

Analyse médico-économique de l'usage du trastuzumab : impact des biosimilaires et pertinence du recours à la voie sous-cutanée

Le trastuzumab est un anticorps monoclonal dirigé contre le récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2). Il est indiqué dans le traitement des cancers du sein et gastrique HER2 positifs.

Mis sur le marché au sein de l'Union européenne sous le nom de spécialité HERCEPTIN® (laboratoire ROCHE) au début des années 2000, le trastuzumab est administré par voie intraveineuse. En 2014, une nouvelle spécialité de HERCEPTIN® est commercialisée pour une administration par voie sous-cutanée. HERZUMA®, premier biosimilaire de HERCEPTIN IV®, est disponible en France depuis 2018. D'autres biosimilaires IV sont depuis commercialisés : KANJINTI®, ONTRUZANT®, OGIVRI® et TRAZIMERA®.

Les différentes spécialités du trastuzumab sont administrées dans les établissements de médecine, chirurgie, obstétrique (MCO) ainsi que dans le cadre d'une hospitalisation à domicile (HAD). Inscrites sur la liste en sus (*i.e.* leurs utilisations sont prises en charge par l'Assurance Maladie en sus des GHS), elles ne sont disponibles ni en ville ni en rétrocession.

En 2019 puis en 2020, le RESOMEDIT a réalisé une étude médico-économique relative à l'utilisation du trastuzumab en France. Cette étude porte sur différents points :

- les taux d'utilisation du médicament biologique de référence et des biosimilaires ;
- la part respective des formes IV et de la forme SC ;
- le codage des indications ;
- les montants par séance en médicaments, remboursés par l'Assurance Maladie, selon les spécialités, ainsi que les économies potentielles ;
- les gains par séjour associés à l'écart médicament indemnisable (EMI) pour les établissements de santé, ainsi que les gains potentiels.

1. Évolution de l'utilisation du trastuzumab

a) Consommations en mg

L'évolution de l'utilisation des différentes formes du trastuzumab (médicament de référence IV, biosimilaires IV, forme SC) a fait l'objet d'une étude entre 2019 et 2020. Les données suivantes sont issues de la nouvelle application de l'ATIH mise à disposition en juin 2021 sur le site internet ScanSanté. Différents dosages existants, les UCD sont converties en mg.

En 2019, à l'échelle nationale, la consommation globale du trastuzumab est de 102 630 440 mg pour les établissements MCO (tableau 1). En 2020, celle-ci baisse de 3,8% pour atteindre 98 755 689 mg.

Tableau 1. Evolution des consommations (en mg) du trastuzumab en établissements MCO : médicament biologique de référence IV, biosimilaires IV et forme SC.

	2020	2019	Taux d'évolution
Biosimilaires IV	42 039 328	36 248 650	+16,0%
HERZUMA 150 MG® PERF FL	1 751 091	8 034 643	-78,2%
HERZUMA 420 MG® PERF FL	4 074 248	13 900 644	-70,7%
KANJINTI 150 MG® PERF FL	1 084 989	1 010 498	+7,4%
KANJINTI 420 MG® PERF FL	4 790 971	3 228 656	+48,4%
ONTRUZANT 150 MG® PERF FL	5 483 706	8 888 829	-38,3%
ONTRUZANT 420 MG® PERF FL	5 144 342	864 799	+494,9%
OGIVRI 150 MG® PERF FL	1 337 340	320 580	+317,2%
OGIVRI 420 MG® PERF FL 1	1 095 168	0	
TRAZIMERA 150 MG® PERF FL	1 388 330	0	
TRAZIMERA 420 MG® PERF FL	15 889 143	0	
Médicament biologique de référence IV	2 212 488	6 064 918	-63,5%
HERCEPTIN 150 MG® INJ FL	2 212 488	6 064 918	-63,5%
Médicament biologique SC	54 503 873	60 316 872	-9,6%
HERCEPTIN 600 MG/5 ML® INJ FL	54 503 873	60 316 872	-9,6%
TOTAL TRASTUZUMAB	98 755 689	102 630 440	-3,8%

La part d'utilisation de la forme SC, toutes spécialités confondues, est de 58,8% et 55,2%, respectivement en 2019 et 2020. En parallèle, la consommation de la forme SC baisse de 9,6%.

La consommation de HERCEPTIN IV® baisse de 63,5% (part d'utilisation de 5,9% en 2019 et de 2,2% en 2020) tandis que la consommation des biosimilaires IV augmente de 16,0% (part d'utilisation de 35,3% en 2019 et de 42,6% en 2020). Ainsi, une augmentation du taux de pénétration des biosimilaires IV du trastuzumab est constatée en France, dans les établissements MCO, entre 2019 et 2020.

Concernant les établissements HAD, 2 898 285 mg de trastuzumab ont été consommés en 2019 et 4 732 425 mg en 2020, soit une augmentation de 63,3% (tableau 2). La crise sanitaire est une hypothèse pouvant expliquer cette évolution : les administrations ont été effectuées en HAD, tant pour les formes IV que SC.

La part d'utilisation de la forme SC, toutes spécialités confondues, est de 94,3% en 2020, bien plus importante que dans les établissements MCO.

La part d'utilisation de HERCEPTIN IV® est de 1,6% en 2020, avec une forte progression par rapport à 2019 (+809,5%)

La part d'utilisation des biosimilaires IV est de 4,1% en 2020, bien plus faible que dans les établissements MCO.

Tableau 2. Evolution des consommations (en mg) du trastuzumab en établissements HAD : médicament biologique de référence, biosimilaires et forme SC.

	2020	2019	Taux d'évolution
Biosimilaires IV	195 014	105 817	+84,3%
HERZUMA 150 MG® PERF FL	150	71 476	-99,8%
HERZUMA 420 MG® PERF FL	58 653	13 104	+347,6%
KANJINTI 150 MG® PERF FL	150	0	
KANJINTI 420 MG® PERF FL	6 867	4 620	+48,6%
ONTRUZANT 150® MG PERF FL	150	9 675	-98,5%
ONTRUZANT 420® MG PERF FL	84 362	6 943	+1 115,1%
OGIVRI 150 MG® PERF FL	0	0	
OGIVRI 420 MG® PERF FL 1	0	0	
TRAZIMERA 150 MG® PERF FL	150	0	
TRAZIMERA 420 MG® PERF FL	44 531	0	
Médicament biologique de référence IV	77 012	8 467	+809,5%
HERCEPTIN 150 MG® INJ FL	77 012	8 467	+809,5%
Médicament biologique SC	4 460 400	2 784 000	+60,2%
HERCEPTIN 600 MG/5 ML INJ FL	4 460 400	2 784 000	+60,2%
TOTAL TRASTUZUMAB	4 732 425	2 898 285	+63,3%

La consommation cumulée du trastuzumab par les établissements MCO et HAD en 2019 est de 105 642 090 mg contre 103 490 190 mg en 2020, soit une baisse de 2,0% (tableau 3). Cette diminution peut s'expliquer par le recours à d'autres protocoles thérapeutiques, et en particulier par l'utilisation du trastuzumab emtansine KADCYLA®. Au second semestre 2020, l'indication « *en monothérapie, dans le traitement adjuvant de patients adultes atteints d'un cancer du sein précoce HER2 positif qui présentent une maladie résiduelle invasive, au niveau du sein et/ou des ganglions lymphatiques, après un traitement néoadjuvant à base de taxane et d'un traitement anti-HER2* » a été inscrite sur la liste en sus ; les consommations d'UCD de KADCYLA® ont augmenté de 26,2% la même année (+28,4% en nombre de séances).

Tableau 3. Evolution des consommations (en mg) du trastuzumab en établissements MCO et HAD : médicament biologique de référence, biosimilaires et forme SC.

	2020	2019	Taux d'évolution
Biosimilaires IV	42 236 340	36 467 940	+15,8%
HERZUMA 150 MG® PERF FL	1 752 300	8 106 150	-78,4%
HERZUMA 420 MG® PERF FL	4 132 800	13 913 760	-70,3%
KANJINTI 150 MG® PERF FL	1 086 150	1 010 550	+7,5%
KANJINTI 420 MG® PERF FL	4 797 660	3 346 560	+43,4%
ONTRUZANT 150® MG PERF FL	5 483 850	8 898 450	-38,4%
ONTRUZANT 420® MG PERF FL	5 228 580	871 920	+499,7%
OGIVRI 150 MG® PERF FL	1 337 400	320 550	+317,2%
OGIVRI 420 MG® PERF FL 1	1 095 360	0	
TRAZIMERA 150 MG® PERF FL	1 388 700	0	
TRAZIMERA 420 MG® PERF FL	15 933 540	0	
Médicament biologique de référence IV	2 289 450	6 073 350	-62,3%
HERCEPTIN 150 MG® INJ FL	2 289 450	6 073 350	-62,3%
Médicament biologique SC	58 964 400	63 100 800	-6,6%
HERCEPTIN 600 MG/5 ML INJ FL	58 964 400	63 100 800	-6,6%
TOTAL TRASTUZUMAB	103 490 190	105 642 090	-2,0%

b) Consommations par séance

Les quantités de trastuzumab administrées par séance sont comparées selon l'utilisation de la forme IV ou SC pour les établissements MCO.

En 2020, 103 031 séances d'administration de trastuzumab IV ont été réalisées pour un total de 44 251 816 mg ; **soit en moyenne 430 mg/séance.**

La même année, 88 627 séances d'administration de trastuzumab SC ont eu lieu pour un total de 54 503 873 mg ; **soit en moyenne 615 mg/séance. Ainsi, les quantités de trastuzumab utilisées par séance sont supérieures de 43,0% lors du recours à la forme SC.**

Par ailleurs, 1 mg de trastuzumab IV correspond à un montant de 1,8 € TTC et 1 mg de trastuzumab SC correspond à un montant de 2,2 € TTC. **Le prix du mg du trastuzumab SC est supérieur de 20,6% au trastuzumab IV.**

En conclusion, lors d'une séance de HERCEPTIN SC[®], il est administré une quantité de trastuzumab supérieure à celle d'une séance de trastuzumab IV et selon un prix au mg plus important. Ces deux facteurs vont de pair avec une augmentation du coût global.

2. Trastuzumab : analyse des indications

Depuis 2019, un référentiel des indications des spécialités pharmaceutiques inscrites sur la liste en sus est mis à disposition sur le site du Ministère des Solidarités et de la Santé. Pour le trastuzumab, neuf indications sont répertoriées. Certaines impliquent l'association avec soit un anticancéreux injectable soit un anticancéreux per os ; et d'autres d'une utilisation du trastuzumab en monothérapie (tableau 4).

Tableau 4. Codes et libellés des indications du trastuzumab inscrites sur la liste en sus (années 2019 et 2020).

Code indication	Mode d'utilisation	Libellé de l'indication
I000159	Monothérapie	Traitement de patients adultes atteints d'un cancer du sein métastatique HER2 positif : en monothérapie, chez les patients déjà prétraités par au moins deux protocoles de chimiothérapie pour leur maladie métastatique. Les chimiothérapies précédentes doivent au moins inclure une anthracycline et un taxane, à moins que ces traitements ne conviennent pas aux patients. Les patients répondeurs à l'hormonothérapie doivent également être en échec à l'hormonothérapie, à moins que ces traitements ne leur conviennent pas.
I000160	Association IV	Traitement de patients adultes atteints d'un cancer du sein métastatique HER2 positif : en association avec le paclitaxel, chez les patients non prétraités par chimiothérapie pour leur maladie métastatique et chez lesquels le traitement par anthracyclines ne peut pas être envisagé.

I000161	Association IV	Traitement de patients adultes atteints d'un cancer du sein métastatique HER2 positif : en association avec le docétaxel, chez les patients non prétraités par chimiothérapie pour leur maladie métastatique.
I000162	Association per os	Traitement de patients adultes atteints d'un cancer du sein métastatique HER2 positif : en association à un inhibiteur de l'aromatase, chez les patientes ménopausées ayant des récepteurs hormonaux positifs, non traitées précédemment par trastuzumab.
I000163	Monothérapie	Traitement de patients adultes atteints d'un cancer du sein précoce HER2 positif : après chirurgie, chimiothérapie (néoadjuvante ou adjuvante) et radiothérapie (si indiquée).
I000164	Association IV	Traitement de patients adultes atteints d'un cancer du sein précoce HER2 positif : après une chimiothérapie adjuvante avec la doxorubicine et le cyclophosphamide, en association avec le paclitaxel ou le docétaxel.
I000165	Association IV	Traitement de patients adultes atteints d'un cancer du sein précoce HER2 positif : en association à une chimiothérapie adjuvante associant le docétaxel et le carboplatine.
I000166	Non précisé	Traitement de patients adultes atteints d'un cancer du sein précoce HER2 positif : en association à une chimiothérapie néoadjuvante, suivie d'un traitement adjuvant avec Trastuzumab, chez les patients ayant une maladie localement avancée (y compris inflammatoire) ou des tumeurs mesurant plus de 2 cm de diamètre.
I000167	Association IV	Traitement de l'adénocarcinome métastatique de l'estomac ou de la jonction œsogastrique HER2 positif, en association à la capécitabine ou au 5-fluoro-uracile et au cisplatine, chez les patients adultes n'ayant pas été précédemment traités pour leur maladie métastatique. Herceptin doit être utilisé uniquement chez les patients atteints d'un cancer gastrique métastatique dont les tumeurs présentent une surexpression de HER2 définie par IHC2+ confirmée par un résultat FISH+ ou SISH+, ou par IHC3+. Des méthodes d'analyse précises et validées doivent être utilisées.
I999999	Non précisé	Prescription en dehors d'une indication prévue par l'autorisation de mise sur le marché au sens de l'article L. 5121-12-1 du code de la santé publique.

Les arguments en faveur du recours à la forme SC sont la simplicité et la rapidité d'administration. La forme SC étant plus chère que la forme IV, son utilisation paraît justifiée dans les situations en monothérapie ou en cas d'association à un anticancéreux per os ; la pertinence du recours à la voie SC est remise en cause en cas d'association à une chimiothérapie IV.

Les situations de codage dans lesquelles une chimiothérapie IV est associée à la forme SC du trastuzumab ont été analysées à l'échelle nationale. Les données sont issues de la nouvelle application de l'ATIH mise à disposition en juin 2021 sur le site internet ScanSanté (tableau 5).

Tableau 5. Analyse nationale des situations de codage du trastuzumab SC en fonction des modes d'utilisation (monothérapie ou en association)

Indication		Nombre de séances	Proportion
Monothérapie	I000159	41 929	46,5%
	I000163		
Association per os	I000162	7 612	8,4%
Non précisé	I000166	14 972	16,6%
	I999999		
Absence de code	vide	250	0,3%
Incohérence	0, erreur de code	368	0,4%
Association IV	I000160	25 093	27,8%
	I000161		
	I000164		
	I000165		
	I000167		
TOTAL		90 224	100,0%

L'utilisation du trastuzumab SC peut être justifiée pour 54,9% des séances par une utilisation en monothérapie ou en association avec une chimiothérapie per os. Les situations de codage hors référentiel (I999999) ainsi que l'indication I000166 constituent 16,6% des séances réalisées et ne peuvent faire l'objet d'une analyse de pertinence quant à la voie d'administration privilégiée.

27,8% des indications concernent une association du trastuzumab SC à une chimiothérapie IV. Ce taux est supérieur à 40,0% dans deux régions ; la médiane est de 30,0%.

Les pratiques de codage sont sensiblement homogènes entre les établissements publics et privés avec un taux de codage des indications du trastuzumab SC en situation d'association légèrement supérieur pour les établissements privés : 30,2% pour les ex-OQN versus 26,3% pour les ex-DGF (tableau 6).

Tableau 6. Analyse nationale des situations de codage du trastuzumab SC selon le mode d'utilisation (monothérapie et association) et le profil des établissements

Indication		Ex-DGF		Ex-OQN	
		Nombre de séances	Proportion	Nombre de séances	Proportion
Monothérapie	I000159	25 331	46,0%	16 598	47,2%
	I000163				
Association per os	I000162	4 923	8,9%	2 689	7,6%
Non précisé	I000166	10 247	18,6%	4 725	13,4%
	I999999				
Absence de code	vide	0	0,0%	250	0,7%
Incohérence	0, erreur de code	68	0,1%	300	0,9%
Association IV	I000160	14 471	26,3%	10 622	30,2%
	I000161				
	I000164				
	I000165				
	I000167				
TOTAL		55 040	100,0%	35 184	100,0%

Les éléments suivants sont à prendre en compte dans le choix du recours à la forme SC dans les indications relevées :

- La HAS a accordé une ASMR V à la forme SC du trastuzumab, c'est-à-dire une absence d'amélioration du service médical rendu par rapport à la forme IV.
- De Cock et al¹. ont mené une étude prospective multicentrique et observationnelle dans laquelle le temps de préparation et d'administration du trastuzumab en IV *versus* SC par les soignants a été évalué, ainsi que le temps d'immobilisation du patient au fauteuil. Le temps soignant est de 18,8 minutes par séance pour une administration par voie SC et de 31,8 minutes pour une administration par voie IV. Le temps gagné par séance (13 min) est réparti comme suit : 6,3 minutes pour la préparation et 6,7 minutes pour l'administration. Dans la même étude, le gain de temps pour le patient est estimé à 55 minutes. Si ce gain de temps est significatif et intéressant dans le cadre d'une monothérapie, la co-administration d'une chimiothérapie IV limite ce bénéfice. Ainsi, l'utilisation du trastuzumab par voie SC peut se justifier par un gain de temps patient et soignant, mais avec un surcoût important pour l'établissement de santé et la collectivité (détaillé ci-après).

Il est à noter que la monographie de HERCEPTIN SC[®] a évolué en 2021 quant à la surveillance du patient après injection : « *Les patients doivent être surveillés pendant 30 minutes après la première injection et pendant 15 minutes après les injections suivantes pour les signes ou symptômes de réactions liées à l'administration* ». Pour les autres formes, il est retrouvé : « *Les patients doivent être surveillés pendant au moins six heures après le début de la première perfusion et pendant deux heures après le début des perfusions suivantes pour des symptômes tels que fièvre, frissons ou autres symptômes liés à la perfusion* ». Cette évolution est à prendre en compte dans la stratégie future des établissements.

- Il a été constaté que le code initialement utilisé dans une situation de traitement d'induction en néoadjuvant a été maintenu quand le patient est passé dans une situation de traitement de maintenance. La notice explicative relative au référentiel administratif portant la codification des indications des spécialités pharmaceutiques inscrites sur la liste en sus d'octobre 2020 précise les modalités de maintien d'un code en situation de maintenance : « Pour un traitement d'entretien qui intervient à la suite d'une indication AMM prise en charge en sus, le code est celui de l'indication inscrite sur [la liste en sus] ou de l'indication agréées aux collectivités. » Cette situation est adaptée aux situations où il n'existe pas de code spécifique pour la maintenance. Dans le cas du trastuzumab :
 - Le code I000159 est réservé aux patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique prétraité ;
 - Le code I000163 est dédié aux situations de traitement du cancer du sein après chirurgie, chimiothérapie (néoadjuvante ou adjuvante) et radiothérapie (si indiquée).Ainsi, les situations de maintenance bénéficient de codes spécifiques et l'argument de maintien du code initial ne se justifie pas.

En conclusion, en fonction des pratiques, les situations d'utilisation du trastuzumab SC avec un code indication précisant une association avec une chimiothérapie IV paraît non pertinente et justifie d'une action corrective.

¹ **De Cock E, Pivot, X, Hauser N et coll.** A time and motion study of subcutaneous versus intravenous trastuzumab in patients with HER2-positive early breast cancer. *Cancer Med* 2016;5(3):389-97.

3. Trastuzumab : analyse des montants remboursés par séance par l'Assurance Maladie en 2019 et 2020 (établissements MCO)

L'objectif de cette analyse est de calculer les montants par séance pour toutes les UCD existantes de trastuzumab ; les données (montants et séances) sont disponibles sur ScanSanté.

Cinq établissements de santé sont concernés par « l'expérimentation faisant évoluer les modalités de la connaissance de l'utilisation et de la prise en charge des médicaments onéreux administrés par les établissements de santé » (article 51)² au sein des régions Bourgogne-Franche-Comté, Centre-Val de Loire, Hauts-de-France, Nouvelle-Aquitaine et Occitanie. Ces établissements ont désormais un mode de financement des molécules onéreuses différent et sont donc exclus de cette analyse. Les données les concernant ont donc été préalablement retirées.

Lors de l'analyse, une valeur aberrante pour ONTRUZANT 420 mg[®] (1284 €/séance) a été constatée et signalée à la Direction de la Sécurité Sociale. En conséquence, les données concernant ONTRUZANT 420 mg[®] ont été retirées pour le calcul du montant par séance des biosimilaires.

En France, le coût moyen d'une séance d'administration du trastuzumab (toutes formes confondues) diminue : 1042 € en 2019 contre 1019 € en 2020 (tableau 7). Pour HERCEPTIN 150 mg IV[®], le montant par séance est de 943 € en 2019 et de 973 € en 2020 contre 1324 € et 1320 € respectivement pour HERCEPTIN 600 mg/5 ml SC[®]. Le montant par séance pour les biosimilaires (sans ONTRUZANT 420 mg[®]) est de 727 € en 2019 et de 671 € en 2020.

Tableau 7. Analyse nationale des montants remboursés par séance selon la spécialité du trastuzumab commercialisée

A noter que différentes spécialités de trastuzumab peuvent être utilisées dans une même séance, ce qui explique que le nombre total de séances de trastuzumab ne correspond pas à la somme des séances par spécialité.

	Séances		Montants (€)		Montants (€) /séance	
	2020	2019	2020	2019	2020	2019
HERZUMA [®]	13 857	54 363	10 087 905	39 224 982	728	722
KANJINTI [®]	14 335	10 038	10 558 562	7 988 788	737	796
OGIVRI [®]	5 976	838	3 921 123	534 654	656	638
ONTRUZANT [®]	24 582	23 982	23 956 110	18 304 220	975	763
TRAZIMERA [®]	39 283		24 744 640		630	
TOTAL BIOSIMILAIRES	98 033	89 221	73 268 341	66 052 644	747	740
BIOSIMILAIRES sans ONTRUZANT 420 MG[®]	85 811	87 039	57 577 750	63 318 136	671	727
HERCEPTIN 150 MG [®] INJ FL	5 163	14 972	5 022 365	14 113 564	973	943
HERCEPTIN 600 MG/5 ML [®] INJ FL	88 627	99 810	116 993 186	132 117 856	1 320	1 324
TRASTUZUMAB	191 658	203 743	195 283 892	212 284 064	1 019	1 042

Ainsi, pour l'année 2020, utiliser un biosimilaire IV plutôt que HERCEPTIN SC[®] entraîne une économie nationale moyenne pour l'Assurance Maladie de 649 € par séance. De même, utiliser un biosimilaire IV plutôt que HERCEPTIN 150 mg IV[®] entraîne une économie moyenne pour l'Assurance Maladie de 302 € par séance.

² Arrêté du 28 août 2019 relatif à l'expérimentation faisant évoluer les modalités de la connaissance de l'utilisation et de la prise en charge des médicaments onéreux administrés par les établissements de santé

À noter qu'aucune modification de tarif de responsabilité pour les spécialités de trastuzumab n'est survenue sur les deux années d'études.

Il existe des disparités d'économies entre les régions :

- Les économies potentielles pour l'Assurance Maladie entre les biosimilaires IV et HERCEPTIN SC[®] sont comprises entre 446 € et 785 € par séance pour l'année 2020 ;
- La moyenne des économies des différentes régions est de 615 €, avec un écart type de 97 €.

En complément, les économies potentielles pour l'Assurance Maladie entre les biosimilaires IV et HERCEPTIN IV[®] sont comprises entre -17 € (c'est-à-dire un montant remboursé par séance inférieur avec HERCEPTIN IV[®], pour une région avec un faible nombre de séances pour cette spécialité) et 544 € par séance. La moyenne des économies des différentes régions est de 303 €, avec un écart-type de 158 €.

Plusieurs hypothèses sont formulées afin d'évaluer les économies potentielles de l'Assurance Maladie d'après les données de 2020 (tableau 8).

Tableau 8. Hypothèses d'économie pour l'Assurance Maladie en fonction des thérapeutiques utilisées (médicament de référence ou biosimilaire, voie IV ou SC)

	Hypothèse 1	Hypothèse 2	Hypothèse 3
Montant/séance	973 €	1 320 €	1 320 €
Nombre de séances	5 163	88 627	25 093
Montant total	5 022 365 €	116 993 186 €	33 124 330 €
Montant potentiel *	3 464 287 €	59 467 239 €	16 836 985 €
Economie	1 558 078 €	57 525 947 €	16 287 346 €

*Montant potentiel : nombre de séances multiplié par le montant remboursé par séance d'administration d'un biosimilaire (ne tient pas compte de l'ONTRUZANT 420 mg[®])

- Dans la première hypothèse, la totalité de HERCEPTIN IV[®] est remplacée par un biosimilaire (montant remboursé par séance des biosimilaires sans ONTRUZANT 420 mg[®]). À l'échelle nationale, l'économie potentielle est de 1 558 078 €.
- La deuxième hypothèse consiste à remplacer HERCEPTIN SC[®] par un biosimilaire dans la totalité des indications. Cette hypothèse est difficilement réalisable : elle signifie l'arrêt total de l'utilisation de la forme SC en intra-hospitalier. À l'échelle nationale, l'économie potentielle est de 57 525 947 €.
- La troisième hypothèse consiste à remplacer HERCEPTIN SC[®] par un biosimilaire dans les indications avec association à une chimiothérapie IV. À l'échelle nationale, l'économie potentielle est de 16 287 346 €.

Ces éléments montrent qu'une utilisation rationnelle des biosimilaires et de la forme SC générerait une économie importante sans augmenter sensiblement les contraintes du patient et du service de soin.

4. Trastuzumab : analyse des gains 2019 et 2020 pour les établissements de santé MCO

Pour chaque spécialité, l'EMI par séance est calculé. Cette somme représente le gain réalisé par les établissements de santé. Ce calcul est effectué pour chaque région et au niveau national, pour toutes les spécialités du trastuzumab. Comme pour les montants par séance, les données des établissements de santé inclus dans l'expérimentation article 51 ont été retirées.

Pour HERCEPTIN[®] SC, au niveau national, l'EMI par séance en 2019 est de 24 € contre 29 € en 2020 (tableau 9). Il est légèrement plus faible que celui obtenu avec HERCEPTIN IV[®] (25 € en 2019 et 39 € en 2020).

Tableau 9. Calcul des EMI (en euros) par séance en fonction du produit utilisé

A noter que différentes spécialités de trastuzumab peuvent être utilisées dans une même séance, ce qui explique que le nombre total de séances de trastuzumab ne correspond pas à la somme des séances par spécialité.

	Séances		EMI		EMI/séance	
	2020	2019	2020	2019	2020	2019
HERZUMA [®]	13 857	54 363	3 292 892	12 926 764	238	238
KANJINTI [®]	14 335	10 038	3 459 577	2 045 831	241	204
OGIVRI [®]	5 976	838	1 917 017	227 987	321	272
ONTRUZANT [®]	24 582	23 982	17 160 630	7 452 218	698	311
TRAZIMERA [®]	39 283		14 084 642		359	
BIOSIMILAIRES TOTAL	98 033	89 221	39 914 757	22 652 800	407	254
BIOSIMILAIRES sans ONTRUZANT 420 MG[®]	85 811	87 039	27 454 981	20 798 129	320	239
HERCEPTIN 150MG[®] INJ FL	5 163	14 972	200 682	366 841	39	25
HERCEPTIN 600 MG/5 ML[®] INJ FL	88 627	99 810	2 605 959	2 348 523	29	24
TRASTUZUMAB	191 658	203 743	42 721 398	25 368 164	223	125

Avec les biosimilaires du trastuzumab IV (en excluant ONTRUZANT 420 mg[®]), l'EMI par séance est beaucoup plus important. Au niveau national, il s'élève à 239 € en 2019 et à 320 € en 2020.

Ainsi, pour l'année 2020, le fait d'utiliser un biosimilaire IV plutôt que l'HERCEPTIN SC[®] entraîne un gain moyen pour les établissements de 291 € par séance.

De même, le fait d'utiliser un biosimilaire IV plutôt que l'HERCEPTIN 150 mg IV[®] entraîne un gain moyen pour les établissements de 281 € par séance.

Ces éléments économiques montrent que l'utilisation des biosimilaires apporte aux établissements de santé un gain bien plus important qu'avec HERCEPTIN, IV et SC[®]. De la même manière que pour les montants remboursés, trois hypothèses sont émises afin d'évaluer les gains potentiels pour les établissements d'après les données de 2020 (tableau 10).

Tableau 8. Hypothèses de gain pour les établissements en fonction des thérapeutiques utilisées (médicament de référence ou biosimilaires, voie IV ou SC)

	Hypothèse 1	Hypothèse 2	Hypothèse 3
EMI/séance	39 €	29 €	29 €
Nombre de séances	5 163	88 627	25 093
EMI total	200 682 €	2 605 959€	737 826 €
EMI potentiel*	1 651 887 €	28 355 952 €	8 028 433 €
Différence	1 451 205 €	25 749 993 €	7 290 606 €

*EMI potentiel : nombre de séances multiplié par l'EMI par séance d'administration d'un biosimilaire (ne tient pas compte de l'ONTRUZANT 420 mg[®])

- Dans la première hypothèse, la totalité de HERCEPTIN IV[®] est remplacée par un biosimilaire (EMI/séance des biosimilaires sans ONTRUZANT 420 mg[®]). À l'échelle nationale, le gain potentiel supplémentaire pour les établissements est de 1 451 205 €.
- La deuxième hypothèse consiste à remplacer HERCEPTIN SC[®] par un biosimilaire dans la totalité des indications. Cette hypothèse est difficilement réalisable : elle signifie l'arrêt total de l'utilisation de la forme SC en intra-hospitalier. À l'échelle nationale, le gain potentiel supplémentaire pour les établissements est de 25 749 993 €.
- La troisième hypothèse consiste à remplacer HERCEPTIN SC[®] par un biosimilaire dans les indications avec association à une chimiothérapie IV. À l'échelle nationale, le gain potentiel supplémentaire pour les établissements est de 7 290 606 €.

Conclusion

Entre 2019 et 2020, la consommation des biosimilaires du trastuzumab augmente de 16,0% en établissement MCO. En parallèle, la consommation de HERCEPTIN IV® baisse de 63,5% et celle de la forme SC baisse de 9,6%.

En établissement HAD, la consommation de trastuzumab a augmenté de 63,3%, probablement en raison de la crise sanitaire. La forme SC est très majoritairement utilisée : 94,3% en 2020.

Lors d'une séance de HERCEPTIN SC®, il est administré une quantité de trastuzumab supérieure à celle d'une séance de trastuzumab IV et selon un prix au mg plus important. Ces deux facteurs vont de pair avec une augmentation du coût global.

Cette analyse médico-économique montre que l'utilisation de la forme SC du trastuzumab entraîne un surcoût en comparaison des formes IV ; et a fortiori avec les biosimilaires. Ce surcoût se traduit à la fois par des montants de remboursement par l'Assurance Maladie plus importants ainsi que par un manque à gagner pour les établissements en raison d'un EMI plus faible.

Ainsi, pour l'année 2020, utiliser un biosimilaire IV plutôt que HERCEPTIN SC® entraîne une économie nationale moyenne pour l'Assurance Maladie de 649 € par séance. De même, utiliser un biosimilaire IV plutôt que HERCEPTIN 150 mg IV® entraîne une économie moyenne pour l'Assurance Maladie de 302 € par séance.

De plus, pour l'année 2020, le fait d'utiliser un biosimilaire IV plutôt que l'HERCEPTIN SC® entraîne un gain moyen pour les établissements de 291 € par séance. Dans le même temps, le fait d'utiliser un biosimilaire IV plutôt que l'HERCEPTIN 150 mg IV® entraîne un gain moyen pour les établissements de 281 € par séance.

HERCEPTIN SC® est utilisé plus d'une fois sur quatre en association à une chimiothérapie IV (non pertinent). Des hypothèses d'économie pour l'Assurance Maladie et de gains pour les établissements de santé ont été émises, sur la base des données 2020. La plus pertinente est l'utilisation systématique d'un biosimilaire à la place de la forme SC pour les situations d'association à une chimiothérapie IV, représentant à l'échelle nationale une économie potentielle de 16 287 346 € pour la collectivité et un gain supplémentaire pour les établissements de 7 290 606 €. L'hypothèse la plus intéressante financièrement, à savoir ne plus utiliser HERCEPTIN SC® au profit d'un biosimilaire, a été développée afin d'évaluer la globalité des surcoûts liés à la forme SC du trastuzumab. Cette économie potentielle pour la collectivité, à l'échelle nationale est de 57 525 947 € et le gain potentiel supplémentaire pour les établissements de 25 749 993€. De plus, l'utilisation systématique d'un biosimilaire au lieu de HERCEPTIN IV® représente à l'échelle nationale une économie potentielle de 1 558 078 € pour la collectivité et un gain supplémentaire pour les établissements de 1 451 205 €.

Ces éléments économiques concernant HERCEPTIN SC® sont à contrebalancer avec les avantages liés à son utilisation. Ceux-ci sont minimes pour l'équipe soignante ; pour le patient, en dehors d'une association à une chimiothérapie IV, le confort de la forme SC est indéniable. Réserver la forme SC aux établissements HAD est une réflexion à mener. Cette pratique pourrait être à l'origine d'autres avantages : déplacements moindres, diminution des coûts liés aux transports et diminution du risque de contamination en période d'épidémie.