les scores de Charlson des patients communs aux deux périodes, on n'observe pas de variation entre la période 1 et la période 2 (score moyen de 6).

#### 4.2.4 Facteurs de résistance à l'EPO

Les facteurs de risque de développer une résistance à l'EPO sont les suivants : un taux de CRP supérieur à 30 mg/L, une ferritinémie inférieure à 200 µg/L, un taux de PTH supérieur à 9 fois la normale (> 800 ng/L), une albuminémie inférieure à 30 g/L, et un CST inférieur à 20%.

On observe (cf. Tableau VIII) pour l'ensemble des facteurs de résistance une diminution globale du nombre de valeurs biologiques considérées comme étant facteur de résistance entre la période 1 et 2, mais qui n'est pas significative hormis pour les valeurs d'albuminémie.

**Tableau VIII : Facteurs de résistance biologiques des patients inclus dans chacune des deux périodes**

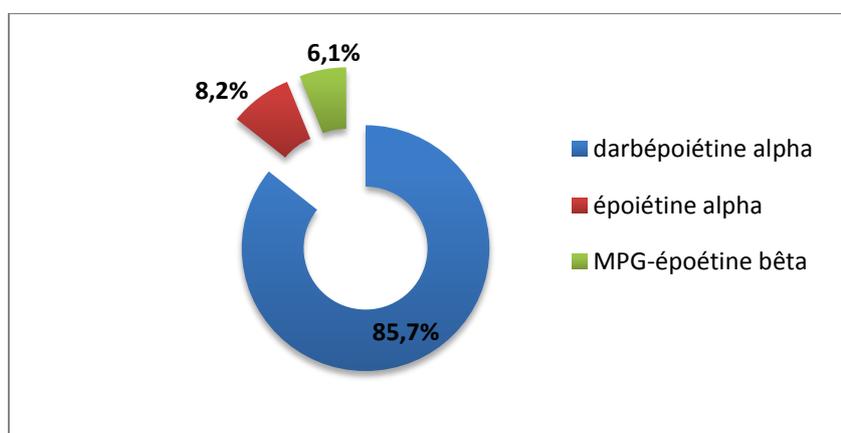
Facteurs de résistance aux ASE	Période 1 : hors-GHS (01/05/2012 au 29/02/2014)	Période 2 : GHS (01/03/2014 au 31/12/2015)
<b><u>CRP &gt; 30 mg/L</u></b>		
Nombre de valeurs observées	<b>11 394</b>	<b>10 866</b>
Nombre de patients	463	486
Test de comparaison (Chi <sup>2</sup> )	<b>Non Significatif (NS)</b>	
<b><u>Ferritine &lt; 200 µg/L</u></b>		
Nombre de valeurs observées	<b>2 456</b>	<b>2 313</b>
Nombre de patients	361	397
Test de comparaison (Chi <sup>2</sup> )	<b>NS</b>	
<b><u>CST &lt; 20%</u></b>		
Nombre de valeurs observées	<b>3 925</b>	<b>3 547</b>
Nombre de patients	437	462
Test de comparaison (Chi <sup>2</sup> )	<b>NS</b>	
<b><u>Albuminémie &lt; 30 g/L</u></b>		
Nombre de valeurs observées	<b>2 751</b>	<b>2 456</b>
Nombre de patients	404	381
Test de comparaison (Chi <sup>2</sup> )	<b>p &lt; 0,05</b>	
<b><u>PTH &gt; 800 ng/L</u></b>		
Nombre de valeurs observées	<b>574</b>	<b>594</b>
Nombre de patients	125	147
Test de comparaison (Chi <sup>2</sup> )	<b>NS</b>	

Par ailleurs, sur 33 200 séances en période 1 et 34 775 en période 2, le rapport « Kt/V » moyen par séance ne diffère pas entre les deux périodes (1,2), ce qui montre que la qualité de la dialyse est la même pour les patients de l'étude quelle que soit la période (un peu en-dessous de la valeur normale qui se situe autour de 2).

### 4.3 Caractéristiques de prise en charge

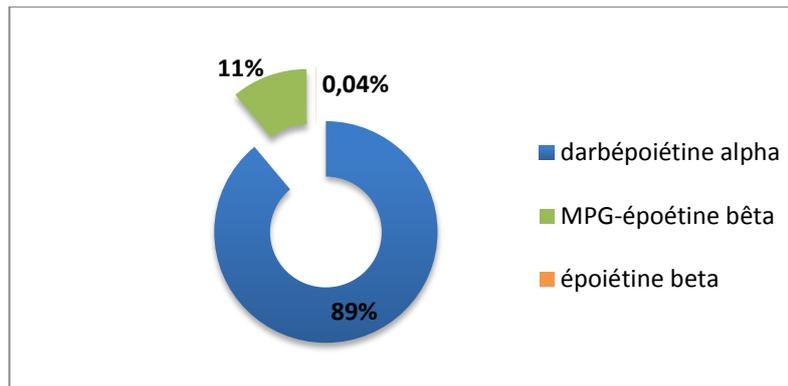
#### 4.3.1 Analyse descriptive des dispensations d'ASE

Au total, on dénombre 8928 dispensations sur la période « hors-GHS », parmi lesquelles on observe une prescription majoritaire de près de 86% de darbépoïétine alpha, contre 8% d'époïétine alpha et 6% de MPG-époïétine beta (cf. Figure 12).



**Figure 12 : Répartition des types d'ASE prescrits sur la période hors-GHS**

Sur la période « GHS », on dénombre au total 9022 dispensations (soit 1% de plus par rapport à la 1<sup>ère</sup> période), parmi lesquelles on observe une prescription majoritaire de près de 89% de darbépoïétine alpha, contre 11% de MPG-époïétine beta et moins de 1% d'époïétine beta (cf. Figure 13). Au total, cela représente une augmentation de 4,9% des prescriptions de darbepoïétine alpha et de 82% de MPG-époïétine beta.



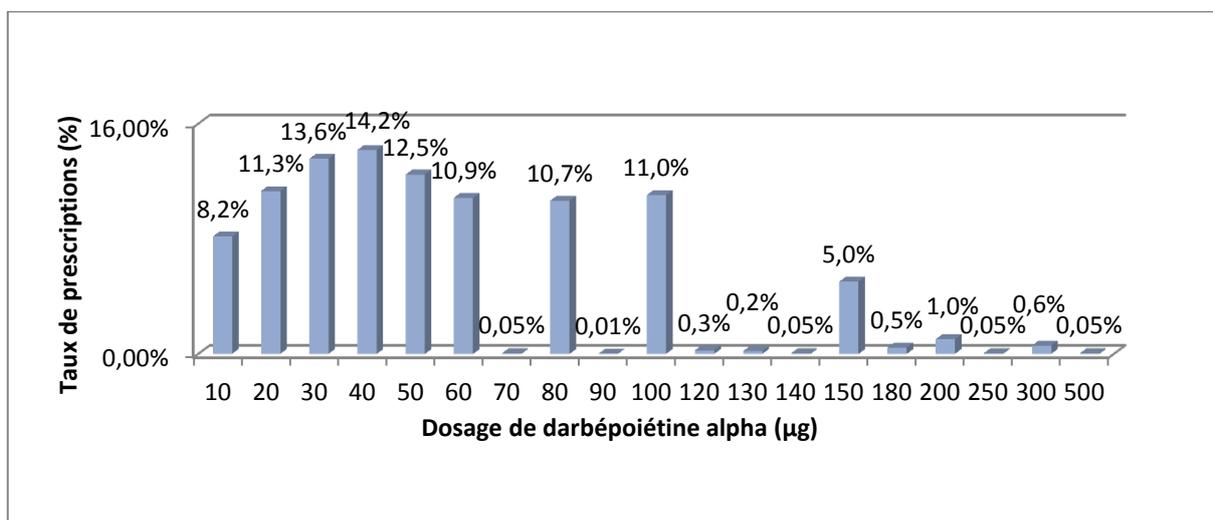
**Figure 13: Répartition des types d'ASE prescrits sur la période GHS**

Il est à noter que le nombre total de prescriptions par période est à analyser en fonction de la proportion de prescriptions d'ASE à demi-vie courte versus ASE à demi-vie longue. Ainsi, la proportion de prescriptions de MPG-époïétine bêta est à prendre en compte sur les deux périodes, puisque cette spécialité diffère des autres ASE par son injection mensuelle, au lieu d'une voire plusieurs injections hebdomadaires.

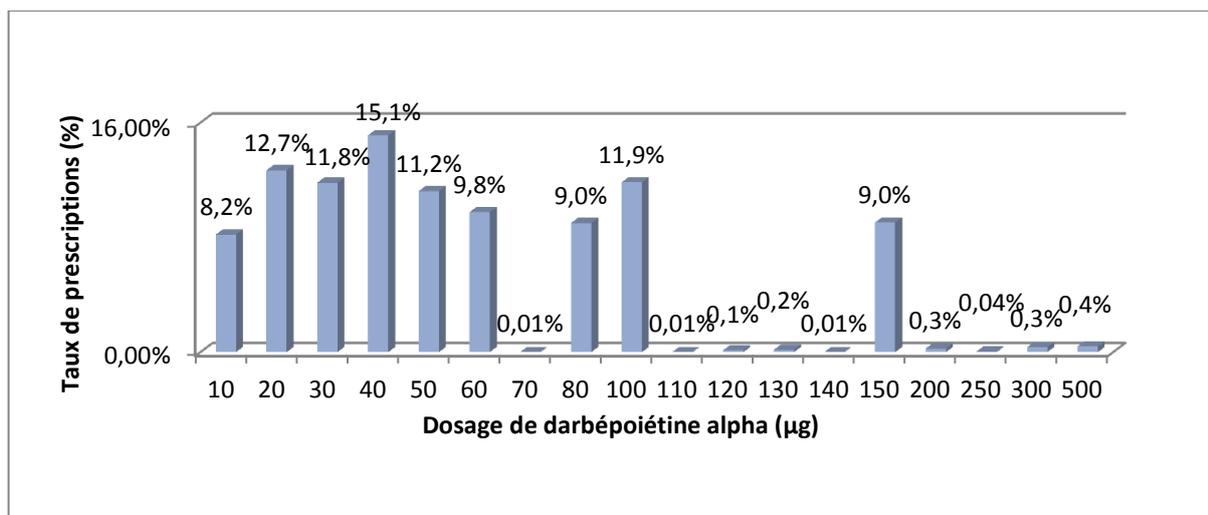
De plus, certains patients sous darbépoïétine alpha ont une injection toutes les 2 semaines, mais on ne pourra pas les distinguer dans cette étude.

C'est pourquoi l'on regardera la différence du nombre de prescriptions totales entre les 2 périodes tout en tenant bien compte de la différence du nombre de prescriptions de chaque ASE.

A titre descriptif également, les figures 14 à 19 illustrent la répartition des dosages prescrits sur chaque période et pour chaque ASE. Concernant la darbépoïétine alpha, on observe un profil de prescription similaire d'une période à l'autre, les différents dosages étant prescrits dans des proportions comparables.

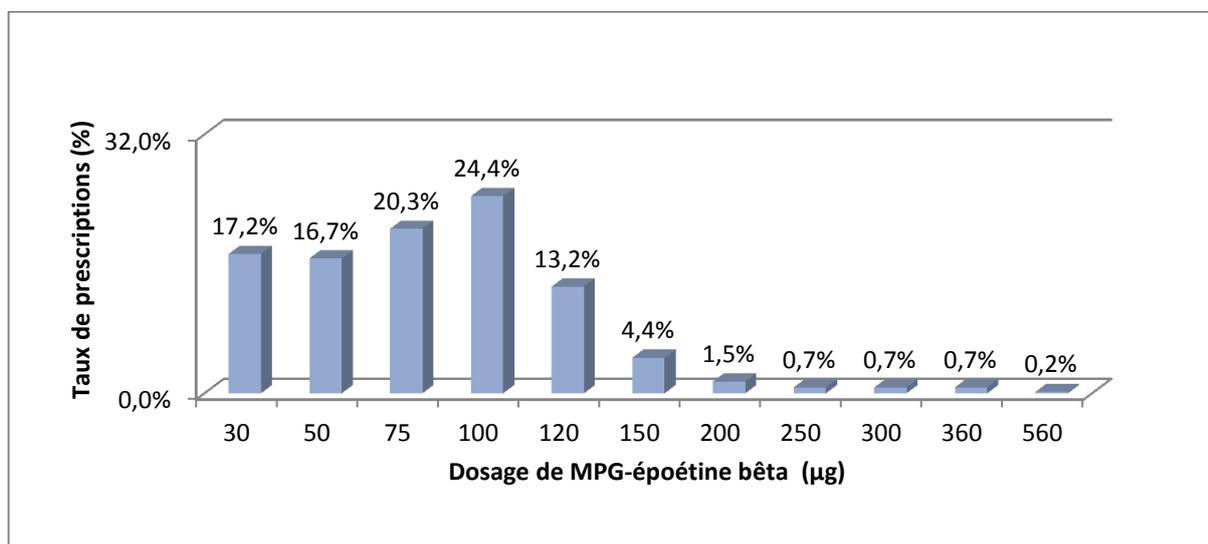


**Figure 14 : Dosages de darbépoïétine alpha prescrits sur la période hors-GHS**

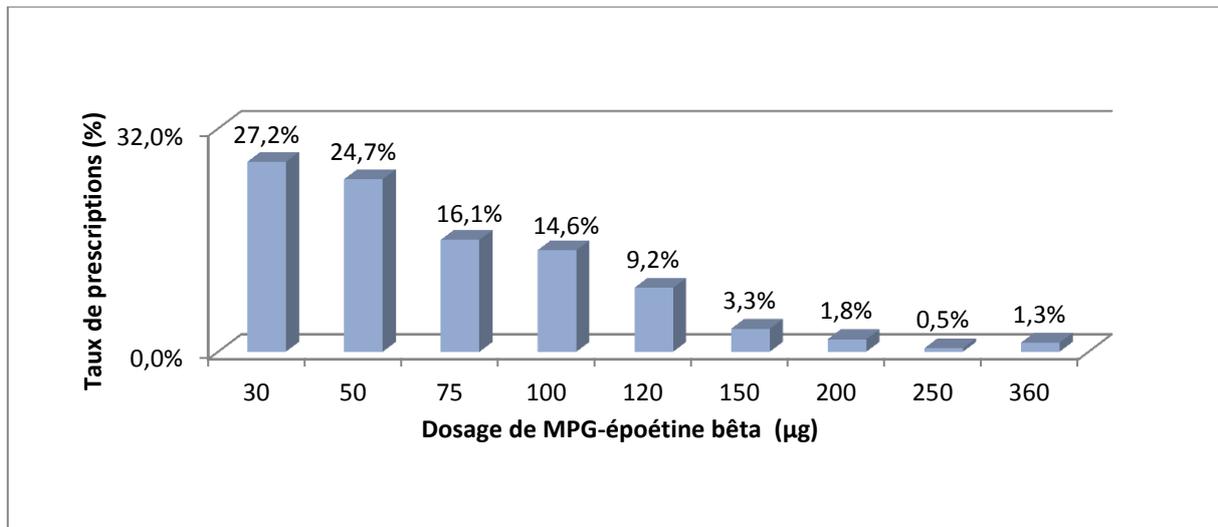


**Figure 15: Dosages de darbépoïétine alpha prescrits sur la période GHS**

Concernant la MPG-époïétine beta, on observe une tendance de prescription à doses plus faibles sur la période 2 par rapport à la période 1 (mais, pour rappel, le nombre total de prescriptions de MPG-époïétine beta a fortement augmenté sur la période 2, ce qui peut biaiser l'interprétation de cette observation).

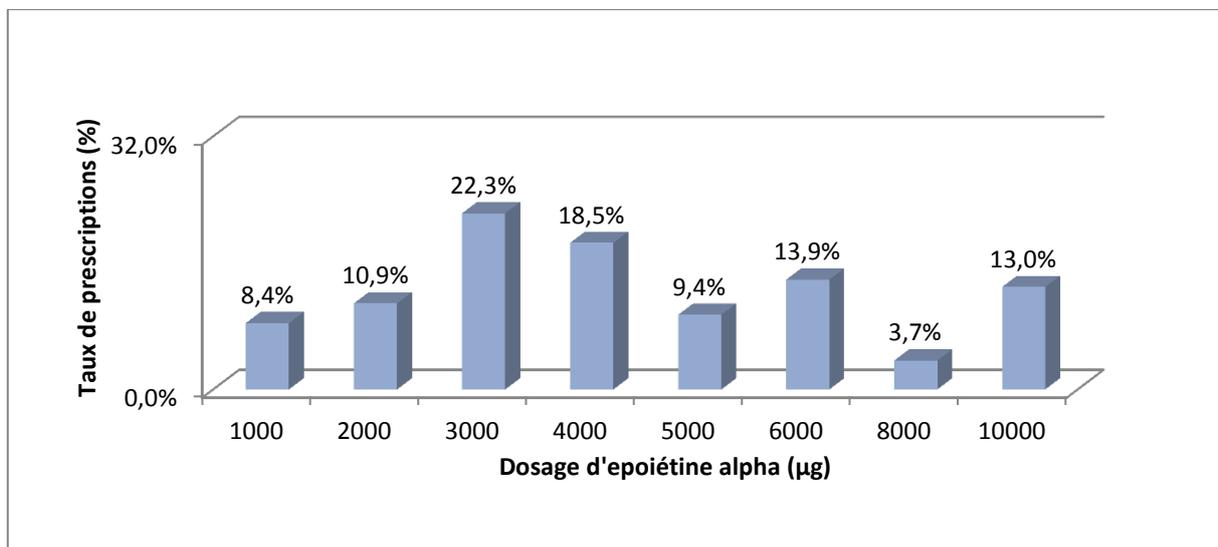


**Figure 16: Dosages de MPG-époïétine bêta prescrits sur la période hors-GHS**

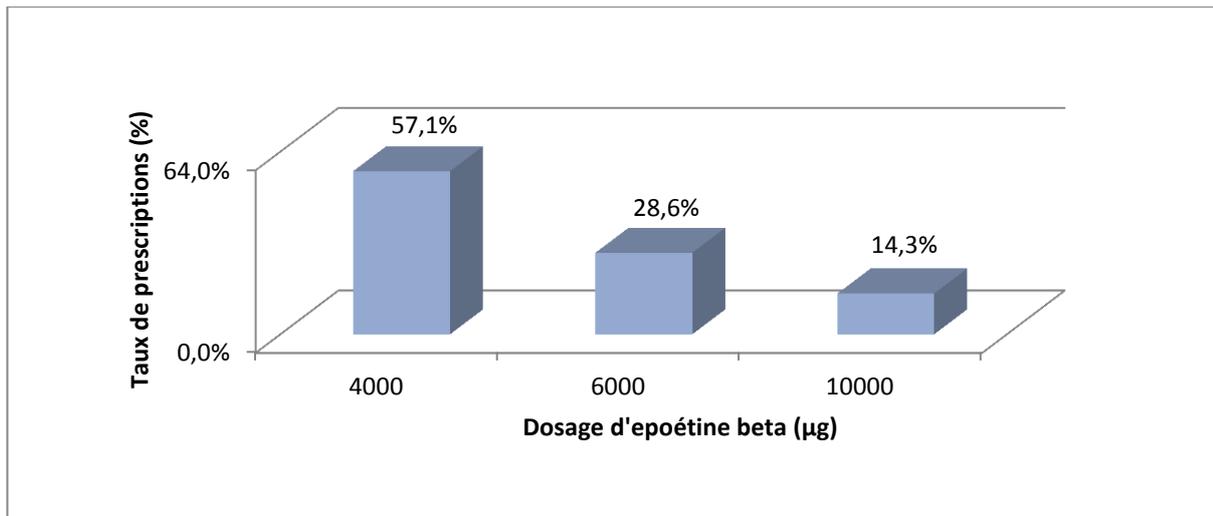


**Figure 17: Dosages de MPG-époétine bêta prescrits sur la période GHS**

L'époétine alpha prescrite en période 1 est « remplacée » par l'époétine beta en période 2. Leurs différents dosages observés respectent les conditions de l'AMM, tout comme l'ensemble des ASE de cette étude d'une manière plus générale.



**Figure 18: Dosages d'époétine alpha prescrits sur la période hors-GHS**



**Figure 19: Dosages d'époétine bêta prescrits sur la période GHS**

Si l'on rapporte à présent au nombre de dispensations d'ASE la dose prescrite en µg, on dispose alors d'un taux d'ASE par injection qui nous permet d'affiner l'évaluation de la prise en charge par ASE de l'anémie des patients dialysés. Ainsi, après conversion des doses de MPG-époétine beta, d'époétine alpha et beta en doses de darbépoétine alpha, on n'observe pas de différence entre les deux périodes (cf. Tableau IX).

**Tableau IX : Quantités d'ASE dispensées par injection**

Dispensation des ASE	Période 1 : hors-GHS (01/05/2012 au 29/02/2014)	Période 2 : GHS (01/03/2014 au 31/12/2015)
µg dispensés	511 130	518 518
Nombre de dispensations	8 928	9 022
Rapport µg / dispensation	57,3	57,5

### 4.3.2 Taux d'Hémoglobine

On observe une diminution significative du taux d'hémoglobine mensuel moyen et du taux médian global entre la période pré et post-sortie des ASE de la liste en sus (*cf.* Tableau X). On constate également un taux de valeurs d'hémoglobine en-dehors des valeurs cibles supérieur sur la 1<sup>ère</sup> période :

- le taux de valeurs d'Hb > 120 g/L, valeur limite haute, est significativement supérieur sur la période 1 par rapport à la période 2 ;
- le taux de valeurs d'Hb <100 g/L, valeur limite basse, est significativement inférieur sur la période 1 par rapport à la période 2.
- Le taux de valeurs d'Hb >130 g/L, est également significativement supérieur sur la période 1 (8% du total des valeurs mesurées) par rapport à la période 2 (5%).

On observe de la même façon un taux global de valeurs comprises entre 100 et 120 g/L de 54% en période 1 contre 57% en période 2.

**Tableau X : Comparaison des taux d'Hémoglobine**

Critère	Période 1 : hors-GHS (01/05/2012 au 29/02/2014)	Période 2 : GHS (01/03/2014 au 31/12/2015)	Test de comparaison bilatéral (Student)
<b>Taux médian d'Hb (g/L)</b>	111,3	108,8	p<0,05
Ecart-type (g/L)	14,4	13,8	
<b>Taux de valeurs d'Hb &gt; 120 g/L</b>	26%	19%	p<0,001
<b>Taux de valeurs d'Hb &lt; 100 g/L</b>	20%	24%	p<0,05
<b>Taux de valeurs dans la cible</b>	54%	57%	p=0,07

Par ailleurs, on remarque d'après la figure 20 que l'évolution du taux d'hémoglobine mensuel moyen tend vers une stabilisation en parallèle d'une diminution progressive sur la 2<sup>ème</sup> période,

contrairement aux écarts plus marqués observés d'un mois sur l'autre pendant la 1<sup>ère</sup> période. Cela se confirme également par l'écart-type qui est plus élevé en période 1.



**Figure 20 : Evolution du taux d'hémoglobine de mai 2012 à décembre 2015**

De plus, on observe entre la période 1 et la période 2 : à la fois une augmentation du nombre total de mesures d'hémoglobine (+ 45%), une augmentation de 38% du nombre moyen de mesures par patients (20 en période 1, 28 en période 2), et une augmentation du nombre de mesures par mois et par patient (2,8 en période 1 contre 3,7 en période 2). En revanche, le taux de patients ayant plus de 50% de leurs valeurs comprises dans la cible est de 54% en période 1, 52% en période 2 (absence de différence significative).

Si l'on ne regarde que les patients communs aux 2 périodes (analyse type avant/après qui élimine les interférences possibles venant des patients différents de chaque période), la moyenne du taux de valeurs comprises dans la cible par patients est comparable : 55% en période 1, 54% en période 2. La réponse aux ASE de ces patients dialysés déjà traités pendant la période « hors-GHS » n'a donc pas changé en période « GHS ».

A l'inverse, si l'on regarde la moyenne du taux de valeurs comprises dans la cible par patients pour les patients présents uniquement en période 1, elle est inférieure (44%). Il en est de même pour les nouveaux patients présents uniquement en période 2 (45%).

En conclusion, malgré une apparente augmentation du nombre total de valeurs comprises dans la cible en période 2 (qui peut par ailleurs être liée à l'augmentation du nombre de mesures), à l'échelle de chaque patient, il n'y a finalement pas de différence concernant le temps que chaque patient aura passé dans la cible.

### 4.3.3 Consommations en fer

Les dispensations de fer 100 mg/5 ml effectuées par la pharmacie pour le service de dialyse sur les 2 périodes étudiées sont résumées dans le tableau XI ci-dessous. On observe une augmentation significative de la moyenne mensuelle d'UCD de fer dispensées sur la période post-sortie de la liste en sus. En volume total, il s'agit d'une augmentation de +17% par rapport à la 1<sup>ère</sup> période.

**Tableau XI : Dispensations en fer enregistrées par la pharmacie pour l'unité de dialyse**

Consommation en fer de l'unité de dialyse		
Quantités	Période 1 : hors-GHS (01/05/2012 au 29/02/2014)	Période 2 : GHS (01/03/2014 au 31/12/2015)
Nombre total d'UCD dispensées	9185	10773
Moyenne (écart-type)	mp1= 417,5 119,1	mp2= 489,7 120,2
Test de comparaison unilatéral (p)	p<0,05	

#### 4.3.4 Evènements thromboemboliques

On observe 110 évènements thromboemboliques en période 1 contre 87 en période 2 (cf. Tableau XII), soit une diminution de 21%, reflet d'une survenue moins fréquente de ce type d'effet indésirable pouvant être lié à un taux cible d'hémoglobine trop élevé chez les patients dialysés.

**Tableau XII : Survenue d'évènements thromboemboliques sur chaque période**

<b>Evènements thromboemboliques (n)</b>	<b>Période 1 : hors-GHS (01/05/2012 au 29/02/2014)</b>	<b>Période 2 : GHS (01/03/2014 au 31/12/2015)</b>
<b>Autres maladies vasculaires périphériques précisées</b>	<b>5</b>	<b>7</b>
<b>Complication d'un abord vasculaire en HD</b>	<b>7</b>	<b>0</b>
<b>Complication d'un abord vasculaire en HD, autre (cathéter exclu) (thrombose,..)</b>	<b>98</b>	<b>80</b>
<b>Total</b>	<b>110</b>	<b>87</b>

### 4.3.5 Caractéristiques économiques

Sur la période post radiation de la liste en sus des ASE, on observe par rapport à la période précédente :

- Une augmentation du nombre de séjours en dialyse : 34 423 versus 33 196, soit 3,7% d'augmentation : en ligne avec l'augmentation de 3% du nombre de patients, sachant que cela comprend les patients dialysés qui ne sont pas sous ASE ;
- Une augmentation du montant des GHS allant de 1 à 4% selon le GHS, en tenant compte du fait que les GHS ont dans un premier temps été revalorisés au 1<sup>er</sup> mars 2014 puis diminués au 1<sup>er</sup> mars 2015 ;
- De facto, une augmentation du montant des recettes GHS générées (+ 838 834€, soit une augmentation de 7%) ;
- Une augmentation des dépenses liées aux ASE en dialyse, due à l'augmentation du nombre de patients et de prescriptions.

De plus, les dépenses liées aux ASE sur la période de financement hors-GHS étaient remboursées intégralement au nombre de prescription près, contrairement à la période intra-GHS où leur remboursement était alors compris dans le montant total remboursé du GHS, le même montant étant perçu par l'hôpital, que le patient ait été traité par ASE ou non.

Compte tenu de tous ces éléments, on observe un solde financier positif pour l'hôpital entre l'ancien et le nouveau mode de rémunération. La radiation de la liste en sus et l'intégration des ASE dans le GHS n'a donc financièrement pas été défavorable à l'hôpital.

## 5. Discussion / Conclusion

L'objectif de l'étude menée était d'identifier d'éventuels changements dans les pratiques liées à la radiation des ASE de la liste en sus, à l'échelle du service de dialyse du CHU de Reims, afin d'évaluer plus généralement l'impact du changement de mode de financement des ASE sur leur utilisation dans le traitement de l'anémie des patients ayant une IRCT. Chaque caractéristique patient et chaque critère de prise en charge a ainsi été analysé en vue d'évaluer son évolution de la période de prise en charge « hors-GHS » à la période « GHS ».

### 5.1 Caractéristiques patients

La proportion de patients dialysés traités par ASE au sein de notre centre de dialyse, 93%, est comparable à la littérature (90%) [30]. Le nombre de patients dialysés ayant reçu au moins une injection d'ASE a augmenté de 3% sur la 2<sup>ème</sup> période. Les caractéristiques démographiques des patients de la période GHS, le temps depuis la mise en dialyse et l'origine de la néphropathie ne montrent pas de variations par rapport à la période hors-GHS. D'après ces deux critères (nombre de patients traités et caractéristiques), on peut supposer que la sortie des ASE de la liste en sus n'a donc pas eu d'impact sur l'accès au traitement et le profil des patients mis sous traitement.

Cette étude a également permis de recueillir des informations sur le profil des patients IRC dialysés traités par ASE et sur les prescriptions moyennes des différents ASE. Les caractéristiques des patients dialysés inclus dans cette étude sont en accord avec celles généralement décrites pour cette population. En effet, les rapports DOPPS (Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study) [53] et REIN [30] indiquent en France une population de patients avec IRC traités comprenant 60% d'hommes (59% dans cette étude), 39% âgés de plus de 75 ans (43% de plus de 70 ans dans cette étude). Les origines des néphropathies rapportées sont également cohérentes avec celles rapportées dans le rapport REIN [30] et l'observatoire des prescriptions d'ASE [54], avec majoritairement les néphropathies vasculaires (23% [30], 28% [54] contre 22,6-23,9% dans notre étude) et la néphropathie diabétique (21% [30], 23% [54] contre 26,4-27,1% dans notre étude).

## 5.2 Caractéristiques de prise en charge

Le type d'ASE prescrit varie entre les deux périodes étudiées : en effet, l'époïétine alpha n'est plus prescrit en 2<sup>ème</sup> période et l'époïétine beta ne l'est pas sur la 1<sup>ère</sup> période. Les proportions de prescription de chaque molécule (prépondérance de darbépoïétine alpha par rapport aux autres ASE) sont similaires à celles retrouvées dans la littérature, même si plus récemment, la proportion de MPG-epoietine beta est devenue bien supérieure à celle observée dans cette étude (35%<sup>[55]</sup> contre 6% et 11% dans cette étude). Les dosages prescrits pour chaque ASE respectent leur Résumé des Caractéristiques Produits (RCP) d'une manière générale et sont comparables en proportion d'une période à l'autre. Par ailleurs, il est à noter qu'une rupture de MPG-époïétine beta est survenue en février 2012, jusqu'en juillet 2012. Cela impacte probablement très peu notre analyse, puisque seulement les 3 derniers mois de rupture sont couverts par notre étude. Le risque que l'on peut identifier serait un risque de déséquilibre du taux d'hémoglobine plus important chez les patients qui ont dû « switcher » sur un autre ASE.

Le taux médian d'hémoglobine des patients inclus dans cette étude est de 111,8 g/L et de 108,9 g/L, respectivement pour la 1<sup>ère</sup> et la 2<sup>ème</sup> période, inférieur à celui rapporté dans les rapports REIN <sup>[30]</sup> et DOPPS 2012 <sup>[53]</sup> (113 à 115 g/L), mais comparable au taux observé de 108 g/L dans la plus récente publication DOPPS de janvier 2017 <sup>[55]</sup>. Cela montre bien que la tendance générale est à la baisse du taux cible chez les patients dialysés sous ASE.

Le taux cible est globalement maintenu pour la plupart des patients des 2 périodes, avec toutefois des patients insuffisamment traités (proportion de valeurs inférieures à 100 g/L de 21,5-23,5%) et des patients sur-traités ayant un taux d'hémoglobine supérieur à 120 g/L (24,8-19,2%). Cependant, le taux de valeurs supérieures à 130 g/L reste faible (8%-5%).

L'évolution des taux d'hémoglobine entre la 1<sup>ère</sup> et la 2<sup>ème</sup> période montre une diminution significative à la fois du taux mensuel moyen et du taux médian global sur la période, ainsi que de la proportion des valeurs supérieures à 120 g/L. Le taux-cible visé dans ce service étant 100-120 g/L, on peut en déduire que les prescripteurs et les pharmaciens ont renforcé leur vigilance sur le suivi du taux d'hémoglobine des patients recevant l'ASE.

Les analyses réalisées uniquement sur les patients communs aux 2 périodes permettent de supprimer les « interférences » ou éléments confondants (le patient est son propre témoin). Cela renforce la fiabilité des résultats puisque les mêmes observations sont faites concernant l'évolution de ce taux d'hémoglobine.

Cette diminution des taux d'hémoglobine peut être rapprochée de l'observation faite aux Etats-Unis, où l'intégration des EPO au forfait dialyse a entraîné une baisse significative de l'hémoglobine moyenne des patients dialysés, et une augmentation très nette du nombre de transfusions sanguines (par moindre utilisation de l'EPO). En plus de l'impact sur la qualité de vie et les complications liées à l'anémie, quand les patients sont davantage transfusés, ils sont moins éligibles à la greffe (du fait d'une hyperimmunisation) [57].

En parallèle de la diminution des valeurs élevées d'hémoglobine, le nombre d'évènements thrombo-emboliques a également diminué, ce qui est cohérent avec les mises en gardes relatives à un taux cible d'hémoglobine trop élevé.

Concernant l'évolution de la consommation en fer, l'augmentation observée entre les 2 périodes étudiées va dans le sens d'un meilleur respect du bon usage des ASE, l'anémie devant être avant tout prise en charge par une correction de la carence martiale.

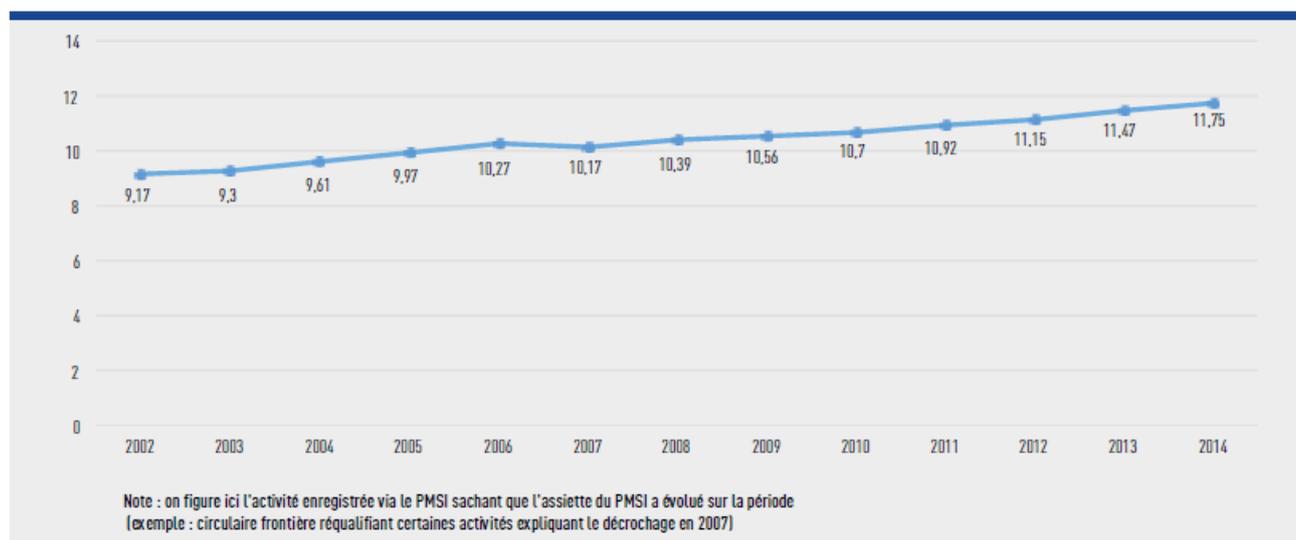
Ainsi, on observe entre la période 1 et 2 une diminution du taux moyen d'hémoglobine et des valeurs cibles en général. De plus, le nombre de valeurs d'hémoglobine augmente sur la période 2 : le contrôle biologique de l'efficacité des ASE par la mesure du taux d'hémoglobine est donc plus fréquent en période post-radiation. Cette tendance semble montrer un meilleur suivi des recommandations et une qualité de prise en charge renforcée en période 2.

On aurait pu émettre l'hypothèse que ces taux d'hémoglobine plus bas signifient peut-être que les taux cibles sont plus difficilement atteints, c'est-à-dire que les patients seraient peut-être plus résistants aux ASE ou de profils plus critiques en période 2.

Afin de creuser cette hypothèse, la dose d'ASE par injection et les facteurs biologiques de résistance ont été analysés : l'observation d'une absence d'augmentation de la dose d'ASE administrée et la diminution des facteurs de résistance en période 2 permet d'écarter cette hypothèse. On pourrait également se demander pourquoi le taux d'hémoglobine diminue alors que les patients ne sont pas moins traités : cela peut s'expliquer par le fait qu'en période 2 la diminution des valeurs extrêmes hautes est plus prononcée (-7%) que l'augmentation des valeurs basses (+4%).

### 5.3 Caractéristiques économiques

L'augmentation du nombre de séjours dans notre étude est corrélée à l'augmentation générale observée au niveau national depuis 2002 (cf. Figure 21), ce qui est rassurant : au CHU de Reims comme pour l'évolution générale, les patients continuent à être traités.



**Figure 21 : Evolution du nombre de séjours et de séances en MCO dans le secteur public (CHU + CH) [en millions] [1]**

Par ailleurs, il est à préciser que le tarif de dialyse dans les hôpitaux publics en France comprend les analyses biologiques. L'augmentation observée du nombre de mesures du taux d'hémoglobine en période 2 entraîne donc peut-être un surcoût par rapport au financement perçu via le GHS. Ceci pourrait être vérifié par une étude de « micro-costing » .

## 5.4 Limites de l'étude

Une première limite qui peut être soulevée pour cette étude est la méthodologie validée lors de sa conception, puisque son caractère rétrospectif génère des biais par le recueil « à posteriori » des données. Il s'agit cependant de la méthodologie la plus couramment utilisée à l'hôpital par manque d'alternatives, sauf à la mettre en place dès l'annonce du changement de mode de financement des ASE.

On peut également soulever le fait qu'il s'agit d'une étude monocentrique observant les pratiques de prescription d'un seul centre hospitalier. Sachant qu'il existe de nombreuses disparités inter-régionales concernant la prise en charge des patients dialysés, les résultats observés ne sont donc peut-être pas le reflet de l'ensemble des pratiques des centres français. Cependant, comme discuté précédemment, un certain nombre de caractéristiques sont conformes à celles observées au plan national.

Par ailleurs, le recueil du nombre de transfusions et la quantité de produits sanguins labiles consommés dans chacune des deux périodes aurait pu apporter un regard supplémentaire dans les pratiques liées à l'utilisation des ASE. Néanmoins cette donnée est de recueil difficile à l'échelle de la pharmacie.

Concernant les limites relatives aux méthodes d'analyse statistique, les points suivants peuvent être discutés :

D'une part, le fait que les données de cette étude ne correspondent à des données que partiellement appariées (277 patients en communs soit 24% de chevauchement), justifie que l'on ait effectué à la fois un test de comparaison des moyennes sur échantillons indépendants, en premier lieu, et à la fois un test sur échantillons non indépendants, en second lieu et en complément du premier test.

D'autre part, concernant la méthode des moyennes de moyennes pour le traitement des taux d'hémoglobine : cela a pour effet de lisser les volumes, ce qui n'est pas impactant au vu du nombre de mesures réalisées en moyenne sur chaque mois (431 en moyenne sur la période 1, 623 sur la période 2). Afin d'écartier toute interprétation faussée, et en complément de ce premier test, un test de comparaison des moyennes des valeurs d'hémoglobine totales sur la période avec les données brutes (sans passer par des moyennes de moyennes) a été réalisé. On retrouve bien les mêmes résultats, ce qui vérifie la méthode initiale.

Les « éléments confondants » à prendre en compte dans l'interprétation du résultat relatif aux taux d'hémoglobine sont tous les autres critères recueillis en parallèle (score de comorbidité, facteurs biologiques de résistance à l'EPO...). Ces éléments sont dits « confondants » car ils peuvent jouer sur le lien entre dispensation d'ASE et taux d'hémoglobine, et expliquer la différence observée entre les 2 groupes par la différence sur cet élément. L'analyse de ces critères était donc nécessaire pour prendre en considération l'ensemble des éléments de la prise en charge des patients dialysés par ASE et avoir l'interprétation la plus fine possible de l'évolution observée entre les deux périodes.

## 5.5 Conclusion de l'étude

Cette analyse comparative des deux périodes de 22 mois avant et après la sortie des ASE de la liste en sus met en évidence une différence de prise en charge de l'anémie des 877 patients dialysés inclus, principalement au niveau des taux-cibles d'hémoglobine qui sont revus à la baisse.

En résumé, les principales évolutions après le 1<sup>er</sup> mars 2014 sont :

- Une augmentation du nombre de patients pris en charge, accompagnée *de facto* d'une augmentation de séjours et de prescriptions d'ASE proportionnelles ;
- Une diminution du taux moyen d'hémoglobine qui suit les recommandations internationales, accompagnée d'une diminution du taux de valeurs supra-thérapeutiques supérieure à une augmentation du taux de valeurs infra-thérapeutiques ;
- Une absence d'augmentation de la dose d'EPO par injection ;
- Une augmentation de la consommation en fer, en ligne également avec les recommandations de bon usage des ASE ;
- Une diminution des événements thromboemboliques, cohérent avec le taux d'hémoglobine plus bas ;
- Une diminution des facteurs biologiques de résistance aux ASE ;
- Une absence de différence de profils de comorbidités.

Le changement de mode de financement des ASE à l'hôpital semble donc avoir incité les professionnels de santé à être plus raisonnés sur leur utilisation. Le bon usage semble respecté voire intensifié, suggérant une bonne implication et coordination des prescripteurs et pharmaciens dans l'encadrement de l'utilisation des ASE. Seule l'augmentation de la proportion de valeurs d'hémoglobine inférieures à 100 g/L sur la période post radiation est à surveiller car elle pourrait être signe d'une moins bonne efficacité des ASE.

On peut donc conclure qu'au CHU de Reims, les patients ont continué d'être traités, la qualité de la prise en charge n'a pas été altérée, les recommandations concernant la diminution de la cible d'hémoglobine a été respectée, tout en étant économiquement non pénalisant pour l'hôpital.

# Conclusion

---

Cette étude montre qu'il est indispensable d'évaluer les évolutions de prise en charge financière des innovations thérapeutiques coûteuses et par conséquent de leurs impacts, tant sur le plan clinique que économique ou organisationnel, à plus ou moins long terme. En effet, il ne serait pas souhaitable que ces changements de mode de financement pour une maîtrise des dépenses de santé ne préservent pas l'accès des patients au traitement et la qualité de leur prise en charge à l'hôpital. Dans le cas précis de cette étude concernant les ASE, le recul était suffisant puisque de 20 ans par rapport à l'intégration des ASE dans la prise en charge de l'IRCT, de 10 ans par rapport à l'arrivée des biosimilaires, et de 3 ans par rapport à leur sortie de la liste en sus. De plus, il serait important de réitérer à l'avenir cette évaluation au vu de l'enjeu de santé publique que cette pathologie représente et de l'innovation importante que les ASE ont représenté dans sa prise en charge, dont il serait regrettable de ne plus avoir le bénéfice.

On peut conclure que le changement de mode de financement des ASE n'a pas eu l'impact négatif préjugé au moment de la décision de radiation de la liste en sus, ce qui est rassurant pour les patients comme pour les professionnels de santé qui ont fortement contribué au maintien de la qualité de la prise en charge des patients dialysés.

Il sera en revanche intéressant de réaliser ce type d'étude pour les autres médicaments radiés de la liste en sus, particulièrement ceux qui l'ont été pour des raisons différentes des ASE et qui, contrairement à celles-ci, restent trop coûteux pour pouvoir être financés dans le GHS (c'est le cas des anticancéreux par exemple). Dans cette situation, la dimension de l'accès des patients au traitement sera beaucoup plus importante et les arrêts de traitement dus au changement de mode de financement seront particulièrement pertinents à quantifier.

Pour cela, il serait nécessaire d'élaborer de nouveaux moyens méthodologiques de recueils de données à posteriori afin de faciliter cette récolte pour une meilleure qualité d'analyse, ou au contraire, de débiter l'étude et le recueil des données beaucoup plus en amont dès la modification effective du mode de financement.

# Annexes

## Annexe 1 : Tableau des ASE indiqués dans le traitement de l'anémie liée à l'Insuffisance Rénale Chronique

Spécialité DCI Laboratoire	Indication dans l'IRC	Date du dernier avis	SMR	ASMR	Prise en charge Oui/non
<b>BINOCRIT</b> (biosimilaire d'EPREX) Epoétine alpha Sandoz	Traitement de l'anémie symptomatique associée à l'insuffisance rénale chronique (IRC) chez l'adulte et l'enfant : <ul style="list-style-type: none"> <li>Traitement de l'anémie secondaire à une insuffisance rénale chronique chez les enfants et les patients adultes hémodialysés et les patients adultes en dialyse péritonéale.</li> <li>Traitement de l'anémie sévère d'origine rénale accompagnée de symptômes cliniques chez les patients adultes insuffisants rénaux non encore dialysés.</li> </ul>	17/04/2013	Important	-	Oui
<b>RETACRIT</b> (biosimilaire d'EPREX) Epoétine zéta Hospira	Traitement de l'anémie symptomatique associée à l'insuffisance rénale chronique (IRC) chez l'adulte et l'enfant : <ul style="list-style-type: none"> <li>Traitement de l'anémie associée à l'insuffisance rénale chronique chez les enfants et les patients adultes hémodialysés et chez les patients adultes en dialyse péritonéale.</li> <li>Traitement de l'anémie sévère d'origine rénale accompagnée de symptômes cliniques chez les patients adultes insuffisants rénaux non encore dialysés.</li> </ul>	18/09/2013	Important	-	Oui
<b>NEORECORMON</b> Epoétine bêta Roche	Traitement de l'anémie symptomatique associée à l'insuffisance rénale chronique (IRC) chez l'adulte et l'enfant.  Prévention de l'anémie du nouveau-né prématuré, de poids de naissance compris entre 750 et 1500 g et dont l'âge gestationnel est inférieur à 34 semaines.	06/10/2010	Important	-	Oui
<b>EPORATIO</b> Epoétine thêta Ratiopharm	Traitement de l'anémie symptomatique associée à l'insuffisance rénale chronique chez l'adulte.  Traitement de l'anémie symptomatique des patients atteints d'un cancer adultes atteints de tumeurs malignes non myéloïdes et traités par chimiothérapie.	10/02/2010	Important	ASMR : V par rapport aux autres agents stimulants l'érythropoïèse	Oui
<b>ARANESP</b> Darbépoétine alfa Amgen	Traitement de l'anémie symptomatique liée à l'insuffisance rénale chronique (IRC) chez l'adulte et l'enfant.  Traitement de l'anémie symptomatique chez des patients adultes atteints de pathologies malignes non myéloïdes et recevant une chimiothérapie.	06/10/2010	Important	-	Oui
<b>MIRCERA</b> Méthoxy polyéthylène glycol-epoétine Roche	Traitement de l'anémie symptomatique associée à l'insuffisance rénale chronique (IRC) chez l'adulte.	Avis du 19 décembre 2007	Important	ASMR : V par rapport aux autres agents stimulants l'érythropoïèse	Oui

HAS - Direction de l'Évaluation Médicale, Économique et de Santé Publique  
Avis 2

5/14

## Annexe 2 : Tableau de traçabilité des dispensations des ASE à la pharmacie

PRODUIT	Date du lundi de la semaine de délivrance	Nom du patient	Numéro IPP	UF	Lun	Mar	Mer	Jeu	Ven	Sam	Dim	Motif de retour - doses retournées en bleu suivi de r + date de retour	Remarques
MIRCERA	24/03/2014		29709310	1160			75						
MIRCERA	21/04/2014		29709310	1160			75						
MIRCERA	19/05/2014		29709310	1160			75						
MIRCERA	07/07/2014		29709310	1160			30						
MIRCERA	04/08/2014		29709310	1160			30						
MIRCERA	01/09/2014		29709310	1160			30						
MIRCERA	29/09/2014		29709310	1160			30						
MIRCERA	27/10/2014		29709310	1160			30						
MIRCERA	27/10/2014		29941677	1160			150						
ARANESP	10/11/2014		29941677	1160			60						
ARANESP	17/11/2014		29941677	1160			60						
ARANESP	24/11/2014		29941677	1160			60						Hb =9,7 g/dl le 19/11/2014
ARANESP	01/12/2014		29941677	1160			60						
ARANESP	08/12/2014		29941677	1160			60						Hb = 9,4 g/dl le 03/12/2014
ARANESP	15/12/2014		29941677	1160			60						
ARANESP	22/12/2014		29941677	1160		30							Hb=12,5g/dl le 17,12,2014
ARANESP	30/12/2014		29941677	1160		30							Hb=12,5g/dl le 17,12,2014
ARANESP	23/02/2015		29941677	1160			10						
ARANESP	02/03/2015		29941677	1160			10						
ARANESP	09/03/2015		29941677	1160			10						
ARANESP	16/03/2015		29941677	1160			20						
ARANESP	23/03/2015		29941677	1160			20						
ARANESP	30/03/2015		29941677	1160			20						
ARANESP	06/04/2015		29941677	1160			20						
ARANESP	13/04/2015		29941677	1160			20						
ARANESP	20/04/2015		29941677	1160			20						
ARANESP	27/04/2015		29941677	1160			20						
ARANESP	04/05/2015		29941677	1160			20						
ARANESP	11/05/2015		29941677	1160			20						
ARANESP	18/05/2015		29941677	1160			20						

**Annexe 3 : Procédure de validation pharmaceutique de la dispensation des ASE au CHU de Reims pour le service de dialyse**

 Centre Hospitalier Universitaire de Reims	Codification / Version
<b>Validation pharmaceutique des prescriptions hebdomadaires d'Erythropoïétines pour le service d'hémodialyse adulte</b>	Page : 8/8

ANNEXE I – Adaptation des doses  
(service d'hémodialyse – document remis par I. Kazes le 05/11/2010)

**Prise en charge de l'Anémie en Hémodialyse ( octobre 2009 )**

**Recommandations (afssaps mai 2005) adaptées au service**

Objectifs du service = 10 gr/dl <Hb< 12 gr/dl

- 1) **La commande des EPO** pour la semaine suivante pour tout le service d'Hémodialyse est envoyée **tous les vendredi avant midi**
- 2) **L'EPO des patients qui passent en hémodialyse est prescrite par les médecins de l'hémodialyse.**
- 3) **4 EPO** sont prescrites  
 NEORECORMON et EPREX le plus souvent à raison de 3x/semaine (plus efficace), 150-300 UI/kg/sem  
 ARANESP : 1 fois/semaine les **mercredi** et **jeudi**, si dialyse 2x/sem : faire le mardi (pour plus de simplicité), 0.45µg/kg/sem  
 MIRCERA : 1 injection 1 fois/4 semaines
- 4) **Objectifs/cibles**  
 Hb = 10-12 gr/dl (EMEA oct 2007, révision ASE)  
 Ferritinémie = 400-800 µg/l (afssaps : 200-500 µg/l)  
 Fer Sérique = 9-30 µmol/l  
 Coefficient de saturation = >20% ( afssaps : 30-40%)

**REGLES D'ADAPTATION DES DOSES D'EPO/Hémodialyse :**

concentration (Hb) g/dl	variation (Hb) en g/dl	Par rapport à l'Hb de base
13,00	interrompre le tt jusqu'à Hb<13,0g/dl puis EPO à 50% de dose précédente	diminuer la dose de 50% ↗ >2
12,00	diminuer la dose de 25%	diminuer la dose de 25% ↗ >1
10,00	pas d'adaptation	pas d'adaptation
9,00	augmenter dose de 25%	augmenter dose de 25% ↘ 1-2
	augmenter la dose de 50%	augmenter la dose de 50% ↘ >2

## Annexe 4 : Requête Hémodialyse utilisée pour l'extraction des patients de l'étude

The screenshot displays the HemodialyseHR software interface. The title bar indicates the version is Rel 1.0 2014 - v04 20141114 [RSV07008 - ikazes (15) - application publiée] [accès VIDAL HOPTIMAL version 15/12/2015]. The main window shows the 'Assistant statistiques' (Statistical Assistant) for the 'Hemodialyse Muguet' location. The query type is 'ik epo hors GHS'. The number of cases verifying the query is 33454, and the number of patients is 574. The current number of patients is 314. The query is configured with the following parameters:

- Requêtes types:** ik epo hors GHS
- Localisation:** Hemodialyse Muguet
- Famille:** [Empty]
- Fichier:** TRAITEMENTS\_EN\_SEANCE
- DATE\_SEANCE:** >= 01/03/2014
- DATE\_SEANCE:** <= 31/12/2015
- NUM\_TYPE:** = 1
- Fichier de sortie pour la statistique:** TRAITEMENTS\_EN\_SEANCE
- Nom de l'état de sortie pour l'édition:** 2016-04-18 ik epo hors GHS.4QR
- A exploiter dans:** états rapides

The interface also includes a 'Fonctions' (Functions) menu on the left with options like 'Plannings', 'Séances de dialyse', 'Gestion des documents', 'Biologie', 'Gestion des bibliothèques', 'Exploitation des données', 'Editions diverses', 'Statistiques', and 'Générateur de tableaux'. The bottom status bar shows 'entête / pied de page' set to 'entête - gauche'.

# Bibliographie

---

1. FHF (Fédération Hospitalière de France). *Rapport 2015 sur les produits de santé à l'hôpital*. 73 p.
2. HAS (Haute Autorité de Santé). *Rapport d'activité 2015*. 145 p.
3. LEEM (Les Entreprises du Médicament). *Bilan économique 2016*. 94 p.
4. CHARPY, C. *Les Comptes de la sécurité Sociale - Résultats 2015, Prévisions 2016*. 195 p. (2016).
5. PLFSS (*Projet de Loi de Financement de la Sécurité Sociale*) pour 2017 - Annexe 7. 68 p. (2016).
6. *Rapport de la Cour des comptes sur l'application des lois de financement de la sécurité sociale 2015 - Chapitre X : l'insuffisance rénale chronique terminale : favoriser des prises en charge plus efficaces*. 33 p. (2015).
7. Le portail du service public de la Sécurité Sociale. Les grandes dates de l'histoire de la Sécurité Sociale. Available at: <http://www.securite-sociale.fr/Les-grandes-dates-de-l-histoire-de-la-Securite-sociale>. (Accessed: 4th April 2017)
8. Financement des établissements de santé. *Ministère des Affaires sociales et de la Santé* (2010). Available at: <http://social-sante.gouv.fr/professionnels/gerer-un-etablissement-de-sante-medico-social/financement/article/financement-des-etablissements-de-sante>. (Accessed: 4th April 2017)
9. ATIH (Agence Technique de l'Information sur l'Hospitalisation). Programme de médicalisation des systèmes d'information en médecine, chirurgie, obstétrique et odontologie. Available at: <http://www.atih.sante.fr/mco/presentation>. (Accessed: 4th April 2017)
10. ATIH (Agence Technique de l'Information sur l'Hospitalisation). Présentation des modalités de financement - SSR. Available at: <http://www.atih.sante.fr/presentation-des-modalites-de-financement-ssr>. (Accessed: 4th April 2017)
11. *Décret n° 2013-870 du 27 septembre 2013 relatif au contrat de bon usage des médicaments et des produits et prestations mentionné à l'article L. 162-22-7 du code de la sécurité sociale. Journal Officiel de la République Française du 29 septembre 2013*.
12. *Article L. 162-22-7 du Code de la sécurité sociale. Journal officiel de la République Française*.
13. L'accès au marché d'un médicament. Available at: <http://www.kjer-france.org/wp-content/uploads/2013/03/Etapes-AMM.pdf>. (Accessed: 5th April 2017)
14. Haute Autorité de Santé - La HAS. Available at: [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/fc\\_1249599/fr/la-has](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/fc_1249599/fr/la-has). (Accessed: 5th April 2017)
15. Haute Autorité de Santé - Évaluation médico-économique des produits de santé. Available at: [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/r\\_1502595/fr/evaluation-medico-economique-des-produits-de-sante](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/r_1502595/fr/evaluation-medico-economique-des-produits-de-sante). (Accessed: 5th April 2017)

16. Ministère des Affaires sociales et de la Santé. Le CEPS (Comité économique des produits de santé). (2017). Available at: <http://social-sante.gouv.fr/ministere/acteurs/instances-rattachees/article/ceps-comite-economique-des-produits-de-sante>. (Accessed: 5th April 2017)
17. *Décret n° 2016-349 du 24 mars 2016 relatif à la procédure et aux conditions d'inscription des spécialités pharmaceutiques sur la liste mentionnée à l'article L. 162-22-7 du code de la sécurité sociale. Journal Officiel de la République Française du 25 mars 2016.*
18. *Décret n° 2015-1469 du 13 novembre 2015 portant suppression de commissions administratives à caractère consultatif. Journal Officiel de la République Française du 14 novembre 2015.*
19. DGOS (Direction Générale de l'Offre de Soins). *Instruction du 16 décembre 2016 relative à la procédure d'inscription et de radiation d'une spécialité pharmaceutique dans une ou plusieurs indications thérapeutiques de la liste mentionnée à l'article L. 162-22-7 du code de la sécurité sociale.*
20. IGAS (Inspection Générale des Affaires Sociales). *Pertinence d'une intégration du montant des agents stimulant l'érythropoïèse dans les tarifs de dialyse.* 66 p. (2010).
21. Ministère de la santé. *Circulaire N°DSS/FSS/DHOS/E2/SG/2009/180 du 16 juin 2009 relative aux actions locales à conduire (contrôle des contrats de bon usage, application du dispositif de régulation) pour la maîtrise des produits de santé des listes en sus.* 54 p.
22. CEPS. *Rapport d'activité 2015.* 188 p. (2016).
23. Commission des Comptes de la Sécurité Sociale. *Fiche éclairage extraite du rapport de la Commission des Comptes de la Sécurité Sociale - Les médicaments de la liste en sus.* (2013).
24. OMEDIT Normandie. *Point sur les radiations d'indications de la liste en sus et les modalités de prise en charge.* (2016). Available at: <http://www.omedit-normandie.fr/media-files/point-radiation-liste-en-sus-et-modalites-de-prise-en-charge-1,4889.pdf>. (Accessed: 25th March 2017)
25. AMELI (Assurance Maladie en ligne). *Base des médicaments et informations tarifaires.* Available at: <http://www.ameli.fr/>. (Accessed: 5th April 2017)
26. *Arrêté du 13 février 2014 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques prises en charge en sus des prestations d'hospitalisation mentionnée à l'article L. 162-22-7 du code de la sécurité sociale. Journal Officiel de la République Française du 20 février 2014.*
27. *Arrêté du 25 février 2014 fixant pour l'année 2014 les éléments tarifaires mentionnés aux I et IV de l'article L. 162-22-10 du code de la sécurité sociale. Journal Officiel de la République Française du 28 février 2014.*
28. Ministère des affaires sociales, de la santé et des droits des femmes. *Observatoire économique de l'hospitalisation publique et privée - Rapport octobre 2014.* 23 p.
29. DGOS (Direction Générale de l'Offre de Soins), DGS (Direction Générale de la Santé), DSS (Direction de la Sécurité Sociale). *Comité National de suivi des érythropoïétines.* (2014).

Available at: [http://www.fehap.fr/upload/docs/application/pdf/2014-05/dgos\\_dss\\_dgs.pdf](http://www.fehap.fr/upload/docs/application/pdf/2014-05/dgos_dss_dgs.pdf).  
(Accessed: 26th March 2017)

30. Agence de la BioMédecine. *REIN (Registre Epidemiologie Information Néphrologie) - Rapport annuel 2014*. 369 p.
31. Stengel, B. L'insuffisance rénale chronique : une épidémie ? *Presse Médicale* **40**, 1020–1027 (2011).
32. HAS (Haute Autorité de Santé). *Guide du parcours de soins - Maladie Rénale Chronique de l'adulte*. 56 p. (2012).
33. KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes). *Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease*. 163 p. (2012).
34. VIDAL. Insuffisance rénale chronique: la maladie. Available at: [https://www.vidal.fr/recommandations/1832/insuffisance\\_renale\\_chronique/la\\_maladie/](https://www.vidal.fr/recommandations/1832/insuffisance_renale_chronique/la_maladie/).  
(Accessed: 4th April 2017)
35. Thomas, R., Kanso, A. & Sedor, J. R. Chronic kidney disease and its complications. *Prim. Care* **35**, 329–344, vii (2008).
36. Agence de la BioMédecine. La maladie rénale chronique - Document destiné aux professionnels de santé. (2010). Available at: [https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/depliant\\_mrc\\_vdef.pdf](https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/depliant_mrc_vdef.pdf). (Accessed: 5th April 2017)
37. Noël, D. & Landais, P. Epidemiology of chronic kidney disease. *Rev. Prat.* **62**, 38–42 (2012).
38. Agence de la BioMédecine, HAS (Haute Autorité de Santé). Communiqué de presse - Comment améliorer l'efficacité de la prise en charge des patients traités pour IRCT en France? (2014).
39. SFNDT (Société Francophone de Néphrologie Dialyse et Transplantation). *Rapport sur la dialyse chronique en France en 2016*. 49 p. (2016).
40. Laville, M. & Rognant, N. Natural course of chronic kidney disease. *Rev. Prat.* **62**, 30–33 (2012).
41. Société Francophone de Néphrologie Dialyse et Transplantation : accueil. Available at: <http://www.sfndt.org/sn/index.php>. (Accessed: 4th April 2017)
42. Troussard, X. *et al.* Full blood count normal reference values for adults in France. *J. Clin. Pathol.* **67**, 341–344 (2014).
43. HAS (Haute Autorité de Santé). Avis de la Commission de la Transparence du 20 mai 2015 - Aranesp. (2015).
44. KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes). *Clinical practice guideline for anemia in Chronic Kidney Disease*. 64 p. (2012).
45. Locatelli, F. *et al.* Anaemia management in patients with chronic kidney disease: a position statement by the Anaemia Working Group of European Renal Best Practice (ERBP). *Nephrol. Dial. Transplant. Off. Publ. Eur. Dial. Transpl. Assoc. - Eur. Ren. Assoc.* **24**, 348–354 (2009).

46. EMA (European Medical Agency). Résumé des Caractéristiques Produit - Aranesp. Available at: [http://www.ema.europa.eu/docs/fr\\_FR/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000332/WC500026149.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000332/WC500026149.pdf). (Accessed: 4th April 2017)
47. HAS (Haute Autorité de Santé). Bon usage du médicament - Anémie chez l'insuffisant rénal: comment utiliser les agents stimulant l'érythropoïèse. (2013).
48. Centre Hospitalier Universitaire de Reims. *Rapport d'activité 2015 du CHU de Reims*. 52 p.
49. Centre Hospitalier Universitaire de Reims. *Rapport d'activité 2014 du CHU de Reims*. 11 p.
50. Renaloo - Association de patients maladies rénales, greffe, dialyse. Signification des résultats biologiques en hémodialyse - Le KT/V. Available at: <http://www.renaloo.com/infos-sante2/la-dialyse/chiffres-a-connaître?start=6>. (Accessed: 5th April 2017)
51. De Decker, L. L'indice de co-morbidité de Charlson. *Ann Gerontol.* **2**, 159 (2009).
52. Rattanasompattikul, M. *et al.* Charlson comorbidity score is a strong predictor of mortality in hemodialysis patients. *Int. Urol. Nephrol.* **44**, 1813–1823 (2012).
53. DOPPS (Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study). Annual Report. (2012). Available at: <http://www.dopps.org/annualreport/>. (Accessed: 4th April 2017)
54. Baranger T. *et al.* Survey of erythropoiesis-stimulating agents prescription for anemia management in patients with chronic kidney disease on dialysis and not on dialysis. *ResearchGate* **33**, 63–75 (2014).
55. DOPPS (Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study). *DOPPS Practice Monitor: Emerging trends and new research*. (2017).
56. ANSM (Agence Nationale de Santé du Médicament et des produits de santé). *L'activité de gestion des risques à l'Afssaps : Organisation, fonctionnement, partenariats et développements*. 10 p. (2009).
57. APM news. Dépêche du 24 décembre 2013. *Le projet de réintégration de l'EPO dans le forfait dialyse soulève de vives réactions*. Available at : <http://www.apmnews.com/story.php?mots=etats-unis+epo&numero=243742&ctx=ec2b898c68d1f22c9562990baaf5fae5>. (Accessed: 4<sup>th</sup> April 2017)

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 5 mai 2017

<p align="center"><b>DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE</b></p> <p>présenté par : Margaux Berthet</p> <p><u>Sujet</u> : Evaluation de l'impact du changement de mode de financement des médicaments onéreux sur leur utilisation à l'hôpital : Exemple des Agents Stimulant l'Erythropoïèse chez les patients dialysés au Centre Hospitalier Universitaire de Reims</p> <p><u>Jury</u> :</p> <p>Président : M. le Docteur Sylvain DUKIC, MCUPH          Directeur : Mme le Docteur Morgane BONNET, PH          Juges : Mme le Docteur Béatrice Demoré, MCUPH          Mme le Docteur Isabelle Kazés, PH</p>	<p align="center">Vu,          Reims, le 31 mai 2017</p> <p align="center">Le Président du Jury      Directeur de thèse</p> <p align="center">M. S. DUKIC      M. M. BONNET</p>  
<p align="center">Vu et approuvé,          Nancy, le 6.04.2017</p> <p align="center">Doyen de la Faculté de Pharmacie          de l'Université de Lorraine,</p>  <p align="center">Béatrice FAIVRE          Vice-Doyen</p>  <p align="center">Francine PAULUS</p>	<p align="center">Vu,          Nancy, le 1 AVR. 2017</p> <p align="center">Le Président de l'Université de Lorraine,</p>   <p align="center">Pierre MUTZENHARDT</p> <p align="center">N° d'enregistrement : 9309</p>

N° d'identification :

**TITRE**

**Evaluation de l'impact du changement de mode de financement des médicaments onéreux sur leur utilisation à l'hôpital : Exemple des Agents Stimulant l'Erythropoïèse chez les patients dialysés au Centre Hospitalier Universitaire de Reims**

Thèse soutenue le 5 mai 2017  
Par Margaux BERTHET

**6. RESUME**

Le financement des médicaments innovants et onéreux à l'hôpital est possible en France, notamment grâce au dispositif de la « liste en sus ». Les dépenses liées à ce mode de financement étant de nos jours en croissance et le contexte économique étant de plus en plus restrictif, l'enjeu majeur est désormais de maintenir le financement de l'innovation tout en assurant la soutenabilité financière du système de santé. Lorsque les médicaments inscrits sur cette liste commencent à être utilisés plus largement ou que leur prix diminue, une réévaluation par les Autorités de Santé est effectuée, avec possibilité de radiation du médicament de la liste en sus. C'est le cas des Agents Stimulant l'Erythropoïèse (ASE), qui ont été radiés de la liste en sus au 1<sup>er</sup> mars 2014 et réintégrés dans le système de financement des Groupes Homogènes de Séjour (GHS). Cette étude a pour objectif d'évaluer l'impact de ce changement de mode de financement sur l'utilisation des ASE dans le traitement de l'anémie chez les patients dialysés au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Reims. Une comparaison de la prise en charge entre les deux périodes de 22 mois encadrant la date de sortie de la liste en sus a été conduite rétrospectivement. Tous les patients adultes dialysés ayant reçu au moins une injection d'ASE pendant l'une de ces deux périodes ont été inclus dans l'étude. Les critères suivants ont été recueillis : d'une part, les caractéristiques démographiques des patients, l'origine de la néphropathie, le score de comorbidités de Charlson et les facteurs biologiques de résistance à l'EPO. D'autre part, la prise en charge des patients dialysés a été évaluée à partir des taux d'hémoglobine hebdomadaires, du type et de la dose des ASE prescrits, des événements thromboemboliques, de la consommation en fer et du nombre de séjours et recettes GHS générés. Au total, 569 patients ont été inclus sur la 1<sup>ère</sup> période « liste en sus », 585 sur la 2<sup>ème</sup> période « intra-GHS ». Les caractéristiques des patients étaient similaires entre les deux groupes : âge médian (67 ans), sex-ratio (1,5), origine de la néphropathie (principalement diabétique et vasculaire), comorbidités et proportion des facteurs biologiques de résistance. Le taux médian d'hémoglobine était de 10,9 g/dL sur la 2<sup>ème</sup> période, significativement inférieur à la 1<sup>ère</sup> période (11,3 g/dL). En parallèle, le nombre d'événements thromboemboliques a diminué et la consommation en fer a augmenté significativement sur la 2<sup>ème</sup> période. Concernant l'utilisation des ASE, le nombre de prescriptions a augmenté proportionnellement à l'augmentation du nombre de patients et aucune différence n'a été observée sur la quantité d'ASE prescrite par injection. Cette étude montre une vigilance accrue des professionnels de santé après la sortie des ASE de la liste en sus sans restriction d'accès au traitement. Les taux cibles d'hémoglobine ont diminué et l'utilisation du fer a augmenté, suivant les recommandations qui ont évolué dans ce sens. On peut conclure que le changement de mode de financement des ASE n'a pas altéré la qualité de la prise en charge des patients dialysés au CHU de Reims.

**MOTS CLES :** Agents Stimulant l'Erythropoïèse - Insuffisance Rénale Chronique – Dialyse – Anémie - Financement des médicaments à l'hôpital - Liste en sus – Groupes Homogènes de Séjour - Bon usage

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Mme le Docteur Morgane BONNET	Centre Hospitalier Universitaire de Reims	Expérimentale x Bibliographique Thème 3

**Thèmes** 1 – Sciences fondamentales 2 – Hygiène/Environnement  
3 – **Médicament** 4 – Alimentation – Nutrition  
5 - Biologie 6 – Pratique professionnelle