



HAL
open science

État des lieux des réflexions et des perspectives autour des biosimilaires en France

Baptiste Henrion

► **To cite this version:**

Baptiste Henrion. État des lieux des réflexions et des perspectives autour des biosimilaires en France. Sciences pharmaceutiques. 2017. dumas-01626368

HAL Id: dumas-01626368

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01626368>

Submitted on 30 Oct 2017

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.

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

Le 13 octobre 2017 à Limoges

Par Baptiste HENRION

Né le 8 Juillet 1990 à Laxou

Etat des lieux des réflexions et des perspectives autour des biosimilaires en France

Sous la direction de :

Julie HAUTIN

Pharmacien, Consultant Global, Prix, Remboursement, Accès et Nouveaux Produits
au sein du Laboratoire Eli Lilly

Membres du jury :

M le Pr. Franck SAINT-MARCOUX

Pharmacien PU-PH – Limoges

M le Dr. Fabien XUEREB

Pharmacien MCU-PH – Bordeaux

Mme le Dr. Hélène GENIAUX

Pharmacien PH – Limoges

Mme le Dr. Julie HAUTIN

Pharmacien

REMERCIEMENTS

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABREVIATIONS	5
LISTE DES FIGURES	7
LISTES DES TABLEAUX	8
DEFINITIONS	9
MEDICAMENT	9
MEDICAMENT GENERIQUE	9
MEDICAMENT BIOLOGIQUE	10
BIOSIMILAIRE	10
INTRODUCTION	11
01 LES COPIES DES MEDICAMENTS BIOLOGIQUES : LES BIOSIMILAIRES	14
01.1 LES MEDICAMENTS ISSUS DE LA BIOTECHNOLOGIE	14
01.2 UN CADRE REGLEMENTAIRE EUROPEEN DE PLUS EN PLUS PRECIS	14
01.3 DES DIFFERENCES STRUCTURELLES AVEC LES GENERIQUES	16
01.4 LES ETATS-UNIS RATTRAPENT UN RETARD REGLEMENTAIRE	16
01.5 UNE RECHERCHE ET UN DEVELOPPEMENT CLINIQUE PROCHES DES MEDICAMENTS BIOLOGIQUES	17
1.5.1 <i>Brevet de protection du médicament de référence</i>	18
1.5.2 <i>Recherche et développement</i>	19
01.6 UNE EVALUATION MEDICALE DE QUALITE ET UN ACCES AU MARCHÉ RAPIDE	23
1.6.1 <i>Evaluation centralisée par l'Agence Européenne des Médicaments</i>	23
1.6.2 <i>Évaluation par la HAS, nécessaire au remboursement des biosimilaires</i>	26
1.6.3 <i>Une fixation du prix réglementée</i>	28
01.7 UN CADRE DE PRESCRIPTION ET DE DISPENSATION EN EVOLUTION.....	30
1.7.1 <i>Que dit l'ANSM ?</i>	30
1.7.2 <i>Loi de Financement de la Sécurité Sociale</i>	31
01.8 CONCLUSION.....	32
02 LES GRANDS ENJEUX ECONOMIQUES DES BIOSIMILAIRES	33
02.1 UN MARCHÉ MONDIAL POTENTIELLEMENT CONSIDERABLE	33
02.2 UN MARCHÉ EUROPEEN ET AMERICAIN PROMETTEUR	36
02.3 UN MARCHÉ FRANÇAIS ENCORE SOUS EXPLOITE	37
02.4 LE VIRAGE DES BIOSIMILAIRES	38
02.5 POUR QUELLES ECONOMIES ?	41
2.5.1 <i>Des économies potentielles prometteuses</i>	41
2.5.2 <i>Perspectives du marché</i>	42
03 QUEL CONSTAT ?	43
03.1 UN MARCHÉ CONTRASTE	43
03.2 UNE GRANDE HETEROGENEITE EUROPEENNE	46
03.3 ANALYSE DU MARCHÉ ACTUEL	47
3.3.1 <i>Analyse du marché des G-CSF</i>	47
3.3.2 <i>Analyse du marché des EPO</i>	48
03.4 EXPERIENCE DE L'IMPACT BUDGETAIRE DES BIOSIMILAIRES DE REMICADE®	48
04 DES OBSTACLES ENCORE NOMBREUX	52
04.1 LES OBSTACLES LIES AU DEVELOPPEMENT ET A LA PRODUCTION	52
04.2 DES BARRIERES REGLEMENTAIRES	53
04.3 UN REFERENCEMENT HOSPITALIER INDISPENSABLE	55

04.4	UNE ADHESION MINIME DE LA PART DES PRESCRIPTEURS	56
04.5	DES PATIENTS ET ASSOCIATIONS DE PATIENTS INQUIETS	58
04.6	UNE POLITIQUE DE PRIX TROP STRICTE ?	61
05	SUR QUELS LEVIERS JOUER ?	62
05.1	LES PRESCRIPTEURS	62
05.2	LES PHARMACIENS.....	63
05.3	CONFIRMER L'INNOCUITE ET L'EFFICACITE DES BIOSIMILAIRES	64
5.3.1	<i>Etudes cliniques et traçabilité totale</i>	<i>64</i>
5.3.2	<i>Des études cliniques pour rassurer les professionnels de santé et les patients</i>	<i>65</i>
5.3.3	<i>Une information transparente doit être promue.....</i>	<i>66</i>
05.4	L'HOPITAL EST UN ACTEUR MAJEUR.....	67
05.5	LE ROLE DES SYNDICATS ET FEDERATIONS	68
05.6	UNE POLITIQUE DE SANTE PLUS INCITATIVE ET QUI ANTICIPERA L'ARRIVEE DES NOUVEAUX BIOSIMILAIRES EST NECESSAIRE	69
	CONCLUSION ET PERSPECTIVES	73
	BIBLIOGRAPHIE	75
	ANNEXES	80

LISTE DES ABREVIATIONS

ABPI : *Association of the British Pharmaceutical Industry* (Association des industries pharmaceutiques britanniques)

AGEPS : Agence Générale des Equipements et Produits de Santé

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament

AP-HP : Assistance Publique-Hôpitaux de Paris

ARS : Agence Régionale de Santé

ASBM : *Alliance for Safe Biologic Medicines* (Association pour la sécurité des médicaments biologiques)

ASMR : Amélioration du Service Médical Rendu

ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation

CACG : *Compounded Annual Growth Rate* (Taux de croissance annuel moyen)

CAHT : Chiffre d'Affaires Hors Taxe

CCP : Certificat Complémentaire de Protection

CEESP : Commission d'Evaluation Economique et de Santé Publique

CEPS : Comité Economique des Produits de Santé

CHMP: *Committee for Medicinal Products for Human Use* (Comité des médicaments à usage humain)

CNAM : Caisse Nationale d'Assurance Maladie

CNAMTS : Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés

COMEDIMS : Commission du Médicament et des Dispositifs Médicaux Stériles

CSP : Code de la Santé Publique

CT : Commission de la Transparence

DCI : Dénomination Commune Internationale

DGOS : Direction Générale de l'Offre de Soins

DP : Dossier Pharmaceutique

EFPIA : *European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations* (Fédération européenne des associations et des industries pharmaceutiques)

EGA : *European Generic Medicines Association* (Association européenne des médicaments génériques)

EMA : *European Medicines Agency* (Agence Européenne des Médicaments)

EPO : Erythropoïétine

EU-PGR : Plan de gestion des risques européen

FDA : Food and Drug Administration

G-CSF : Granulocyte-colony stimulating factors (facteurs de croissance de la lignée granulocytaire)

GEMME : Générique même médicament (association regroupant des industriels français du médicament générique)

GMP : *Good Manufacturing Practices* (Bonnes pratiques de fabrication)

GPhA : *Generic Pharmaceutical Association* (Association des médicaments génériques)

HAS : Haute Autorité de Santé
IGAS : Inspection Générale des Affaires Sociales
IV : Intraveineuse
JORF : Journal Officiel de la République Française
LEEM : Les Entreprises du Médicament
LFSS : Loi de Financement de la Sécurité Sociale
MDS : Médicaments Dérivés du Sang
NICE : National Institute for Health and Care Excellence
OMEDIT : Observatoire des Médicaments, des Dispositifs médicaux et de l'Innovation Thérapeutique
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
ONDAM : Objectif National des Dépenses d'Assurance Maladie
PFHT : Prix Fabricants Hors Taxes
PGR : Plan de Gestion des Risques
PH : Prescription Hospitalière
PIB : Produit Intérieur Brut
PIH : Prescription Initiale Hospitalière
PLFSS : Projet de Loi de Financement de la Sécurité Sociale
PRS : Prescription Réservée à des médecins Spécialistes
PSUR : *Periodic Safety Update Report* (rapport périodique actualisé relatif à la sécurité)
QALY : *Quality Adjusted Life Year* (année de vie pondérée par la qualité)
QTPP : *Quality Target Product Profile* (profil de qualité du produit)
RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit
ROSP : Rémunération sur Objectifs de Santé Publique
SMR : Service Médical Rendu
T2A : Tarification à l'activité
TFR : Tarif Forfaitaire de Responsabilité
UE : Union Européenne
UE5 : Cinq principaux marchés du médicament dans l'UE (Allemagne, France, Italie, Royaume-Uni et Espagne)
UNCAM : Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Schéma récapitulatif du cycle administratif de vie des médicaments	19
Figure 2 : Dépenses et croissance mondiale du médicament entre 2007 et 2021	33
Figure 3 : Les nouveaux et futurs biosimilaires sont responsables des principales dépenses de santé dans le monde.....	35
Figure 4 : Les biosimilaires en cours de développement	36
Figure 5 : Marché de 8 médicaments biologiques cumulés sur la période 2016 à 2020 dans l'UE5 et les États-Unis en l'absence hypothétique de l'arrivée des biosimilaires	37
Figure 6 : Présentation des biosimilaires en fonction de leur date d'AMM européenne et prévisions des prochains biosimilaires	40
Figure 7 : Potentielles économies générées par les biosimilaires combinées dans l'UE5 et les Etats-Unis pour 8 principaux médicaments biologiques entre 2015 et 2020	41
Figure 8 : Parts de marché, en termes de jours de traitement, des biosimilaires d'infliximab par rapport au Remicade® en 2015.....	44
Figure 9 : Part de marché, en termes de jour de traitement, des biosimilaires de l'époétine alfa par rapport au Erypo® (époétine alfa) et au Epopen® (époétine alfa) en 2015.....	44
Figure 10 : Part de marché, en termes de jour de traitement, des biosimilaires du filgrastim par rapport au Neupogen® (filgrastim) en 2015	45
Figure 11 : Partage de marché entre un médicament de référence et ses biosimilaires	47
Figure 12 : Prix, tarifs et remises	50

LISTES DES TABLEAUX

Tableau 1 : Comparaison entre les médicaments biologiques de référence, les biosimilaires et les génériques.....	17
Tableau 2 : Recommandations européennes pour le développement et l'évaluation des biosimilaires – Principes généraux des recommandations pour les biosimilaires.....	24
Tableau 3 : Comparaison des prix à l'hôpital et en ville entre Enbrel® 50 mg et Benepali® 50 mg	28
Tableau 4 : Prévion des ventes mondiales de médicaments par segment de marché (2014 – 2020)	34
Tableau 5 : Historique des tarifs de responsabilité de l'infliximab	49
Tableau 6 : Economies générées en fonction du scénario de prix.....	50

DEFINITIONS

Médicament

Le médicament est défini par l'article L.5111-1 du Code de la Santé Publique (CSP) comme « toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que tout produit pouvant être administré à l'homme ou à l'animal, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions organiques ».

Médicament générique

Un médicament générique est défini par l'article L.5121-1, alinéa 5a du CSP. Il se définit par rapport à une spécialité de référence (ou princeps), comme étant un médicament ayant : « la même composition qualitative et quantitative en principes actifs, la même forme pharmaceutique et dont la bioéquivalence avec la spécialité de référence est démontrée par des études appropriées de biodisponibilité ».

Les études de bioéquivalence permettent de s'assurer de la même exposition au médicament dans l'organisme.

- Pour conclure à la bioéquivalence entre les deux médicaments, l'intervalle de confiance du ratio médicament Générique / Princeps doit être entièrement compris dans l'intervalle [80% ; 125%]¹.
- Cet intervalle de [80% ; 125%] a été défini au niveau international en considérant qu'une variation du ratio des moyennes jusqu'à 20% n'avait que peu de conséquences cliniques, aussi bien sur l'efficacité que sur la tolérance(1).

¹ Pour les médicaments à marge thérapeutique étroite, l'intervalle d'acceptabilité de la bioéquivalence est resserré [90% ; 111%]

Médicament biologique

Un médicament biologique est défini par la Directive 2001/83/CE modifiée par la Directive 2003/63/CE dans son annexe 1, partie I, 3.2.1.1.b :

« Le médicament biologique est un produit dont la substance active est une substance biologique. Une substance biologique est une substance qui est produite à partir d'une source biologique ou qui en est extraite, et dont la caractérisation et la détermination de la qualité [profil qualité, inclus les impuretés, les variants, les produits de dégradation, etc...] nécessitent une combinaison d'essais physico-chimiques et biologiques ainsi que la connaissance de son procédé de fabrication et de son contrôle ».

Cette définition européenne a été transposée en droit français dans le CSP, au sein de l'article L.5121-1-15 ; ainsi, on entend par médicament biologique : « tout médicament dont la substance active est produite à partir d'une source biologique ou en est extraite et dont la caractérisation et la détermination de la qualité nécessitent une combinaison d'essais physiques, chimiques et biologiques ainsi que la connaissance de son procédé de fabrication et de son contrôle ».

Un médicament biologique est un médicament qui contient un ou plusieurs principes actifs constitués ou dérivés d'une source biologique. Les principes actifs des médicaments biologiques sont plus complexes que ceux des médicaments non biologiques (chimiques). Seuls les organismes vivants sont en mesure de reproduire une telle complexité. Leur complexité ainsi que la façon dont ils sont produits peuvent se traduire par un certain degré de variabilité entre molécules du même principe actif, en particulier d'un lot à l'autre du médicament.

Biosimilaire

Les biosimilaires sont définis conformément aux Directives européennes 2001/83/CE (Partie II point 4 de l'Annexe 1) amendées par les Directives 2003/63/CE et 2004/27/CE le 31 mars 2004. Selon l'article 10.1 de cette dernière directive, « lorsqu'un médicament biologique qui est similaire à un médicament biologique de référence ne remplit pas les conditions figurant dans la définition des médicaments génériques, en raison notamment des différences liées à la matière première ou des différences entre les procédés de fabrication du médicament de référence biologique, les résultats des essais précliniques ou cliniques appropriés relatifs à ces conditions doivent être fournis ». Cette définition est complétée par le considérant 15 de la Directive 2004/27/CE qui énonce que « les médicaments biologiques similaires à des médicaments de référence ne remplissent habituellement pas toutes les conditions pour être considérés comme des médicaments génériques, en raison notamment des caractéristiques des procédés de fabrication, des matières premières utilisées, des caractéristiques moléculaires et des modes d'action thérapeutique ».

En France, la loi n° 2007-248 du 26 février 2007 du CSP définit un médicament biosimilaire comme « tout médicament biologique de même composition qualitative et quantitative en substance active et de même forme pharmaceutique qu'un médicament biologique de référence mais qui ne remplit pas les conditions pour être regardé comme une spécialité générique en raison de différences liées notamment à la variabilité de la matière première ou aux procédés de fabrication et nécessitant que soient produites des données précliniques et cliniques supplémentaires dans des conditions déterminées par voie réglementaire ».

INTRODUCTION

Un biosimilaire est un médicament biologique qui contient une substance active de même composition qualitative et quantitative qu'un médicament biologique de référence déjà autorisé dans l'Union Européenne (UE) dont le brevet est arrivé à échéance. La complexité et l'unicité de la production d'un médicament biologique impliquent l'impossibilité pour un autre laboratoire de réaliser une copie parfaite d'un point de vue moléculaire du médicament biologique de référence. En effet, les organismes vivants ne sont intrinsèquement pas à même de synthétiser à l'identique, à plusieurs reprises, une molécule biologique donnée.

Les premières réflexions européennes sur l'encadrement juridique des biosimilaires ont commencé au début des années 2000. La première Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) a été octroyée à Omnitrope[®] (somatotropine) en 2006, biosimilaire de Genotropin[®] (somatotropine). D'autres biosimilaires ont suivi dans le paysage de la santé, copiant ainsi les médicaments de référence Eprex[®] (époétine alfa) en 2007 et Neupogen[®] (filgrastim) en 2008, par exemple.

Jusqu'en 2015, l'arrivée des biosimilaires des médicaments de référence cités ci-dessus a eu un impact relativement modéré sur la réduction des dépenses de l'Assurance Maladie. En 2013, Remsima[®] et Inflectra[®], les deux premiers biosimilaires de l'anticorps monoclonal Remicade[®] (infiximab) représentant de la classe des anti-TNF α et 3^{ème} médicament le plus coûteux à l'hôpital en chiffre d'affaires (données GERS), ont obtenu leur AMM européenne, puis ont été commercialisés en 2015. D'autres biosimilaires de médicaments de référence à fort impact budgétaire ont été commercialisés au cours des années suivantes tels que Benepali[®] (étanercept), biosimilaire d'Enbrel[®] et Flixabi[®] (infiximab) en 2016. Ils seront suivis par de nombreux autres dans les 5 ans à venir. On peut citer notamment les médicaments de référence suivants : Humira[®] (adalimumab), Mabthera[®] (rituximab), Herceptin[®] (trastuzumab) et Erbitux[®] (cétixumab).

En France, le rôle attendu des biosimilaires est double : un rôle commercial pour l'industriel (qui ne sera que très peu abordé dans ce travail), et un générateur d'économies pour l'Assurance Maladie. Plusieurs facteurs doivent concourir à la diminution des dépenses liées à la prescription de médicaments biologiques :

- la baisse du prix du médicament de référence à la commercialisation de son biosimilaire ;
- le prix du biosimilaire, qui sera fixé en deçà du prix du médicament de référence ;
- et enfin, la prise de part de marché attendue des biosimilaires dans le marché des médicaments de référence.

Certaines analyses publiées dans des revues économiques ou réalisées par des cabinets de conseils (tels que Evaluate Pharma et IMS Health) prédisent d'importantes économies, comprises entre 11,8 et 33,4 milliards d'euros entre 2007 et 2020 dans les 8 pays européens majeurs(2). Ces économies représenteraient 5,2% à 14,6% des dépenses de santé envisagées sur la même période. En France, de 2007 à 2020, les dépenses cumulées attendues liées à la prescription des médicaments biologiques en l'absence de biosimilaires sont de 44,9 milliards d'euros. Sur cette même période, les économies minimales et maximales, liées à l'arrivée des biosimilaires, et cumulées en fonction de différents scénarios, sont de 2,9 à 6,3 milliards d'euros, soit jusqu'à 14%(2). Aussi, les prises de parts de marché croissantes des

biosimilaires associées à la baisse tarifaire engendrée par leur arrivée pourraient donc être significatives pour les dépenses de l'Assurance Maladie en France.

Ces montants justifient l'importance pour les pouvoirs publics de développer un environnement législatif cohérent et incitatif afin de stimuler la croissance des ventes des biosimilaires et de leur favoriser l'accès au marché. Les modalités d'accès au marché permettant le développement sur le territoire français des biosimilaires sont multiples. Elles concernent à la fois l'évaluation médicoteknique et réglementaire au niveau européen puis national par les instances de santé compétentes mais aussi les règles de fixation du taux de remboursement et du prix et de prescription.

En 2017, le cadre réglementaire permettant l'obtention de l'AMM est clair et bien établi au niveau européen par des Directives européennes en place depuis 2004. Afin d'obtenir le droit de commercialiser un médicament biologique (médicament de référence ou biosimilaire) dans l'UE, la demande d'AMM doit obligatoirement être faite auprès de l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) via une procédure d'examen centralisée. L'ensemble du processus d'évaluation d'un biosimilaire est identique à celui d'un médicament biologique de référence. Il pourra cependant permettre l'obtention d'une AMM transposable à l'ensemble des indications du médicament biologique de référence sur la base des preuves de comparabilité et ce, malgré un développement clinique limité parfois à une seule indication.

En France plus particulièrement, on remarque un environnement en apparence favorable aux biosimilaires, le processus d'évaluation par la Commission de la Transparence (CT) au sein de la Haute Autorité de Santé (HAS) en vue de l'inscription sur la liste des spécialités pharmaceutiques agréées à l'usage des collectivités et/ou remboursables aux assurés sociaux étant équivalent à celui relatif aux médicaments biologiques de référence.

Par ailleurs, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) a quant à elle récemment modifié, en mai 2016, sa doctrine concernant l'interchangeabilité² entre les deux molécules qui invite à faire évoluer le cadre législatif sans pour autant autoriser une substitution au même titre que les médicaments génériques. Cette position est soutenue par le législateur qui l'a inscrite dans l'article 96 (Annexe 7) de la Loi de Financement de la Sécurité Sociale (LFSS) pour 2017. Ainsi, « dans le cas où il initie un traitement avec un médicament biologique, le prescripteur informe le patient de la spécificité des médicaments biologiques et, le cas échéant, de la possibilité de substitution ».

En dépit de cet environnement favorable, on constate un marché des biosimilaires très contrasté avec des taux de pénétration globalement faibles au regard des attentes en termes d'économies attendues. Ce constat est le résultat de nombreux obstacles à différents niveaux du système de soin, à commencer par :

- une complexité liée au développement et à la production des biosimilaires bien supérieure à celle des génériques ;
- de nombreuses barrières réglementaires plus exigeantes que celles des génériques ;

² Un médicament biologique interchangeable (médicament biologique de référence ou médicament biosimilaire) est un médicament biologique pour lequel efficacité et sécurité attendues sont les mêmes que celles associées à un autre médicament biologique

- un tropisme hospitalier qui soumet les biosimilaires aux règles de référencement hospitalier ;
- des prescripteurs réticents à la prescription des biosimilaires par un défaut de formation et d'information ;
- des inquiétudes de la part des patients et des associations de patients ;
- et une politique de prix stricte.

Pourtant, les médicaments biologiques et les biosimilaires sont l'affaire de tous, aussi bien de l'ensemble des professionnels de santé que des patients, des associations de patients, des syndicats des industries et des laboratoires pharmaceutiques. L'enjeu économique des biosimilaires est majeur : de quelle manière les pouvoirs publics pourront-ils générer des économies similaires à celles des génériques avec les biosimilaires ?

Actuellement, des solutions pour lever ces obstacles existent et pourraient être proposées par les pouvoirs publics :

- le prescripteur doit être mieux informé sur l'équivalence thérapeutique des biosimilaires ;
- la participation des pharmaciens est indispensable, car il représente un interlocuteur privilégié des patients en ville et des médecins à l'hôpital ;
- de nouvelles études cliniques hospitalières et internationales sont requises, ainsi qu'une meilleure transparence des données ;
- la nature biologique des biosimilaires doit être associée à une traçabilité rassurante pour les prescripteurs et les patients ;
- les associations de patients et les syndicats industriels auront un rôle d'information auprès de l'ensemble des acteurs ;
- les hôpitaux au centre du développement des biosimilaires doivent être soutenus ;
- enfin, une politique de santé au niveau national et local plus incitative et cohérente doit être proposée.

Ces réflexions seront développées et argumentées dans ce mémoire. Elles pourraient permettre de convaincre les patients et les prescripteurs de la sécurité et de l'efficacité des biosimilaires. Une fois cet objectif atteint, le développement des biosimilaires par leur arrivée sur le marché et leur prise de parts de marché pourra être source d'économies supplémentaire pour l'Assurance Maladie.

01 LES COPIES DES MEDICAMENTS BIOLOGIQUES : LES BIOSIMILAIRES

01.1 Les médicaments issus de la biotechnologie

En 1921, Banting et Best, deux chercheurs canadiens, ont été les premiers à caractériser l'insuline. Elle sera en premier lieu extraite à partir de pancréas de porc ou de bœuf à des fins médicales. Les travaux sur l'ADN dans les années 50 et 60 ont permis une prise de conscience générale des premières biotechnologies par manipulation du génie génétique en 1978. En septembre de la même année, l'équipe de H. Boyer au sein du laboratoire Genentech a synthétisé de l'insuline, biologiquement active, à partir d'*Escherichia coli* reprogrammé. En juin 1980, la Cour Suprême des Etats-Unis a donné son accord pour que des organismes vivants issus de manipulations génétiques puissent être brevetés. La première insuline recombinante a été commercialisée aux États-Unis en 1982 par le laboratoire Eli Lilly, sous le nom de marque Umuline[®](3), suivie de la première EPO humaine recombinante commercialisée par le laboratoire Amgen[®] en 1989, sous le nom de marque Epogen[®] (époétine alfa).

Depuis, les médicaments biologiques issus des biotechnologies ont investi le marché du médicament dans différentes classes thérapeutiques : les insulines, les hormones de croissance, les vaccins, les facteurs de croissance hématopoïétiques des lignées blanches et rouges, les facteurs VIII et IX de la coagulation, les interférons, les anticorps monoclonaux... Ces médicaments biologiques viennent révolutionner la prise en charge de pathologies souvent sévères, généralement prises en charge à l'hôpital et engageant le pronostic vital des patients.

01.2 Un cadre réglementaire européen de plus en plus précis

Au début des années 2000, le nombre de demandes d'AMM de médicaments biologiques similaires (biosimilaires) auprès de l'EMA était limité. Ceci peut s'expliquer notamment par des raisons techniques et économiques, qui seront développées par la suite dans ce mémoire, mais aussi par des raisons réglementaires, en l'absence de cadre légal clairement défini.

- En effet, jusqu'en 2001, le règlement communautaire du 22 juillet 1993 s'appliquait et établissait une procédure communautaire de délivrance d'AMM par l'EMA pour les médicaments biologiques. Seuls les médicaments biologiques étaient décrits dans la Directive 2001/88/CE du 6 novembre 2001, de manière très succincte, et sans mention des « médicaments biologiques similaires ».
- Le concept de « médicament biologique similaire » a été introduit dans la législation pharmaceutique de l'UE en 2004 dans la Directive 2001/83/CE article 3.2.1.1 part.1 Annexe.1 amendée par la directive 2003/63/CE puis la Directive 2004/27/CE du 31 mars 2004 modifiant l'article 10.4 (L136/39), avec une entrée en vigueur à compter du 20 novembre 2005.

Dans l'introduction de la Directive 2004/27/CE, le législateur précise que les médicaments biologiques similaires ne remplissent pas « habituellement toutes les conditions pour être considérés comme génériques ».

Ainsi, selon l'article 10.4 de cette directive :

« Lorsqu'un médicament biologique qui est similaire à un médicament biologique de référence ne remplit pas les conditions figurant dans la définition des médicaments génériques, en raison notamment des différences liées à la matière première ou de différence entre les procédés de fabrication du médicament biologique et du médicament biologique de référence, les résultats des essais précliniques ou cliniques appropriés relatifs à ces conditions doivent être fournis. Le type et la quantité des données supplémentaires à fournir doivent satisfaire aux critères pertinents figurant dans l'Annexe 1 et les lignes détaillées y afférentes. Le résultat d'autres essais figurant dans le dossier du médicament de référence ne doivent pas être fournis ».

Cette définition européenne des médicaments biologiques similaires a été transposée dans le droit français par la loi n° 2007-248 du 26 février 2007 (loi n° 2007-248 du 26 février 2007 portant sur diverses dispositions du droit communautaire dans le domaine du médicament, JORF n°49, 27 février 2007, p.3503-3511) et insérée dans le CSP. L'article L. 5121-1 du CSP précise qu'un médicament biologique similaire correspond à « tout médicament biologique de même composition qualitative et quantitative en substance active et de même forme pharmaceutique qu'un médicament biologique de référence mais qui ne remplit pas les conditions prévues³ pour être regardé comme une spécialité générique en raison de différences liées notamment à la variabilité de la matière première ou aux procédés de fabrication et nécessitant que soient produites des données précliniques et cliniques supplémentaires dans des conditions déterminées par voie réglementaire ». Ainsi, sur le plan juridique, les médicaments biosimilaires sont définis par défaut par rapport aux médicaments génériques.

L'Europe est la première région du monde à avoir établi un cadre réglementaire et une voie d'enregistrement des biosimilaires. Cette dernière a inspiré de nombreux pays tels que l'Australie, le Japon, le Canada et les Etats-Unis.

Un document « Questions et réponses » publié par l'EMA en 2009 sur les biosimilaires contenait la phrase suivante : « biosimilaire et médicament biologique de référence sont similaires mais non identiques »⁴. Il s'agit probablement de la phrase la moins bien comprise aussi bien dans le milieu scientifique que public(4). Ces termes sont ainsi repris à la moindre occasion pour justifier des réticences vis-à-vis des biosimilaires(5).

Depuis, cette mention a été supprimée du document « Questions et réponses » de l'EMA(6). Néanmoins, elle se comprend par l'inhérente complexité et variabilité des médicaments biologiques : un biosimilaire ne peut pas être « identique » à sa référence. De même, deux lots d'un même médicament biologique de référence ne sont pas « identiques ».

³ Ces conditions prévues sont définies au a. du 5° de l'article L. 5121-1 du CSP

⁴ Phrase traduite de : « *biosimilar and biological reference medicines are similar but not identical* »

01.3 Des différences structurelles avec les génériques

En août 2017, seuls 35 biosimilaires ont été autorisés en Europe par l'EMA⁵ (Annexe 1). A contrario, plusieurs milliers de génériques étaient autorisés, compte tenu de leur arrivée sur le marché à la fin des années 90. L'arrêt du 3 décembre 1998 de la Cour de Justice des Communautés européennes a introduit la notion de « spécialités essentiellement similaires » comprenant trois critères à respecter : l'identité de composition, de forme et la bioéquivalence.

Un médicament générique se définit comme une molécule chimique développée pour être équivalente à son « princeps » qui a déjà été autorisé. La notion de bioéquivalence est fondamentale pour les génériques.

La simplification des critères à démontrer pour qu'un générique accède au marché explique les coûts de recherche et développement très faibles. Cela explique l'ampleur de la baisse de prix octroyée au générique au moment de leur commercialisation, de l'ordre de -60% par rapport au prix initial de la molécule princeps. Le prix de la molécule princeps est par ailleurs diminué de 20% au moment de la commercialisation du générique. Après 18 mois de commercialisation, le Comité Economique des Produits de Santé (CEPS) peut décider soit de la mise sous tarif forfaitaire de responsabilité (TFR) du groupe générique⁶, soit d'une baisse de prix additionnelle de -12,5% pour la molécule princeps et de -7% pour les génériques.

Concernant les biosimilaires, les difficultés inhérentes à leur développement et à leur fabrication limitent le nombre de laboratoires concernés. Il s'agit principalement de laboratoires ayant déjà une grande expérience dans le domaine de la pharmacie.

La voie de dispensation varie entre les génériques et les biosimilaires. La majorité des génériques est dispensée en ville par les pharmaciens d'officine. Ces derniers jouant un rôle majeur sur le taux de substitution des princeps par des génériques. A l'inverse, la majorité des biosimilaires disponibles est actuellement composée de médicaments initiés à l'hôpital et/ou en réserve hospitalière. L'influence des officines est donc moins majeure.

01.4 Les Etats-Unis rattrapent un retard réglementaire

La *Food and Drug Administration* (FDA) est l'agence gouvernementale équivalente à l'EMA aux États-Unis. Cette dernière définit un biosimilaire comme : « un médicament biologique hautement similaire à son médicament de référence non sans quelques différences mineures sur des parties inactives cliniquement et sans qu'il n'y ait de différences cliniquement pertinentes entre le médicament biosimilaire et le médicament de référence en terme de tolérance, de pureté et d'efficacité du médicament⁷ »(7).

⁵ Dont la liste est consultable sur le site de l'EMA à l'adresse suivante : <http://www.ema.europa.eu/ema/> rubrique « *Human Medicines* ».

⁶ Ainsi, si au bout de 12 mois, le taux de pénétration n'atteint pas 60 % du groupe générique, le groupe est mis sous TFR, de même, si la substitution est inférieure à 65 % à 18 mois, 70 % à 24 mois et 80 % à 36 mois.

⁷ Texte original: "*The biological product is highly similar to the reference product notwithstanding minor differences in clinically inactive components, and there are no clinically meaningful differences between the biosimilar product and the reference product in terms of the safety, purity, and potency of the product*".

Aux États-Unis, la voie d'enregistrement des génériques (Hatch-Waxman) n'est pas non plus applicable aux biosimilaires. Le cadre réglementaire autour des biosimilaires a seulement été introduit en 2010 par la loi sur la compétition des prix et des innovations des médicaments biologiques (Biologics Price Competition and Innovation Act - BPCIA). Le BPCIA a créé une voie réglementaire simplifiée pour l'enregistrement des « copies » de médicaments biologiques proche de celle élaborée par l'UE et a remplacé le terme « *follow-on biologic* » par « *biosimilar* »(8).

Zarxio® (filgrastim), biosimilaire du Neupogen®, a été le premier biosimilaire autorisé aux États-Unis en mars 2015⁸ (commercialisé le 3 septembre 2016)⁹, suivi d'Inflixtra® (infliximab) le 5 avril 2016. Le biosimilaire d'Humira®, Amjetiva® a été approuvé par la FDA en septembre 2016. Cependant, AbbVie a engagé des poursuites contre Amgen estimant que son médicament était protégé jusqu'en 2022¹⁰.

01.5 Une recherche et un développement clinique proches des médicaments biologiques

Les comparaisons et les analogies entre les génériques et les biosimilaires ne sont pas le but de cette thèse. C'est pourquoi nous ne développerons que très peu de comparaison avec les génériques dans ce mémoire. On pourra néanmoins souligner une différence significative avec une absence d'étude clinique requise dans le développement d'un générique alors que le développement d'un biosimilaire nécessite des études de phase I à III (Tableau 1). D'autres comparaisons d'ordre économique pourront être faites à des fins de comparaison de chiffres d'affaires et de croissances.

Tableau 1 : Comparaison entre les médicaments biologiques de référence, les biosimilaires et les génériques

Médicaments biologiques	Biosimilaires	Génériques
Recherche et Production		
Production par une lignée cellulaire Sensible aux méthodes de production Coûts de fabrications élevés Reproductibilité difficile	<u>Identique aux biologiques</u>	Production par synthèse chimique Moins sensible aux méthodes de production Coûts de fabrications faibles Reproductibilité plus simple
Développement clinique		
Essais cliniques supplémentaires de phase I à III Pharmacovigilance et PSUR Des études de comparaison directe doivent démontrer l'efficacité	<u>Identique aux biologiques</u> Des études de comparaison directe doivent démontrer leur similarité en termes d'efficacité, de tolérance et de qualité	Majoritairement qu'une phase I Démonstration de la bioéquivalence

Source : www.ema.europa.eu/ema/

⁸ APM, dépêche EH6NKSNSX du 6 mars 2015

⁹ APM, dépêche YB1OJV6AG du 16 janvier 2017

¹⁰ APM, dépêche GB8OQ55XT du 18 mai 2017

1.5.1 Brevet de protection du médicament de référence

Les inventions portant sur les médicaments entrent en 1968 dans le régime « général » des brevets avec les exigences que cela comporte, dont la divulgation de cette « innovation ». Le brevet la rend publique et confère à son titulaire une exclusivité commerciale temporaire. Le brevet a une durée limitée à 20 ans à compter du jour de dépôt de la demande. Afin de compenser la durée exceptionnellement longue de sa recherche, un règlement communautaire met en place en 1992 le « certificat complémentaire de protection » (CCP)¹¹ qui prolonge la durée du brevet, au maximum pour 5 ans.

Au cours du cycle administratif du médicament (Figure 1), le dossier d'AMM n'est pas public pendant une certaine période, dite période de « protection des données ». Pendant la période de « protection des données », les autorités réglementaires ne peuvent : ni divulguer le dossier, ni autoriser une autre société à faire référence à une AMM d'un tiers pour obtenir une autorisation.

La durée de la période de « protection des données » est de 8+2+1 ans¹² :

- **8 ans** de protection correspond à la période pendant laquelle personne ne peut accéder ou faire référence au dossier AMM (R5121-28 CSP) ;
- **2 ans** de protection supplémentaire correspond à la période pendant laquelle il est possible de faire référence au dossier AMM, mais pendant laquelle il n'est pas possible d'obtenir d'AMM sur cette base (L5121-10-1 CSP) ;
- **1 an** de protection supplémentaire (par rapport aux 2 ans précédent) est accordé si pendant la période des 8 ans une nouvelle indication thérapeutique est accordée et que celle-ci apporte un avantage important (L5121-10-1 CSP).

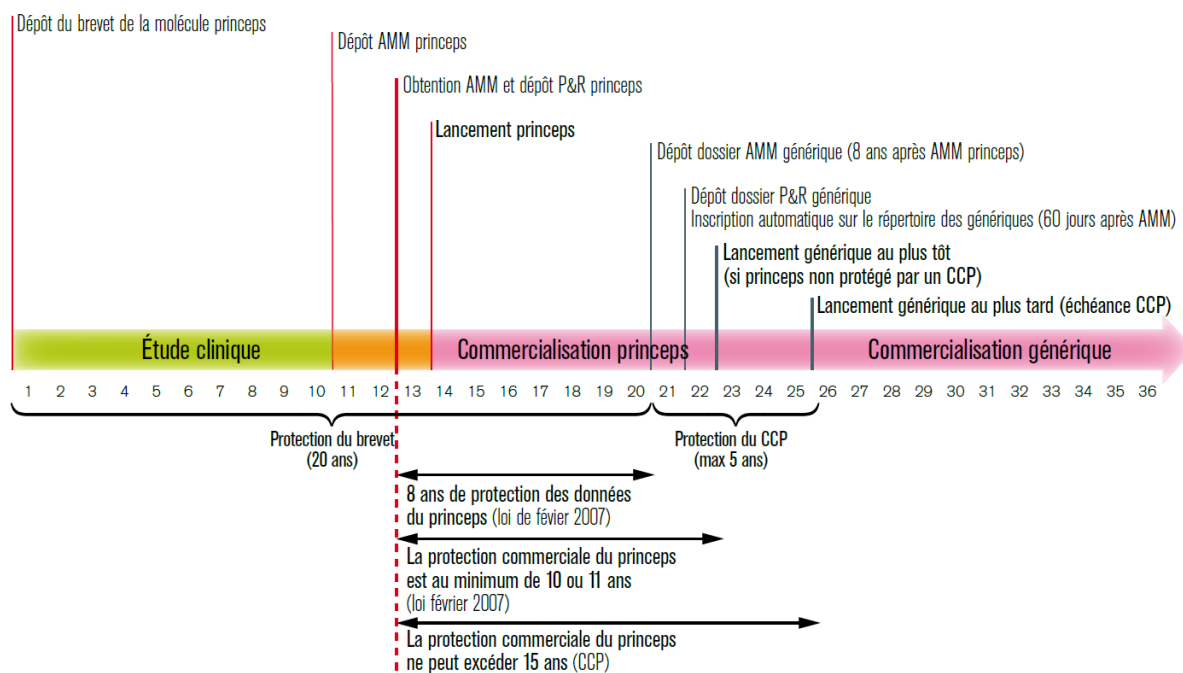
L'AMM peut être délivrée en France pour les génériques comme les biosimilaires avant l'expiration des droits de propriété intellectuelle s'attachant au princeps depuis le 26 février 2007 par la loi n°2007-248 « portant diverses dispositions d'adaptation au droit communautaire dans le domaine du médicament » qui transpose le droit européen 2004/27/CE. Les fabricants de biosimilaires peuvent ainsi initier pendant la période de protection des essais en vue de l'obtention de leur AMM.

A noter que les dates de dépôt et les durées de protection des brevets des médicaments biologiques sont différentes entre les États-Unis et l'Europe.

¹¹ Règlement CE n°469/2009 du Parlement Européen et du Conseil du 6 mai 2009 concernant le CCP pour les médicaments.

¹² Règlement CE n°726/2004, article 14.

Figure 1 : Schéma récapitulatif du cycle administratif de vie des médicaments



Source : Fédération nationale de la Mutualité française, *Vingt-cinq ans de politique des génériques*, 2008, page 8.
 Légende : CCP : certificat complémentaire de protection ; P&R : Prix et remboursement ; AMM : autorisation de mise sur le marché.

1.5.2 Recherche et développement

1.5.2.1 Qualité requise pour un biosimilaire : la comparabilité

Les médicaments biosimilaires sont systématiquement mis au point pour être hautement similaires au médicament de référence quant à la qualité, la sécurité et l'efficacité. Après avoir défini les caractéristiques moléculaires et de qualités du médicament de référence, un exercice de comparabilité est réalisé en plusieurs étapes :

1. première étape - comparabilité de la qualité (comparabilité physico-chimique et biologique)
2. deuxième étape - comparabilité non clinique (études comparatives non cliniques)
3. troisième étape - comparabilité clinique (études comparatives cliniques)

L'exercice pour un biosimilaire consiste à prouver, par des contrôles qu'il est aussi proche que possible de sa référence sur tous les aspects structurants et fonctionnels pertinents.

La compréhension et l'analyse en profondeur du profil de qualité du médicament biologique de référence sont capitales pour la suite du développement. Le développement du biosimilaire doit aussi évaluer et prendre en compte la variation inter-lot du médicament de référence. A partir de ces analyses, le profil de qualité du produit (QTPP : *Quality Target Product Profile*) peut être établi.

La comparabilité entre le médicament de référence et le biosimilaire est la base du développement d'un biosimilaire. Le concept scientifique de « comparabilité » est clairement établi par l'EMA par des lignes directrices bien définies(9,10). Il convient de noter qu'un exercice de comparabilité est également exigé pour

les médicaments biologiques lorsqu'on procède à une modification du procédé de fabrication. Cependant, comme le reconnaissent Weise *et al.*, les données exigées pour les médicaments biosimilaires sont plus nombreuses que pour l'évaluation d'un changement de procédé pour un même produit(11).

Les principes scientifiques qui sous-tendent l'exercice de comparabilité requis pour la modification du processus de fabrication d'un médicament biologique de référence et pour le développement d'un médicament biosimilaire sont les mêmes. Or, la seule évaluation analytique ne permet pas de prédire l'impact potentiel de ces différences sur la sécurité et l'efficacité(12).

La qualité du biosimilaire est établie par rapport à sa structure moléculaire ainsi qu'à sa fonctionnalité. Sa démonstration est réalisée par une caractérisation analytique complète, par des études des liaisons avec les récepteurs pertinents et des essais biologiques (*bioassays*), tout cela devant être réalisé sur le biosimilaire et le médicament de référence d'une manière rigoureusement comparative.

Les comparabilités non clinique et clinique apportent l'assurance que toutes les différences observées au niveau de la qualité n'auront aucun impact sur la tolérance et l'efficacité du médicament biosimilaire comparé au médicament de référence. L'exercice de comparabilité est donc fondé sur une solide comparaison en confrontation directe entre le biosimilaire et le médicament de référence quant à la qualité, la sécurité et l'efficacité.

D'autres aspects de la production sont rarement mentionnés si ce n'est par Dörner *et al*(13). Le médicament de référence subit des évolutions, des modifications au cours du temps après son approbation. Il s'agit d'un processus normal d'amélioration de la production. Il est d'ailleurs fréquemment source d'amélioration(5). A titre d'exemple, le processus de fabrication de Mabthera[®] a déjà subi 5 modifications depuis l'approbation par l'EMA, 17 pour Humira[®], 20 pour Enbrel[®] et 36 pour Remicade[®](14). Ces modifications peuvent concerner un changement de fournisseur de culture cellulaire, une nouvelle méthode de purification ou un changement de lieu de fabrication. Ainsi, on pourra noter que les médicaments biosimilaires bénéficient des immenses progrès accomplis à la fois dans le domaine de la production et du contrôle analytique (détermination de la structure, recherche des impuretés et produits de dégradation), les biosimilaires sont mieux caractérisés que ne l'étaient les médicaments biologiques, il y a quelques années(15).

1.5.2.2 Méthode de production

Les médicaments issus des biotechnologies sont des molécules complexes, tant par leur taille que par leur structure primaire, secondaire et tertiaire. Ces molécules ne peuvent pas être obtenues par synthèse chimique, compte tenu de leur complexité et des limites liées à ce type de synthèse. Aussi, un mode de production dans des systèmes cellulaires est utilisé.

Il existe peu de techniques pour obtenir un médicament biologique, en dehors de l'ancien procédé d'extraction. Elles sont essentiellement issues du génie génétique. Il en existe principalement deux :

- la technologie de l'**ADN recombinant** pour la production de protéines recombinantes (EPO, FVIII, Insuline, ATIII etc...). Le principe général de cette technique est de produire une lignée de cellules hôtes capables de synthétiser et de libérer dans son environnement la molécule active ;

- et la **méthode à base d'hybridomes** pour la production d'anticorps monoclonaux thérapeutiques. Les anticorps humanisés sont préférés aux anticorps chimériques, car ils présentent moins de risque de réaction immunogène.

A partir d'une voie de synthèse chimique, on obtient une population moléculaire homogène et reproductible du même principe actif. A l'opposé, à partir d'un système de production biologique, et compte tenu de la complexité des processus biologiques, c'est le plus souvent une population mixte de la molécule active sous des formes variables, qui est obtenue.

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

Malgré la réalisation de l'ensemble de ces analyses très complexes, il reste impossible de garantir que le profil de la molécule ait pu être totalement vérifié à la différence des médicaments chimiques. C'est pourquoi une attention toute particulière est portée au procédé de production.

Pour l'exercice de la comparabilité entre le produit biosimilaire et le produit de référence, plusieurs facteurs doivent être évalués. Ils seront uniquement cités car leur description est en dehors du champ d'analyse de ce travail : système d'expression, processus de fabrication, évaluation des propriétés physico-chimiques, activités fonctionnelles, propriétés immuno-chimiques et affinité ligand-récepteur, impureté(s), produit de référence et normes de référence, stabilité et spécifications.

Il est reconnu que le processus de fabrication du médicament de référence peut évoluer à travers son cycle de vie, et peut conduire à des différences détectables pour certains paramètres de qualité. De tels événements pourraient se produire au cours du développement d'un médicament biosimilaire(14).

1.5.2.3 Essais précliniques et cliniques

Dès lors qu'un médicament biologique ne peut être considéré comme un médicament générique, et conformément à l'article R.5121-28 3 du CSP, les résultats d'essais précliniques et cliniques appropriés doivent permettre la démonstration d'un profil de sécurité et d'efficacité identique au médicament de référence. Un exercice de comparabilité sera nécessaire pour démontrer que le médicament biosimilaire a un profil de qualité très similaire par rapport au médicament de référence à travers un véritable dossier clinique comportant des essais sur des sujets malades. Cela devrait inclure des analyses de comparaison directe entre le biosimilaire et le médicament de référence en termes de :

- Qualité,
- Données non-cliniques,
- Données cliniques.

Les essais cliniques de phase I et II sont nécessaires au dossier ainsi qu'un essai de phase III : randomisé, contrôlé, de non-infériorité en comparaison directe avec le médicament de référence dans l'indication la plus pertinente cliniquement du médicament de référence.

1.5.2.4 Temps et coûts

Le temps et le coût de la recherche et du développement est plus proche de celui du développement d'un médicament « chimique » princeps que de celui d'un générique. Les exigences de démonstrations cliniques de l'efficacité entraînent des coûts de développement qui sont sans commune mesure avec ceux des génériques. Les essais cliniques de phase II et III peuvent, quant à eux, durer des années, impliquer de très nombreux patients dans plusieurs pays et mobiliser des moyens logistiques importants. Cela s'ajoute à des coûts de fabrication, qui sont également plus élevés.

Les coûts estimés de développement sont à prendre avec précaution car il n'existe pas d'analyses fiables. Cependant les chiffres annoncés sont de l'ordre de 2 millions d'euros pour le développement d'un générique contre 100 à 300 millions d'euros pour un biosimilaire(16).

D'autres sources annoncent des coûts de développement de 1 à 5 millions de dollars pour les génériques contre 75 à 250 millions de dollars pour les biosimilaires(17) ou encore de 90 à 200 millions de dollars dans le rapport du Sénat(18). Le coût et le temps de développement sont estimés à 100-200 millions de dollars sur 8 à 10 ans selon l'EFPIA (*European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations*).

Ces différences expliquent entre autre les écarts du premier prix entre les génériques et les biosimilaires lors de leur commercialisation, détaillées dans le chapitre 1.6.3 *Une fixation du prix réglementée*. Bien que les coûts investis pour le développement des biosimilaires soient significativement supérieurs à ceux des génériques, les prix élevés des biosimilaires associés à une prise de part de marché et le principe d'extrapolation des indications qui sera développé par la suite rendent le système économiquement viable.

1.5.2.5 Pharmacovigilance

Toute entreprise pharmaceutique doit mettre en œuvre un système de pharmacovigilance que le détenteur de l'autorisation de mise sur le marché utilise pour le suivi de la sécurité des médicaments autorisés et la détection de toute modification dans leur rapport avantages-risques. Ce système de pharmacovigilance est soumis à inspection par les autorités réglementaires. Toutes les entreprises sont tenues de présenter un plan de gestion des risques (PGR-UE) accompagnant la demande d'autorisation de mise sur le marché.

Le PGR-UE décrit les mesures que le demandeur compte prendre pour éviter ou réduire le plus possible tout risque potentiel dans l'utilisation du médicament, et pour mesurer l'efficacité de celui-ci dans la pratique clinique.

Dans tout signalement d'un évènement indésirable (EI) survenu suite à la prise d'un médicament biologique (biosimilaires compris), il est particulièrement important que le médicament soit clairement identifié¹³. C'est pourquoi la législation exige, dans tout signalement d'une réaction indésirable à un médicament biologique, que le nom du médicament tel qu'approuvé et le numéro de lot soient précisés dans le rapport de EI.

Bien que l'objectif du développement d'un médicament biosimilaire soit l' « imitation » de son médicament de référence afin d'obtenir une équivalence thérapeutique. Les médicaments biologiques sont issus de cellules vivantes, donc tributaires de la variabilité intrinsèque du monde vivant, ce qui fait toute la différence avec des molécules chimiques. L'équivalence thérapeutique d'un biosimilaire par rapport à son médicament de référence fera par la suite l'objet d'une évaluation de l'ensemble des résultats de reproductibilité, de tolérance et d'efficacité par les différentes instances réglementaires de santé compétentes.

01.6 Une évaluation médicale de qualité et un accès au marché rapide

La commercialisation d'un médicament est systématiquement précédée d'une évaluation sur le plan scientifique. L'évaluation repose sur l'appréciation du rapport entre les bénéfices cliniques et les risques du médicament pour les patients. L'évaluation de cette balance bénéfique/risque au niveau collectif détermine l'octroi ou non d'une AMM.

1.6.1 Evaluation centralisée par l'Agence Européenne des Médicaments

Le système de régulation européen dispose de quatre procédures d'autorisation de mise sur le marché : la procédure centralisée, la procédure décentralisée, la procédure de reconnaissance mutuelle et la procédure nationale. Les médicaments biosimilaires qui ont été développés jusqu'à présent sont des médicaments biologiques. A ce titre, conformément au règlement CE n°726/2004 du Parlement européen et du Conseil du 31/03/2004, ces médicaments doivent être autorisés selon la procédure dite centralisée, avec examen du dossier par le Comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'EMA.

Le dossier d'AMM doit comporter les éléments suivants :

- Données relatives à la qualité pharmaceutique du produit : production,
- Eléments comparatifs du profil de sécurité et de toxicologie du médicament similaire,
- Dossier clinique contenant des éléments de preuve d'efficacité clinique et de tolérance : essais cliniques de phase III.

¹³ La cartographie des processus opérationnels en rapport avec le suivi obligatoire des informations pour l'identification des médicaments biologiques suspectés est présentée sous VI. Appendice 1 de la Ligne directrice sur les bonnes pratiques de Pharmacovigilance (BPP). Module VI – Gestion et signalement des réactions indésirables aux médicaments

Tableau 2 : Recommandations européennes pour le développement et l'évaluation des biosimilaires – Principes généraux des recommandations pour les biosimilaires.

Recommandations	Sujet principal
CHMP/437/04	<ul style="list-style-type: none"> - Définition d'un biosimilaire - RCP - Prérequis général pour la démonstration de la biosimilarité
<p>Générales</p> <ul style="list-style-type: none"> - Qualité - (Non-) clinique 	<ul style="list-style-type: none"> - Comparabilité physicochimique et structurale du biosimilaire - Développement détaillé du programme non-clinique - Comparabilité de la pharmacocinétique - Etudes de pharmacodynamie - Efficacité clinique et études de tolérance - Plan de gestion des risques après autorisation
Spécifiques à la classe du médicament	<ul style="list-style-type: none"> - Comparabilité non-clinique - Pharmacocinétique comparable - Pharmacodynamie des biomarqueurs - Design des études et critères de jugements recommandés - Point de surveillance de la tolérance incluant l'immunogénicité

Source : EMA, *Guideline on similar biological medicinal products (CHMP/437/04 Rev 1)*.
 Disponible sur: www.ema.europa.eu/ema

1.6.1.1 Evaluation du dossier d'AMM

Au sein de l'EMA, le processus d'évaluation réglementaire des biosimilaires est identique à celui d'un médicament en première inscription. L'évaluation assure une similarité d'ordre pharmacologique, de l'efficacité et de la tolérance par rapport au médicament de référence.

Un dossier d'AMM est déposé par l'industriel auprès de l'EMA qui est référé au CHMP, composée d'experts provenant des pays membres de l'UE. Le CHMP choisit deux experts qu'il nomme comme rapporteurs du dossier de demande d'AMM. Ces rapporteurs sont chargés de l'évaluation de la qualité, des données cliniques et non cliniques du biosimilaire. Les rapporteurs doivent présenter dans un délai fixé un rapport qui sera soumis aux autres membres du Comité pour qu'ils fassent leurs commentaires(19).

Des experts en physicochimie analytique et caractéristiques biologiques préparent un rapport qui sera analysé et évalué par le BWP¹⁴ (Groupe de travail sur les biologiques) du CHMP. Le BWP est composé d'experts européens sélectionnés en fonction de leurs compétences (un expert par pays membre). Une grande partie de l'évaluation scientifique du biosimilaire consiste à mettre en perspective une micro-hétérogénéité similaire à la variabilité d'un lot sur l'autre du médicament de référence.

¹⁴ BWP : *Biologics Working Party*

Une seconde commission, le PRAC¹⁵ (Comité d'évaluation du risque post AMM), responsable de l'évaluation et du suivi de la tolérance des médicaments à usage humain nomme un de ses membres comme rapporteur du plan de gestion des risques (PGR).

L'avis du CHMP et celui du PRAC sont envoyés à la Commission Européenne. A ce stade, les états membres peuvent encore critiquer l'avis des comités scientifiques de l'EMA. Une fois que l'ensemble du dossier aura été revu, critiqué, et que le demandeur aura répondu aux questions posées, le Comité émettra éventuellement un avis positif sur la demande et proposera un Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP). La Commission Européenne pourra transformer l'avis positif en une AMM officielle unique permettant l'accès à l'ensemble du marché communautaire européen (RCP, notice et étiquetage communs aux 27 états membres). Cette procédure est commune à toute demande d'AMM par la procédure centralisée.

En conclusion, le processus d'évaluation, la transparence et l'AMM des biosimilaires sont aussi robustes que pour les médicaments biologiques de référence.

Le premier biosimilaire a été autorisé le 12 avril 2006 : Omnitrope® (somatotropine). Depuis, 40 dossiers d'AMM supplémentaires ont été adressés à l'EMA, dont 35 ont été approuvés, 2 refusés et 3 retirés (Annexe 1). L'expérience acquise durant ces 10 dernières années témoigne de l'efficacité du processus d'évaluation de l'EMA. Ainsi, selon les exigences européennes, l'accès au marché des biosimilaires est strict et respectueux des mesures de qualité et d'efficacité des autres médicaments biologiques(6).

1.6.1.2 Logique d'extrapolation des indications

La ligne directrice de l'EMA relative à l'évaluation clinique et non clinique du développement des biosimilaires, initialement publiée en 2006 (EMEA/CHMP/BMWP/42832/2005, 2006), puis révisée en 2013 (EMEA/CHMP/BMWP/42832/2005 Rev.1, 2013), prévoit que l'équivalence soit établie pour chacune des indications. Néanmoins, elle mentionne également que, dans certains cas, il est possible « d'extrapoler aux autres indications la comparabilité thérapeutique démontrée dans une indication du médicament biologique de référence ». Le texte précise que « la justification dépendrait alors :

- de l'expérience clinique ;
- des données de la littérature ;
- ou du fait que les mêmes mécanismes d'action ou récepteurs soient impliqués dans toutes les indications ».

La majorité des médicaments biologiques ont plusieurs indications thérapeutiques. L'extrapolation des données d'efficacité clinique et de sécurité aux indications du médicament de référence est possible sur la base de l'ensemble des preuves de comparabilité obtenues lors de l'exercice de comparabilité. L'extrapolation de l'efficacité et de la tolérance d'une indication à une autre est justifiée dans le paragraphe « 2.6.3 *Extrapolation of efficacy and safety* » de l'EPAR.

Ces indications n'ont cependant pas été spécifiquement étudiées pendant la mise au point clinique du biosimilaire. Les preuves de comparabilité doivent inclure au moins une étude clinique sur la catégorie de

¹⁵ PRAC : *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*

patients la plus sensible, en mesurant le ou les critères d'évaluation clinique spécifique de la maladie les plus sensibles (par « sensible » on entend : plus susceptible de mettre en évidence, le cas échéant, les différences entre le médicament biosimilaire et le médicament de référence)(20). L'acceptabilité ou non de l'extrapolation à des indications multiples est décidée au cas par cas par le CHMP.

Si les preuves de la comparabilité sont essentiellement fondées sur la pharmacodynamie, et que, pour les indications déclarées, plusieurs mécanismes d'action entrent en jeu (ou si des incertitudes existent), alors les demandeurs doivent fournir des données pertinentes pour justifier l'extrapolation à toutes les indications cliniques demandées.

Les demandes d'AMM de médicaments biosimilaires doivent aussi justifier ces extrapolations par une analyse approfondie de la documentation scientifique disponible traitant du ou des récepteurs et/ou de l'antigène ciblé en question, et des mécanismes d'action de celui-ci.

A noter que la FDA adopte aujourd'hui une position identique à celle de l'EMA sur le sujet(21).

Il est important de préciser que le concept d'extrapolation n'est pas nouveau mais un principe scientifique déjà bien établi. Ce principe est utilisé en routine lorsqu'un médicament biologique de référence autorisé dans plusieurs indications thérapeutiques subit des modifications majeures de son procédé de fabrication, telle qu'une nouvelle formulation. Dans la plupart des cas, les essais cliniques ne sont pas répétés pour chaque indication et la modification est validée sur la base des études de qualité et de comparabilité *in vitro*.

1.6.2 Évaluation par la HAS, nécessaire au remboursement des biosimilaires

Au niveau européen, la tolérance (immunogénicité) et l'efficacité (extrapolation des indications) sont évaluées. Toutefois, le remboursement, le prix, l'interchangeabilité et la substitution sont régulés par les autorités locales des pays membres de l'UE.

Une fois l'AMM accordée, le nouveau médicament doit être évalué par la HAS. L'industriel doit ainsi solliciter une inscription sur la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux¹⁶ et/ou sur la liste de spécialités agréées à l'usage des collectivités et divers services publics¹⁷ auprès du Ministre des Solidarités et de la Santé.

Pour ce faire, un dossier de transparence contenant l'ensemble des informations cliniques disponibles est soumis par l'industriel au Service d'Evaluation du Médicament de la HAS. Sur cette base, la Commission de la Transparence (CT) rend un avis public sur le Service Médical Rendu (SMR) et l'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR).

Le SMR est évaluée en fonction de la gravité de l'affection pour laquelle le médicament est indiqué, son efficacité, sa tolérance, sa place au sein de la stratégie thérapeutique, le caractère préventif, curatif ou symptomatique et son intérêt pour la santé publique¹⁸. Son appréciation permet à l'Union Nationale des

¹⁶ Code de la Sécurité Sociale – Article L.162-17

¹⁷ Code de la Santé Publique – Article L.5123-2

¹⁸ Code de la Sécurité Sociale – Article R.163-3

Caisses d'Assurance Maladie (UNCAM) de fixer le taux de remboursement du médicament de 0 à 100%. Jusqu'à présent, les biosimilaires se sont tous vus octroyer le même niveau de SMR que leur médicament de référence, à savoir « important », permettant un remboursement de l'ordre de 65 ou 100% (en Affection de Longue Durée).

L'ASMR est une échelle permettant de mesurer le progrès thérapeutique du médicament qui repose sur une évaluation comparative aux autres stratégies déjà disponibles sur le marché et qui permet d'apprécier la valeur thérapeutique ajoutée. Les modalités et le niveau de fixation du prix des médicaments remboursables par le CEPS sont conditionnés par l'attribution de l'ASMR¹⁹. Les biosimilaires obtiendront systématiquement une ASMR V (absence d'amélioration du service médical rendu), car par définition ils sont équivalents à leur médicament de référence.

L'évaluation des biosimilaires est réalisée comme tout nouveau médicament prétendant à l'inscription sur une des listes de remboursement dans l'ensemble des indications de l'AMM. Un avis est rendu en tenant compte de différents éléments :

- Le besoin thérapeutique ;
- Analyses des données disponibles : équivalence pharmacocinétique, d'efficacité clinique, de tolérance, plan de gestion des risques.

La CT conclut ainsi sur la prise en charge des indications. A titre d'exemple, voici des extraits des conclusions concernant le SMR de l'avis de la CT de Remsima[®], biosimilaire de Remicade[®] (infliximab) du 21 janvier 2015.

« Dans une étude, la différence observée entre Remsima[®] et Remicade[®] (biosimilaire de référence) en termes de taux de répondeurs [...] a été comprise dans la marge d'équivalence prédéfinie. La nature et la fréquence des événements indésirables rapportés ont été comparables entre les deux traitements et conformes à ceux attendus dans le RCP de Remicade[®] ».

L'évaluation clinique de Remisma[®] a été réalisée dans l'indication « polyarthrite rhumatoïde », tandis que les données de pharmacocinétique et de bioéquivalence étaient disponibles dans l'indication « Spondylarthrite ankylosante ». L'équivalence a été extrapolée dans l'indication « Rhumatisme psoriasique » tout comme dans 5 autres indications relatives à des maladies auto-immunes. L'extrapolation sur la base des données de bioéquivalence, d'efficacité, de tolérance, de qualité du produit et de l'avis du CHMP ont conduit à la conclusion que le rapport bénéfice/effets indésirables était équivalent au médicament de référence.

¹⁹ Code de la Sécurité Sociale – Article R.163-5

1.6.3 Une fixation du prix réglementée

En France, une fois l'évaluation par la CT réalisée, la HAS transmet son avis à l'UNCAM qui est responsable de la fixation du taux de remboursement et au CEPS responsable de la fixation du prix après négociation avec l'industriel. La fixation du prix dépend de plusieurs critères dont le niveau d'ASMR, la taille de la population cible et le prix des comparateurs cliniquement pertinents, entre autres.

A l'issue de ces différentes étapes, le produit de santé est inscrit sur les listes positives de remboursement après avis du Ministre des Solidarités et de la Santé. Les médicaments biosimilaires peuvent être inscrits sur les deux listes de remboursements :

- la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux ;
- la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités.

Enfin, les décisions relatives au prix et au remboursement sont publiées au Journal Officiel.

Depuis 2014, le CEPS a élaboré une doctrine adaptée de fixation des prix des biosimilaires visant à garantir à la fois des économies substantielles et la viabilité d'exploitation de ces produits en ville et à l'hôpital.

Le CEPS a choisi d'appliquer des décotes progressives pour les médicaments de référence commercialisés en ville lors de l'arrivée d'un biosimilaire(22). La décote du prix devra être au moins de 15 % pour atteindre progressivement 20 %. Quant au biosimilaire, le Comité retient pour l'instant une décote minimale de 30% par rapport au prix initial du médicament de référence.

La fixation des prix à l'hôpital est différente de celle appliquée en ville. Ainsi, des différences tarifaires peuvent être constatées entre la ville et l'hôpital, lorsque les mêmes biosimilaires sont inscrits à la fois sur la liste « ville » et sur les listes « rétrocession ou en sus de la T2A ».

A l'hôpital, il existe une égalité des tarifs de responsabilité ou des prix de cession pour les médicaments hospitaliers comparables permettant aux industriels, commercialisant le médicament biologique de référence ou le biosimilaire, de répondre aux appels d'offres de façon égalitaire. Ce mécanisme vise à ne pas défavoriser les prescriptions de biosimilaires à l'hôpital et à bénéficier d'une économie au moment de la délivrance en ville d'une prescription hospitalière.

Le médicament de référence Enbrel[®] (infliximab) et son biosimilaire Benepali[®] peuvent illustrer ces propos (Tableau 3) :

Tableau 3 : Comparaison des prix à l'hôpital et en ville entre Enbrel[®] 50 mg et Benepali[®] 50 mg

		Hôpital Prix Fabricant HT	Ville Prix Fabricant HT
Enbrel [®] 50 mg	Mars 2014	211,338 €	211,338 €
	Sept 2016	174,142 € (-17,6%)	174,142 € (-17,6%)
Benepali [®] 50 mg		174,142 €	147,938 € (-30%)

Source : base de données de l'Assurance Maladie – <http://www.codage.ext.cnamts.fr>

A l'hôpital, le tarif de responsabilité²⁰ par UCD (homologation T2A en PFHT) est le même pour Enbrel[®] et Benepali[®]. A contrario, en ville le prix de Benepali[®] a subi une décote de 30% par rapport au prix initial d'Enbrel[®].

Concernant les biosimilaires de Remicade[®] (infliximab) uniquement disponibles à l'hôpital, le tarif a été abaissé de 10% par rapport au tarif initial de Remicade[®]. Cette décote relativement modeste a pour objectif de laisser aux biosimilaires un temps d'adaptation suffisant dans le cadre des appels d'offres ouverts.

²⁰ Le tarif de responsabilité correspond à la base tarifaire retenue par l'Assurance Maladie pour les différentes prestations de santé. C'est sur ce montant qu'elle calcule son niveau de remboursement.

01.7 Un cadre de prescription et de dispensation en évolution

1.7.1 Que dit l'ANSM ?

En septembre 2013, l'ANSM mentionnait dans sa doctrine (23) :

« Si le choix entre le produit de référence et son biosimilaire reste libre en l'absence de traitement antérieur identifié, il n'est pas recommandé après une première administration de modifier la prescription initiale en substituant une spécialité par une autre ».

Ce même document fait état de :

« Traiter dans la mesure du possible un même patient avec une même spécialité sans procéder à des changements à l'intérieur d'une famille de biosimilaires, et d'assurer la traçabilité et la surveillance adaptée du patient si un changement de traitement a été décidé par le médecin traitant ».

Le 4 mai 2016, l'ANSM a mis à jour sa doctrine et a fait évoluer sa doctrine sur les biosimilaires, se positionnant désormais en faveur d'une interchangeabilité sous conditions entre un médicament biologique et ses biosimilaires en cours de traitement.

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

Ainsi, une interchangeabilité peut être envisagée à condition de respecter les conditions suivantes :

1. l'information et accord du patient ;
2. une surveillance clinique appropriée ;
3. la traçabilité des produits concernés.

Dans un communiqué diffusé fin avril 2016, l'Union des syndicats de pharmaciens d'officine (UPS0) a défendu le droit de substitution du pharmacien pour les biosimilaires. Elle réclamait la création d'un répertoire biosimilaire et la mise en place d'un groupe de travail avec les médecins et les pharmaciens, les associations de patients, l'ANSM, le ministère de la santé, le CEPS et l'Assurance Maladie.

Contrairement aux génériques, les biosimilaires et leur produit de référence restent pour l'instant des produits de prescription sans possibilité de substitution par les pharmaciens. Mais cette question est en débat.

En France, une disposition de la LFSS pour 2014 autorise sous certaines conditions les pharmaciens à dispenser un biosimilaire à la place de la molécule originale prescrite. La principale de ces conditions limite la substitution aux patients en initiation de traitement, les patients déjà traités devant continuer à recevoir la molécule originale. Mais le décret d'application permettant la mise en œuvre complète de l'article n'a toujours pas été publié à ce jour et ces dispositions ne concernent en principe que les médicaments délivrés par les officines.

1.7.2 Loi de Financement de la Sécurité Sociale

L'article 47 de la LFSS pour 2014 (Annexe 5) a introduit dans le CSP l'article L. 5125-23-3 qui prévoit la possibilité de substitution par le pharmacien d'un médicament biologique prescrit en initiation de traitement par un médicament biosimilaire. « Les modalités d'application de cet article, et notamment les conditions de substitution du médicament biologique et d'information du prescripteur à l'occasion de cette substitution de nature à assurer la continuité du traitement avec le même médicament, sont précisées par décret en Conseil d'Etat ». Le décret d'application concernant les modalités de substitution ne sont à ce jour pas parues.

Cet article prévoit par ailleurs qu'une « liste de biosimilaires » soit créée par l'ANSM et que le pharmacien soit autorisé à substituer un produit à un autre uniquement en cas d'inscription sur cette liste. Cependant, cette liste n'est toujours pas publiée à ce jour.

Le décret relatif au médicament biosimilaire est particulièrement attendu. Dans le rapport Charges et Produits pour 2015, Améliorer la qualité du système de santé et maîtriser les dépenses(24), la CNAM formulait dans la proposition 19 « Favoriser l'usage des médicaments biosimilaires » et indiquait qu'elle menait une « action de sensibilisation et d'accompagnement en cours de réalisation par l'Assurance Maladie dans les établissements de santé sur le thème des EPO avec un message pour favoriser la prescription des biosimilaires ».

Suivant l'évolution de la position de l'ANSM, les députés ont voté le 28 octobre 2016 l'article 50 du PLFSS pour 2017, qui vise à rendre possible une interchangeabilité en cours de traitement entre médicaments biologiques « sous la responsabilité du prescripteur ».

La mesure devrait générer des économies pour l'Assurance Maladie, en permettant de tirer parti de l'arrivée dans le domaine public de nombreux brevets de médicaments de référence issus des biotechnologies et en donnant la possibilité aux établissements de mieux adapter leurs appels d'offres à leurs choix de prescription et ainsi de faire pleinement jouer la concurrence entre les laboratoires qui développent des produits similaires.

Enfin, en permettant de développer le marché des médicaments biosimilaires, cette mesure devrait permettre de réduire les risques de rupture de stock et les éventuelles tensions qui peuvent exister sur le marché des médicaments biologiques, compte tenu des difficultés inhérentes à leur production.

L'adoption définitive de ce choix à l'égard de la substitution a été votée le 23 décembre 2016 dans la LFSS pour 2017 dans l'article 96 (Annexe 7). Il mentionne que : « Dans le cas où il initie un traitement avec un médicament biologique, le prescripteur informe le patient de la spécificité des médicaments biologiques et, le cas échéant, de la possibilité de substitution. Le prescripteur met en œuvre la surveillance clinique nécessaire. » Les pouvoirs publics ont conservé le mot « substitution » pour parler des biosimilaires bien que le mot clé choisi par l'ANSM était l' « interchangeabilité », par ailleurs, ils ne font pas de distinction entre les notions de « patients naïfs » de traitement et de « patients déjà traités ».

D'un point de vue extérieur, cet article est une vraie révolution dans le domaine des biosimilaires qui deviennent équivalents à leur médicament de référence et pourraient être substitués comme des génériques. Les pratiques dans la vie réelle sont tout autres et démontrent bien une ambiguïté entre les autorités sanitaires.

01.8 Conclusion

Une clarification des textes semble nécessaire. La doctrine de l'ANSM, les décrets d'application en cours, les articles des différentes LFSS se contredisent ou en tous cas ne disent rien de concret pour ce qui concerne la pratique quotidienne, par faute de non application. Ce manque de clarté engendre une méfiance générale de la part des patients, mais aussi des prescripteurs. Cette méfiance s'ajoute à celle initialement générée autour de l'efficacité et de la tolérance des biosimilaires en comparaison à leurs médicaments de référence.

02 LES GRANDS ENJEUX ECONOMIQUES DES BIOSIMILAIRES

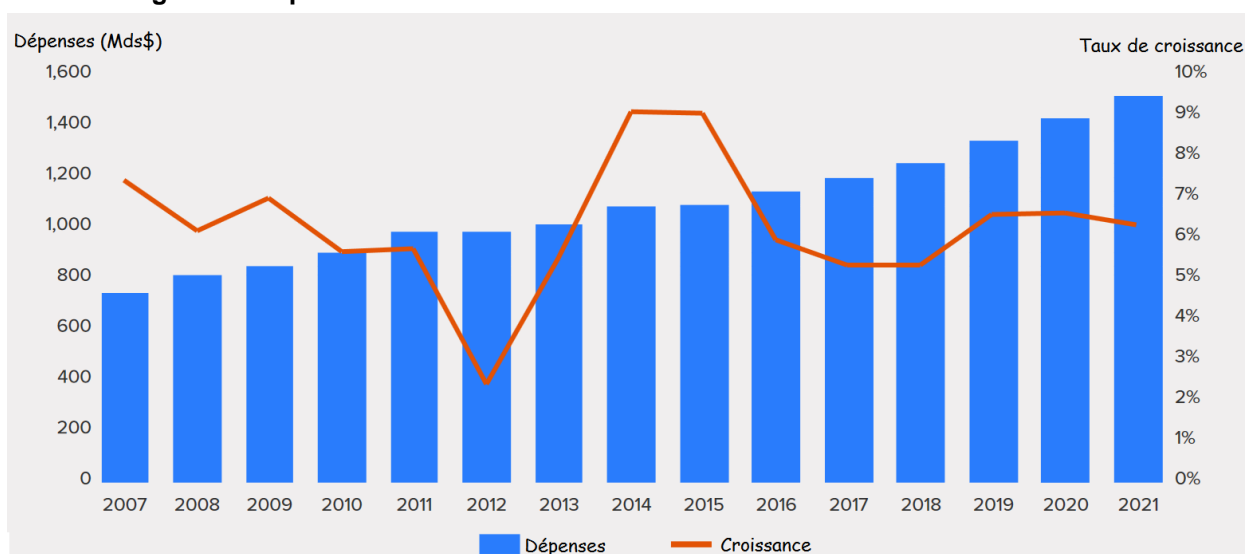
Les enjeux liés aux médicaments biosimilaires sont premièrement d'ordre économique. L'arrivée sur le marché de ces médicaments est considérée comme un nouveau levier pour le système de protection sociale afin de dégager des économies. En effet, les économies attendues liées à l'arrivée des biosimilaires de médicaments biologiques déjà commercialisés devraient, en second lieu, permettre une utilisation des ressources publiques davantage tournée vers les innovations thérapeutiques coûteuses.

02.1 Un marché mondial potentiellement considérable

Les dépenses liées aux médicaments au niveau mondial ont dépassé le seuil des 1 000 milliards de dollars au cours de l'année 2015 pour atteindre 1 105 milliards de dollars en 2016 et elles devraient dépasser les 1 500 milliards de dollars d'ici 2021(25) d'après les estimations d'IMS Quintiles (Figure 2).

La croissance en valeurs est quant à elle en baisse depuis 2016, en rejoignant un taux de 5 à 7 %. La forte croissance de courte durée en 2014 et 2015 était principalement due à la mise sur le marché de nouvelles thérapies contre l'hépatite C et en oncologie.

Figure 2 : Dépenses et croissance mondiale du médicament entre 2007 et 2021



Source: IMS Market Prognosis, Sept 2016 ; QuintilesIMS Institute, Oct 2016 ([lien](#))

On peut distinguer deux catégories de médicaments : d'une part, les médicaments chimiques conventionnels et leurs génériques et, d'autre part, les médicaments biologiques issus du monde du vivant. Ces derniers représentent une part du marché de plus en plus grande (Tableau 4), qui s'explique par :

- Une augmentation du nombre de médicaments biologiques disponibles sur le marché,
- Une croissance de la prise de part de marché²¹,
- La prévalence des maladies ciblées par les médicaments biologiques,
- Et enfin le coût élevé de ces derniers.

²¹ Il s'agira dans ce document de « prise de part de marché en valeur » et non en volume

Les médicaments considérés comme des médicaments biologiques sont présents dans la majorité des aires thérapeutiques. On en retrouve en oncologie avec Avastin[®] (bevacizumab), Herceptin[®] (trastuzumab), en immunologie avec Humira[®] (adalimumab), Remicade[®] (infliximab), ou en endocrinologie avec, par exemple les hormones de croissance et l'EPO.

Tableau 4 : Préviation des ventes mondiales de médicaments par segment de marché (2014 – 2020)

	Ventes (milliards de dollars)		TCAM ¹ 2014 – 2020	Contribution à la croissance 2014 – 2020
	2014	2020		
Total	1080	1400	+4%	
OTC	132	155	+3%	+7%
Génériques² et Biosimilaires	310	485	+8%	+55%
médicament de référence biologiques ³	198	270	+5%	+23%
Princeps chimiques	440	490	+2%	+15%

Source : IMS Health 2014 – Nicholas Hall's OTC Yearbook 2013 – Analyses Smart Pharma Consulting; disponible sur <http://www.smart-pharma.com/uploads/files/Distribution-officinale-en-France---Extraits-2015.pdf>

Légende : 1-TCAM : Taux de croissance annuel moyen ; 2-Y compris génériques de marque ou sans marque ainsi que les biosimilaires, mais à l'exclusion des produits OTC ; 3-A l'exclusion des biosimilaires, ces derniers étant regroupés au sein des génériques.

Le monde des médicaments biologiques est en train de changer. Après plus de 80 lancements de nouveaux médicaments biologiques à travers le monde ces dernières années, le marché mondial des médicaments biologiques était d'environ :

- 46 milliards de dollars en 2002 ;
- 200 – 210 milliards de dollars en 2016, avec une part de marché de presque 20% ;

Et il est estimé à 390 milliards de dollars en 2020, avec une part de marché de 28%, selon un rapport d'IMS Institute for Healthcare Informatics(26).

La croissance annuelle des médicaments biologiques était au moins 4 fois plus rapide que celle des médicaments chimiques, respectivement d'environ :

- 8% contre près de 2% en 2012(27) ;
- puis de 8% contre 1,5% en 2013(28,29).

Il faut souligner que ce marché est principalement porté par les États-Unis, le Japon et les pays de l'UE5²².

A titre d'information, le marché mondial des médicaments génériques en 2016, en chiffre d'affaires, était de 352 milliards de dollars avec 32% de la part de marché mondial des médicaments. Il existe 7 marchés clés qui se partagent à eux seuls 84% du marché mondial des génériques : les États-Unis, le Japon et l'UE5(30).

²² UE5 : France, Allemagne, Royaume-Uni, Espagne, Italie

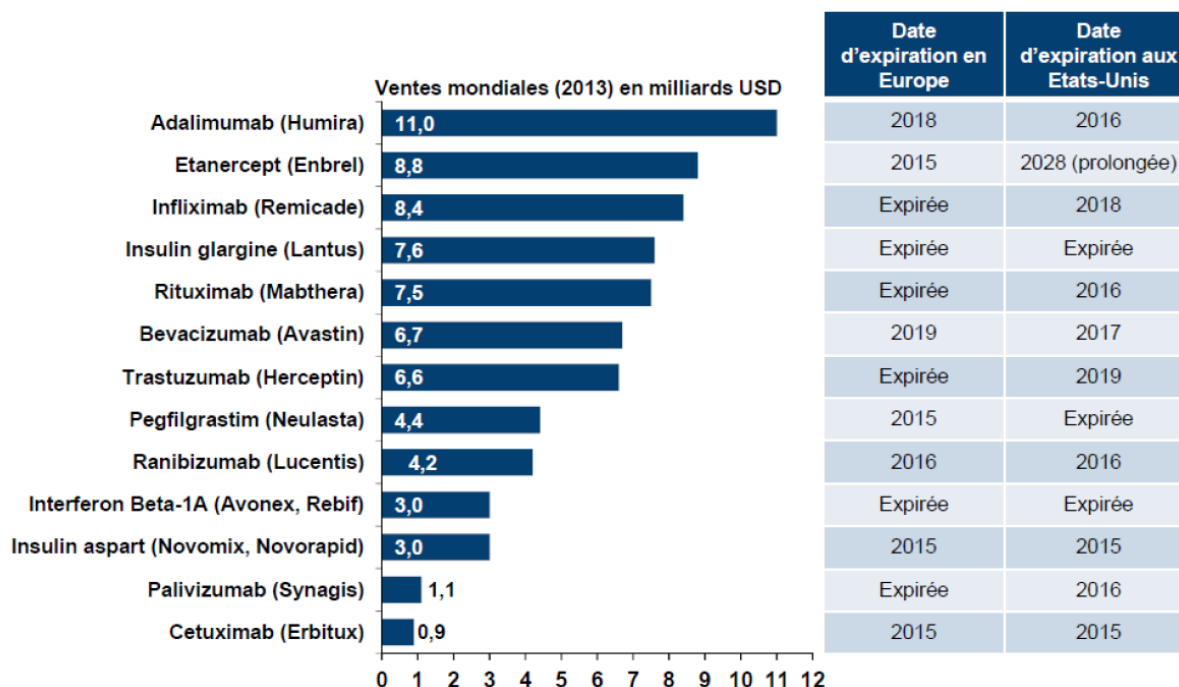
D'autre part, le marché mondial des biosimilaires en 2016, en chiffre d'affaires, était de 4 – 6 milliards de dollars soit 2% des médicaments biologiques(25) ou un peu plus d'un centième de celui des génériques. Ce marché était essentiellement centré sur l'UE, qui représentait en 2011 80% des parts du marché mondial(31). Jusqu'en 2015, les biosimilaires commercialisés ne représentaient que des dépenses mineures. Ce point sera développé par la suite dans la partie 4.4. Toujours d'après IMS, les biosimilaires qui entreront sur le marché d'ici 2020 pourront prendre les parts de marché des médicaments biologiques représentant plus de 40 milliards de dollars de chiffre d'affaires.

Les biosimilaires pourraient en toute logique bénéficier de la même croissance que celle de médicaments biologiques. On retrouve là d'une part enjeu majeur pour les industriels mais surtout pour les systèmes de santé à la recherche d'économies. La mise en concurrence des médicaments biologiques avec les biosimilaires devrait entraîner une baisse des dépenses globales apportant une stabilité dans les dépenses des systèmes de soins.

D'après les prévisions d'IMS Health, le marché mondial sera porté par les biosimilaires, dans le sillon des médicaments génériques, à l'origine de plus de la moitié de la croissance mondiale (Figure 3).

Certaines estimations prévoient que la part de marché des biosimilaires devrait représenter 4 à 10% du marché mondial des médicaments biologiques à l'horizon 2020, ce qui correspondrait à un chiffre d'affaires de 10 à 25 milliards de dollars. Cependant, une autre étude d'IMS(32) estime la part des biosimilaires à 41 milliards de dollars au niveau mondial en 2020.

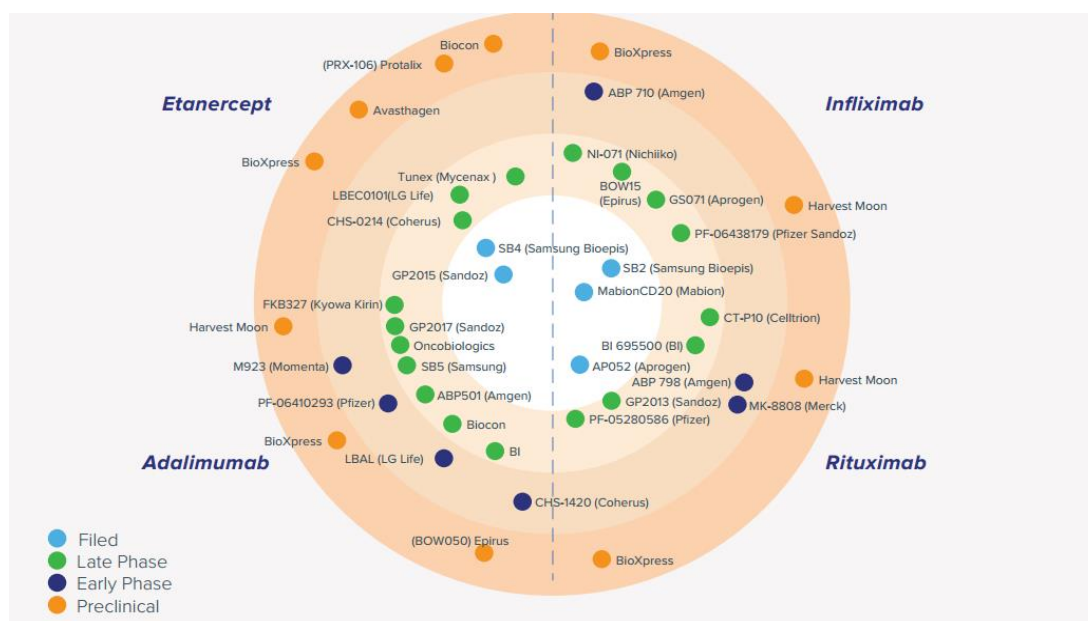
Figure 3 : Les nouveaux et futurs biosimilaires sont responsables des principales dépenses de santé dans le monde



Source : searching for Terra Firma In the biosimilars and Non-Original Biologics”, IMS, 2013 – Evaluate Pharma World Preview 2014, outlook to 2020 – Analyses Smart Pharma Consulting.

Ces prévisions prennent effectivement en compte l'arrivée de nombreux biosimilaires de médicaments biologiques à fort impact sur les dépenses de santé dans les années à venir (Figure 3). A la fin de l'année 2015, IMS Health a identifié 41 biosimilaires en développement pour seulement 4 médicaments de référence : Remicade® (Infliximab), Enbrel® (Etanercept), Humira® (Adalimumab) et Mabthera® (rituximab) (Figure 4). La recherche et le développement des biosimilaires mettent en avant la croissance de ce marché. Les biosimilaires d'Herceptin® (trastuzumab), Roactemra® (tocilizumab), Simponi® (golimumab) et Orenicia® (abatacept) sont aussi en développement. Ces estimations sont à nuancer en considérant les nombreux obstacles à l'accès au marché des biosimilaires, mais aussi le manque de transparence des prix réels. Ainsi, on comprend mieux les estimations peu précises des chiffres d'affaires des biosimilaires.

Figure 4 : Les biosimilaires en cours de développement



Source : IMS Health, IMS Institute for Healthcare Informatics, Jan 2016.

02.2 Un marché européen et américain prometteur

Selon IMS(25), le marché des médicaments en 2016 a été évalué à environ 461,7 milliards de dollars aux Etats-Unis avec une croissance annuelle moyenne prévisionnelle jusqu'en 2021 de 4 à 7%. Les dépenses sont évaluées entre 645 et 675 milliards de dollars en 2021.

Au sein de l'UE5²³, en 2016, selon la même étude d'IMS(25), le marché des médicaments a été évalué à environ 151,8 milliards de dollars (soit 136,7 milliards de d'euros²⁴) avec une croissance annuelle moyenne prévisionnelle jusqu'en 2021 de 1 à 4%. Les dépenses sont évaluées entre 170 et 200 milliards de dollars en 2021 (soit entre 153 et 180 milliards d'euros).

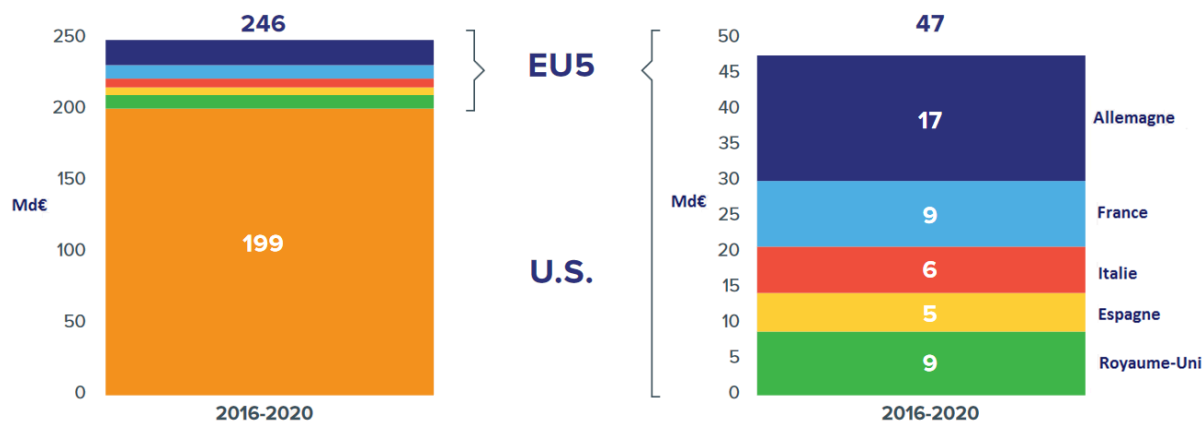
Afin d'avoir un aperçu plus précis des dépenses dans l'UE5 et aux Etats-Unis, il faut s'intéresser aux 8 principaux médicaments biologiques de référence dont les DCI sont les suivantes : adalimumab,

²³ UE5: Les 5 pays majeurs de l'UE : France, Allemagne, Royaume-Uni, Espagne, Italie

²⁴ D'après une moyenne pondéré du taux de change en 2015 de 1,11004 ; <http://www.x-rates.com/average>

étanercept, follitropin alfa, infliximab, insuline glargine, peg-figrastim, rituximab, trastuzumab. Ces dernières ont été ou seront bientôt biosimilarisées sur une période allant de 2016 à 2020. Les dépenses cumulées pour ce panel de médicaments biologiques ont été évaluées à 47 milliards d'euros dans l'UE5 et à 199 milliards d'euros aux Etats-Unis (Figure 5).

Figure 5 : Marché de 8 médicaments biologiques cumulés sur la période 2016 à 2020 dans l'UE5 et les États-Unis en l'absence hypothétique de l'arrivée des biosimilaires



Source: IMS Health, MIDAS; IMS Health Market Prognosis; IMS Institute for Healthcare Informatics, Dec 2015 (taux de conversion: 1 USD = 0.916562 EUR (01/20/2016)) disponible sur : http://www.imshealth.com/files/web/IMSH%20Institute/Healthcare%20Briefs/Documents/IMS_Institute_Biosimilar_Brief_March_2016.pdf

02.3 Un marché français encore sous exploité

En France, le marché total des médicaments²⁵ en 2015 était de 30,2 milliards d'euros, avec une progression de 1,7% par rapport à l'année précédente (données GERS 2015), parmi lequel le marché des médicaments remboursables représentaient 84,1% (soit de 25,4 milliards d'euros), en progression de 0,6% par rapport à l'année précédente (Rapport CEPS 2014-2015).

D'après les données GERS en 2015, le chiffre d'affaires total des médicaments en ville (sur prescription et hors prescription) était de 20,0 milliards d'euros et celui des médicaments à l'hôpital de 10,1 milliards d'euros(33).

Le marché hospitalier régulé (somme des dépenses relatives aux médicaments inscrits sur la liste en sus et sur la liste de rétrocession, n'incluant ni les médicaments financés dans les groupes homogènes de séjour ni les médicaments en ATU et en post-ATU) était quant à lui de 5,2 milliards d'euros en 2015(33).

En outre, d'après un rapport de l'ANSM, les ventes des médicaments biologiques aux hôpitaux français en 2013 s'élevaient à 2,2 milliards d'euros (n'incluant pas les médicaments biologiques vendus en officine)(34). Ce rapport de l'ANSM sur les ventes de médicaments en France cible comme principal responsable des dépenses les anti-cancéreux et les immunomodulateurs issus de la biotechnologie.

Dans le rang des 6 premiers médicaments, on trouve :

- Avastin® (bévacizumab) ;

²⁵ Le marché total inclus les médicaments remboursables et les médicaments non remboursables

- Facteur VIII de coagulation ;
- Remicade® (infiximab) ;
- Herceptin® (trastuzumab) ;
- Mabthera® (rituximab) ;
- Immunoglobulines humaines polyvalentes.

Qui représentent 28,1% de part du marché hospitalier en cumulé en 2013. A titre de comparaison, les génériques *stricto sensu*, c'est-à-dire les spécialités inscrites au répertoire de l'ANSM, ne représentaient que 2,3% des ventes hospitalières en 2013, soit 140 millions d'euros(35).

02.4 Le virage des biosimilaires

Le monde des biosimilaires est au début d'une nouvelle ère. Celle-ci a débuté globalement au début de l'année 2015 par la commercialisation du premier biosimilaire d'un anticorps monoclonal, l'infiximab, soit une molécule beaucoup plus massive et complexe que toutes celles précédemment « biosimilarisées » telles que les biosimilaires de l'EPO ou des hormones de croissance.

Jusqu'à cette date, la littérature à propos des biosimilaires sur les thèmes de l'environnement compétitif, de la pénétration du marché, de l'impact budgétaire et des baisses de prix était assez pauvre. Ce changement n'est donc ni d'ordre scientifique ou technologique mais d'une autre nature :

- d'ordre juridique : perte de la protection par brevet ;
- d'ordre médico-réglementaire : auprès des agences responsables de l'évaluation et de l'autorisation des biosimilaires ;
- d'ordre économique : opportunité pour les systèmes de financement publics de faire des économies.

Les évolutions du cadre juridique des biosimilaires à travers l'Europe et le rôle médico-économique des agences d'évaluation et des agences ministérielles ont été décrites. Cependant, pour quelles raisons l'enjeu économique autour des biosimilaires est-il si fort à partir de 2015 ? Ceci s'explique notamment par :

- l'accélération du nombre de perte des brevets de protection des médicaments biologiques à fort impact sur les dépenses publiques ;
- et une réelle accélération du nombre de biosimilaires en cours de développement.

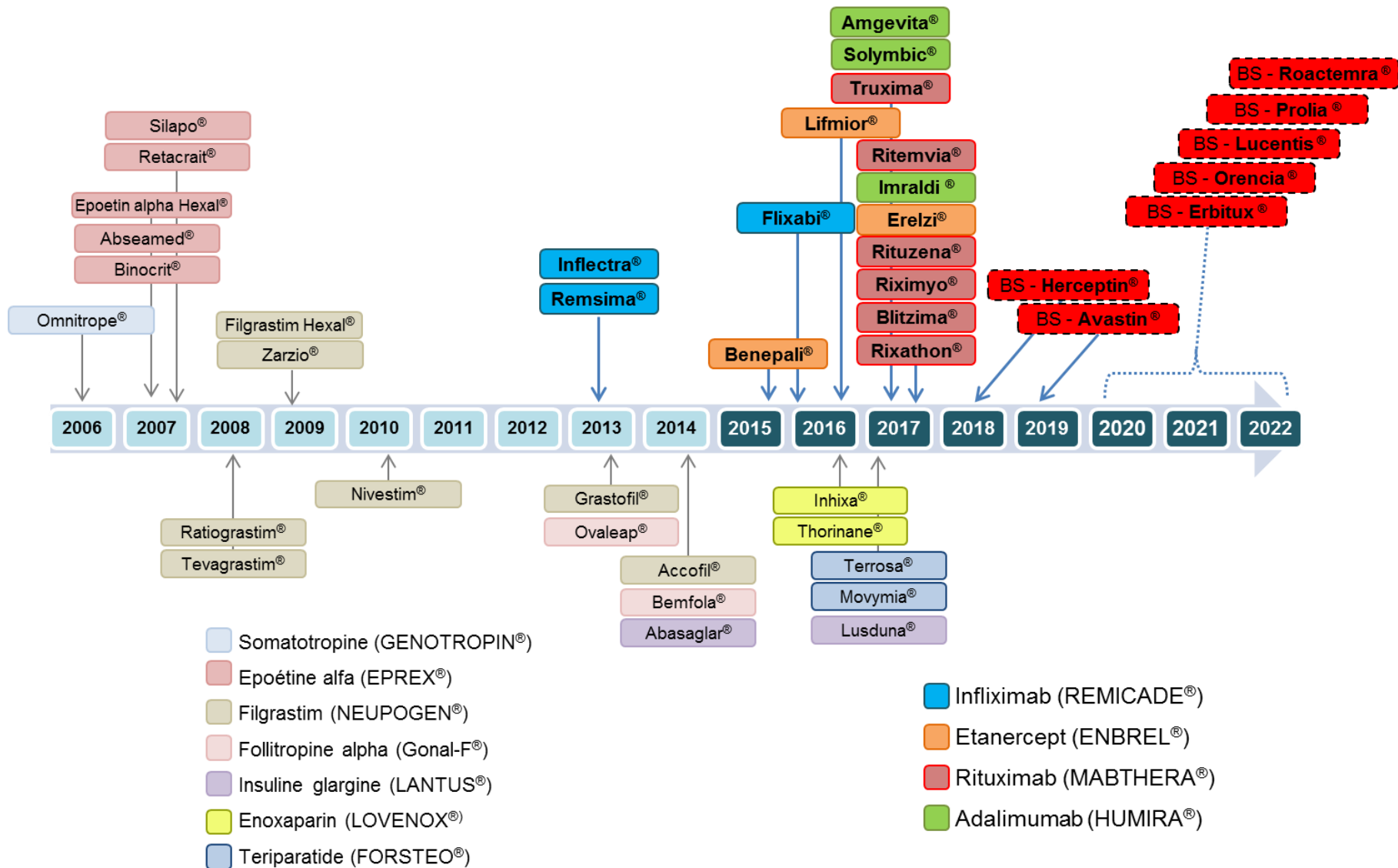
Ainsi, il semble exister un avant et un après 2015 (Figure 6). La période précédant 2015 correspond à la mise sur le marché de biosimilaires relativement peu coûteux dont les indications étaient limitées. Le budget annuel de ces médicaments avait un poids très relatif dans le budget global de l'Assurance Maladie. Alors que les dépenses liées au Remicade® (infiximab) à l'hôpital en 2014 étaient de 321 millions d'euros (Annexe 2) (4^{ème} place parmi les médicaments), elles ne représentent plus que 272 millions d'euros en 2016 (Annexe 3). En effet, ses premiers biosimilaires Remsima® et Inflectra® ont été commercialisés dès le 24 décembre 2014.

D'autres médicaments biologiques de référence représentant des coûts importants pour l'Assurance Maladie ont été ou vont être biosimilarisés. Par exemple, les dépenses hospitalières en 2014 étaient de 498 millions d'euros pour Avastin® (bevacizumab), de 344 millions d'euros pour Herceptin® (trastuzumab) et de 293

millions d'euros pour Mabthera® (rituximab). En ville en 2014, les dépenses d'Humira® (adalimumab) étaient de 412 millions d'euros et de 208 millions d'euros pour Enbrel® (étanercept) (Annexe 2 et Annexe 3).

Un dernier indicateur de ce changement peut être la prise de conscience de la part des Etats-Unis de la nécessité de mettre en place une législation et une réglementation pour les biosimilaires, comme décrit dans le chapitre *1.4 Les États-Unis rattrapent un retard réglementaire*.

Figure 6 : Présentation des biosimilaires en fonction de leur date d'AMM européenne et prévisions des prochains biosimilaires



Source : avis du CHMP disponibles sur www.ema.europa.eu ; dernières mise à jour le 20 septembre 2017.

Légende : médicaments ayant eu un avis favorable du CHMP sans pour autant avoir été évalués par la HAS et donc commercialisés en France.

02.5 Pour quelles économies ?

2.5.1 Des économies potentielles prometteuses

Les mesures de maîtrise des dépenses de santé mentionnées dans la LFSS pour 2016 prévoyaient un montant global d'économies de 3,4 milliards d'euros²⁶ qui s'articulaient autour de quatre axes visant le renforcement de l'efficacité de la dépense hospitalière (0,7 milliards d'euros), le virage ambulatoire opéré dans les établissements hospitaliers (0,5 milliards d'euros), les produits de santé avec le développement des médicaments génériques et biosimilaires (1 milliard d'euros), et l'amélioration de la pertinence du recours à notre système de soins dans toutes ses composantes (1,2 milliards d'euros)(36).

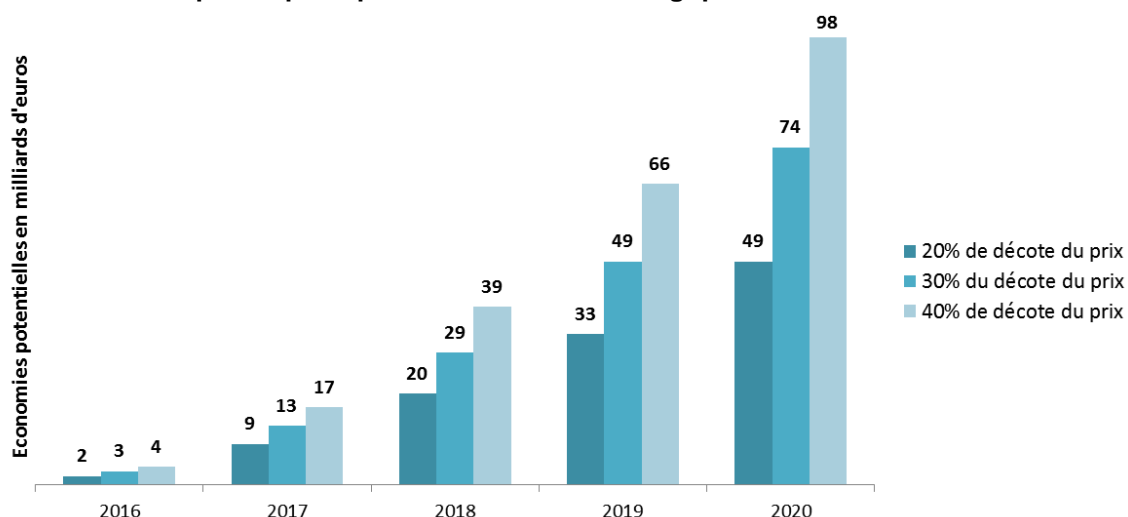
A titre de comparaison, entre 2002 et 2012, les médicaments génériques auraient permis une économie de 8,5 milliards d'euros du seul fait de la substitution et de 2 milliards d'euros par la baisse de prix associés des princeps(37).

En ouvrant le marché aux biosimilaires en Europe et aux États-Unis, les systèmes de santé européens et étasuniens pourraient réaliser des économies très importantes. Le potentiel des biosimilaires est clair. D'après une étude d'IMS réalisée en mars 2016 (Figure 7), une hypothétique réduction moyenne de 30% du coût de traitement journalier des 8 principaux médicaments biologiques de référence entre 2016 et 2020, permettrait des économies cumulées de l'ordre de :

- 15 milliards d'euros sur les 5 prochaines années dans l'UE5
- 74 milliards d'euros en additionnant les économies de l'UE5 et des États-Unis.

Les économies qui pourraient être réalisées sont très dépendantes des politiques de santé propres à chaque état. Des estimations peuvent être réalisées à partir de trois scénarios de décote moyenne de 20%, 30% et 40%.

Figure 7 : Potentielles économies générées par les biosimilaires combinées dans l'UE5 et les Etats-Unis pour 8 principaux médicaments biologiques entre 2015 et 2020



Source : IMS Health, MIDS, IMS Health Market Prognosis ; IMS Institute for Healthcare Informatics, Dec 2015 – Delivering on the Potential of Biosimilar Medicines, The Role of Functioning Competitive Markets. March 2016.

²⁶ Par baisse des prix des médicaments et l'augmentation de 5 % de l'utilisation des génériques d'ici 2017, conformément au plan national de promotion des médicaments génériques présenté en mars 2015

2.5.2 Perspectives du marché

Les médicaments de la liste en sus sont très coûteux pour le système de soins. Le rapport d'activité de 2015 du CEPS présente au point 3.2.1 une dépense de 3,2 milliards d'euros avec une croissance constante entre 2014 et 2015 de 4,3%. Huit spécialités avec un chiffre d'affaires dépassant les 100 millions d'euros concentrent 50% de la dépense totale. Il s'agit d'Avastin[®], Remicade[®], Herceptin[®], Velcade[®], Soliris[®], Mabthera[®] et Alimta[®]. L'un d'eux est déjà générique : Alimta[®].

Tandis que les biosimilaires de Remicade[®] sont déjà sur le marché, un biosimilaire de Mabthera[®] et trois biosimilaires d'Humira[®] ont reçu un avis positif du CHMP puis une AMM centralisée au cours de l'année 2017 dans l'ensemble des indications respectives de leur médicament de référence :

- Truxima[®] (rituximab) autorisé le 17/02/2017, évalué par la HAS le 19/04/2017 et commercialisé depuis le 01/08/2017 ;
- Solymbic[®] (adalimumab) autorisé le 22/03/2017 ;
- Amgevita[®] (adalimumab) autorisé le 22/03/2017 ;
- Imraldi[®] (adalimumab) autorisé le 24/08/2017²⁷ ;
- Ontruzant[®] (trastuzumab) a reçu un avis positif du CHMP le 14/09/2017²⁸.

Au total, le marché des biosimilaires pèse 112 millions d'euros, dont 76,6 générés par Hospira (avec 68% des parts de marché), 22,9 par Biogaran (20%) et 10,3 par Sandoz (groupe Novartis, 9%)²⁹. Après remises, « le marché est infiniment plus petit », diminué de presque moitié, a observé Pascal Brière, président de Biogaran³⁰. Selon lui, il faut compter entre 25% et 30% de remises la première année après le lancement puis jusqu'à 40% par la suite, une situation notamment due aux appels d'offres lancés par les hôpitaux pour acheter leurs produits.

²⁷ APM, dépêche 15 septembre 2017GB4OV8I3C, du 25 août 2017

²⁸ APM, dépêche EH4OWBOWS, du 15 septembre 2017

²⁹ Ces chiffres ne prennent en compte que les prix faciaux

³⁰ APM, dépêche GB8OQ1SYQ, du 17 mai 2017

03 QUEL CONSTAT ?

Le développement et l'adhésion par les professionnels de santé et les patients aux biosimilaires semblent être un processus qui a besoin de temps pour se mettre en place. En effet, malgré l'intérêt économique qu'ils représentent, le marché mondial des biosimilaires en 2016 en chiffre d'affaires n'était que de 4 – 6 Md\$ soit 2% de celui des médicaments biologiques(38). A partir d'une extraction de données de la base GERS³¹, il a cependant été constaté une accélération de la croissance des biosimilaires en volume et en chiffre d'affaires respectivement de (Annexe 4) :

- 6,5% et 15,1 % en ville entre 2014 et 2015 ;
- 30,5% et 24,7% en ville entre 2015 et 2016 ;
- 380,6% et 378,8% à l'hôpital entre 2015 et 2016.

Alors que la croissance annuelle des médicaments biologiques est de l'ordre de 5% entre 2014 et 2020(39).

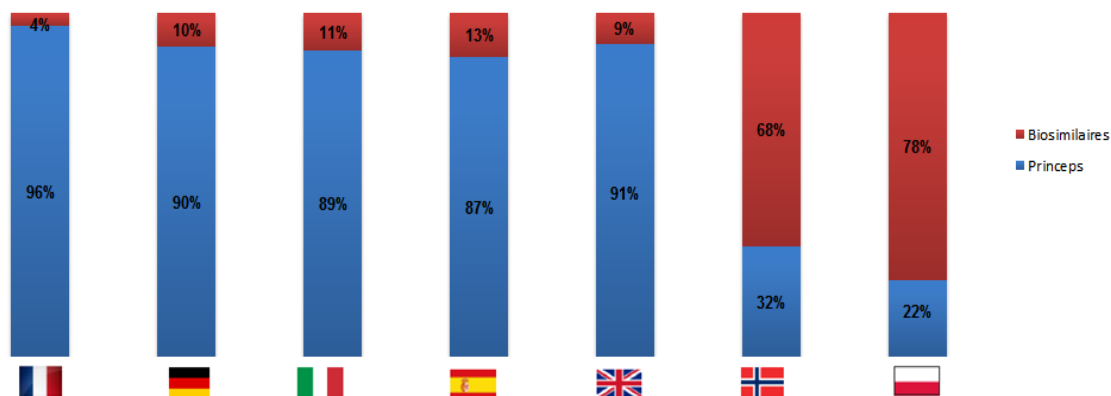
03.1 Un marché contrasté

La pénétration des biosimilaires sur les différents marchés européens est multifactorielle. Les deux grands axes dont dépend leur pénétration sont la politique de santé pratiquée par le pays et le médicament de référence biosimilarisé.

Par exemple, la prise de parts de marché en termes de jour de traitement des biosimilaires de Remicade[®] (influximab), de 78% et 68% en 2015 en Pologne et en Norvège respectivement , était supérieure à celle observée en France et en Allemagne, de 4% et 10% respectivement (Figure 8). Ces écarts peuvent s'expliquer par des différences de politiques de santé étatiques à l'égard des biosimilaires, notamment sur le « switch », mais aussi sur les modalités de remboursement qui sont différentes du système de soins français. Les résultats ne sont donc pas transposables à la France.

³¹ L'extraction GERS des données a été réalisée le 28 août 2017 sur l'ensemble des biosimilaires commercialisés en ville et des biosimilaires inscrit sur la liste en sus (hors T2A) à l'hôpital. Cette liste inclut les médicaments de référence suivants en ville : Enbrel[®] (etanercept), Lantus[®] (insuline glargine), Neupogen[®] (filgrastim), Eprex[®] (époétine alfa), Gonal-F[®] (follitropine alpha) et à l'hôpital : Enbrel[®] (etanercept), Remicade[®] (influximab) et Genotropine[®] (somatotropine). Les biosimilaires inclus en ville ont été le Benepali[®] (etanercept), Abasaglar[®] (insuline glargine), Accofil[®] (filgrastim), Nivestim[®] (filgrastim), Ratiograstim[®] (filgrastim), Tevagrastim[®] (filgrastim), Zarzio[®] (filgrastim), Binocrit[®] (époétine alfa), Retacrit[®] (époétine alfa), Bemfola[®] (follitropine alpha), Ovaleap[®] (follitropine alpha) et à l'hôpital : Benepali[®] (etanercept), Flixabi[®] (influximab), Inflectra[®] (influximab), Remsima[®] (influximab) et Omnitrope[®] (somatotropine).

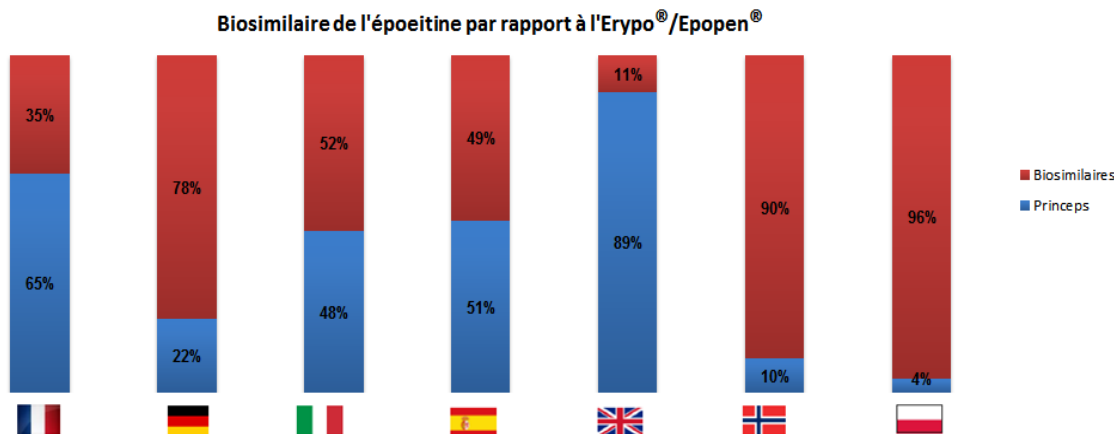
Figure 8 : Parts de marché, en termes de jours de traitement, des biosimilaires d'infliximab par rapport au Remicade® en 2015



Source : Simon Kucher & Partner - Payers' price & Market access policies supporting a sustainable biosimilar medicines retail market 2016.

On retrouve une plus grande hétérogénéité de part de marché avec les biosimilaires de l'époétine (EPO) à travers ces sept pays : la France, l'Allemagne, l'Italie, l'Espagne, le Royaume-Uni, la Norvège et la Pologne (Figure 9). A noter que l'utilisation des EPO de premières génération (à demi-vie courte) biosimilarisées a été en partie remplacée par celles de seconde génération (à demi-vie longue) qui ne sont pas encore biosimilarisées. Les parts de marché occupées par leurs comparateurs à demi-vie longue sont susceptibles d'influencer les taux de pénétration des biosimilaires des médicaments de référence de demi-vie courte bien que cela soit très difficile à appréhender.

Figure 9 : Part de marché, en termes de jour de traitement, des biosimilaires de l'époétine alfa par rapport au Erypo® (époétine alfa) et au Epopen® (époétine alfa) en 2015

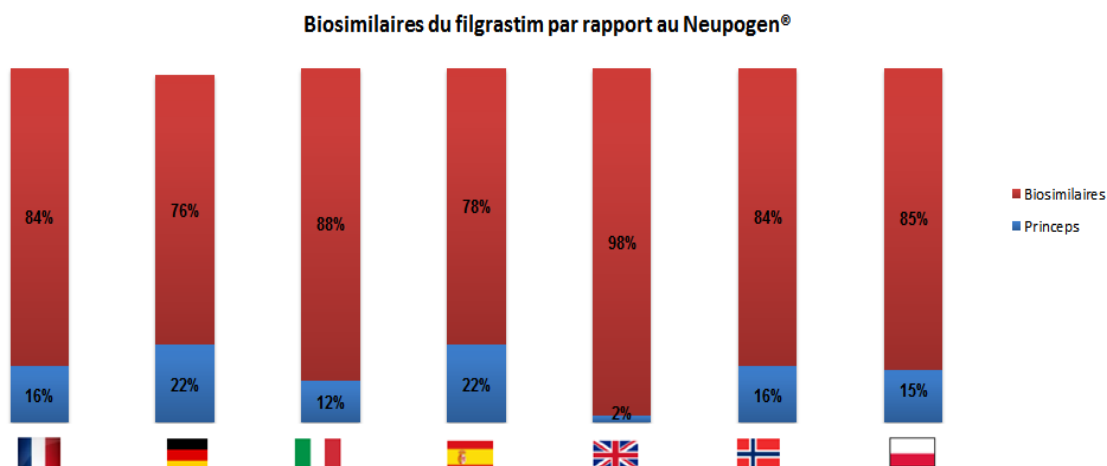


Source : Simon Kucher & Partner - Payers' price & Market access policies supporting a sustainable biosimilar medicines retail market 2016

Légende: le médicament de référence considéré en France est Eprex®.

A l'opposé des constats précédents, on remarque une très faible persistance du médicament de référence Neupogen® sur le marché (Figure 10). On peut supposer que les G-CSF à demi-vie longue (Neulasta®) sont plus souvent prescrits parmi les médicaments de référence, du fait de leur longue durée d'action limitant le nombre d'injections aux patients et améliorant ainsi leur observance. Seul le médicament de référence Neupogen® (filgrastim), G-CSF à demi-vie courte, est biosimilarisé et reste moins utilisé. A l'instar du marché des EPO, il est difficile d'estimer l'impact de la prise de parts de marché par les G-CSF de seconde génération sur le marché des G-CSF de première génération.

Figure 10 : Part de marché, en termes de jour de traitement, des biosimilaires du filgrastim par rapport au Neupogen® (filgrastim) en 2015



Source : Simon Kucher & Partner - Payers' price & Market access policies supporting a sustainable biosimilar medicines retail market 2016.

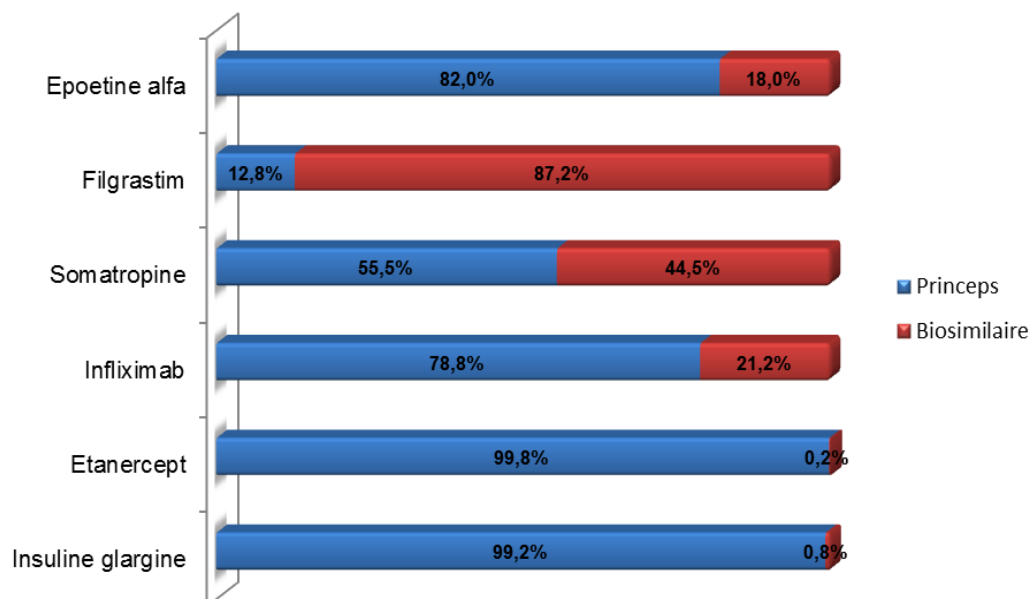
03.2 Une grande hétérogénéité européenne

Un colloque⁽⁴⁰⁾ s'est tenu à Paris en juin 2016 où était présent Marc-Olivier Bévierre (Cepton stratégies). A cette occasion, ont été évoquées plusieurs pistes de réflexion sur les disparités en termes de taux de substitution ou d'interchangeabilité en fonction des indications et des modes d'administration des biosimilaires. Trois arguments ont été présentés, expliquant en partie les différences dans la vitesse d'adoption des biosimilaires (Figure 11) :

1. La nature de la pathologie traitée constitue le premier facteur. Dans le cas de traitements aigus comme pour les facteurs de croissance sanguins (G-CSF ; Filgrastim), les durées de traitement sont courtes et de nouveaux patients « naïfs » de facteurs de croissance initient régulièrement un de ces médicaments. La majorité des prescriptions concernant une initiation de traitement, il est plus aisé de prescrire un biosimilaire. A l'inverse, dans le cas d'une pathologie chronique comme la polyarthrite rhumatoïde (pouvant être traitée par infliximab³²), le switch vers un biosimilaire nécessiterait le plus souvent de changer un traitement déjà en cours chez le patient. Il existe un plus faible nombre d'initiation de traitement, donc une plus faible prescription de ces biosimilaires.
2. Les conditions d'administration (voie et dispositif médical) ont un réel impact sur les patients. Dans le cas d'un traitement quotidien par insuline, l'importance de l'autoinjecteur est capitale, les patients étant bien naturellement très attachés aux aspects pratiques liés au mode d'administration de leur médicament. Proposer à un patient, habitué à l'utilisation quotidienne de son stylo à insuline, de le changer par un biosimilaire pour des raisons uniquement économiques n'est pas souvent accepté (exemple de l'insuline glargine). A l'inverse, l'administration de l'infliximab est réalisée par une perfusion intraveineuse à l'hôpital et ce, environ une fois par mois en fonction des indications. Le patient aura un affect plus faible pour son médicament d'autant que le dispositif d'injection sera identique entre le médicament de référence et ses biosimilaires.
3. La confiance des professionnels de santé dans le biosimilaire considéré est le point clé puisque c'est sur leur conviction que repose la prescription de ces produits. Par ailleurs, ils doivent prescrire le médicament en convaincant le patient que le biosimilaire sera aussi efficace et aussi bien toléré que le médicament de référence. Un médecin pourra faire adhérer son patient au traitement seulement s'il n'a pas le moindre doute sur son bénéfice.

³² Infliximab est un des médicaments biologiques anti-TNF α parmi d'autres (adalimumab, golimumab, ...), indiqué entre autres dans la polyarthrite rhumatoïde chez l'adulte.

Figure 11 : Partage de marché entre un médicament de référence et ses biosimilaires



Source : GERS- Point chiffré – Mars 2017

03.3 Analyse du marché actuel

Les travaux qui seront présentés dans les chapitres 3.3.1 *Analyse du marché des G-CSF* et 3.3.2 *Analyse du marché des EPO* ont été dirigés par François Bocquet *et al.* à travers l'analyse du modèle de diffusion des biosimilaires sur le marché entre 2007 et 2011 pour les G-CSF(41) et entre 2007 et 2012 pour les EPO(42). Le marché se limite essentiellement au marché européen (UE5) et japonais, mais seuls les résultats concernant la France seront détaillés.

L'ensemble des facteurs susceptibles d'influencer la pénétration des biosimilaires des G-CSF dans la première étude et des biosimilaires de l'EPO dans la seconde ont été examinés :

- le mode de circuit de distribution ;
- les volumes et typologies des marchés (par exemple : répartition des parts de marché entre les G-CSF à demi-vie courte dont le médicament de référence est le Neupogen[®] et à demi-vie longue dont le médicament de référence est Neulasta[®]) ;
- les remises de prix (PFHT) entre le biosimilaire et son médicament de référence ;
- les politiques incitatives mises en place.

3.3.1 Analyse du marché des G-CSF

Les résultats de l'étude de François Bocquet *et al.* montrent une grande hétérogénéité entre les différents marchés européens, en termes de volume, de composition et de pénétration des biosimilaires. Néanmoins, deux modèles de diffusions ont été identifiés : les marchés où les taux de pénétration des biosimilaires sont les plus faibles correspondent aux marchés des G-CSF les plus importants en volume, au sein desquels la distribution s'effectue majoritairement via le circuit de ville, c'est le cas de la France et de l'Allemagne. Le second modèle est un marché avec un taux de pénétration plus élevé. Il correspond à des volumes de ventes plus faibles au sein desquels la distribution des G-CSF s'effectue majoritairement par un circuit hospitalier (exemple du Royaume-Uni).

Il a aussi été démontré que la différence de prix entre le médicament de référence et son biosimilaire n'avait pas d'influence sur le taux de pénétration global sur les marchés nationaux (la limite de cette conclusion réside sur l'utilisation des PFHT et non des « vrais » prix accordés par les laboratoires dans le cadre des appels d'offres menés par l'hôpital).

Les résultats suggèrent que l'accès au marché des biosimilaires des G-CSF s'effectue essentiellement au niveau local, à l'hôpital. L'accès est donc grandement facilité par la mise en œuvre d'appels d'offres réalisés par des hôpitaux ou des structures d'achat groupées bien que le marché des G-CSF soit principalement celui de la ville.

3.3.2 Analyse du marché des EPO

Tout comme les différents marchés des G-CSF, celui des EPO a aussi des caractéristiques très différentes en termes de volume, de composition, de circuit de distribution et de pénétration des biosimilaires. Les mêmes conclusions ont été réalisées quant à l'absence de lien entre les remises de prix entre médicaments de référence et biosimilaires sur le taux de pénétration.

Les conclusions sur ces deux marchés distincts confirment l'absence de marché unique des biosimilaires. Ces deux analyses confortent l'hypothèse de la nécessité d'analyser la pénétration des biosimilaires par pays et par classe thérapeutique. Cet élément essentiel devrait guider l'élaboration de futures politiques développées par les pouvoirs publics et l'Assurance Maladie afin de soutenir le développement des biosimilaires.

03.4 Expérience de l'impact budgétaire des biosimilaires de Remicade®

En France, les biosimilaires de Remicade® (infiximab) ont reçu leur autorisation de mise sur le marché européen fin 2013. Remicade® (infiximab) est un médicament biologique réservé à un usage hospitalier représentant le troisième poste de dépense médicamenteuse des hôpitaux publics avec 318 millions d'euros en 2015, mais plus que 278 millions d'euros en 2016 (passant à la sixième place) selon les estimations GERS Médicaments.

Une étude d'impact budgétaire sur un an a été réalisée par l'économiste Claude Le Pen qui a eu accès aux données du laboratoire MSD France, titulaire de l'AMM de Remicade® (infiximab)(43). Les biosimilaires de Remicade® (infiximab) ont permis une économie réelle de 65 millions d'euros (HT) en France en année pleine pour les appels d'offres et les marchés entre février 2015 et mars 2016. Cette base, fournie par le laboratoire MSD, couvre l'intégralité des marchés ouverts ou renégociés sur la période.

L'arrivée des biosimilaires a donc deux effets sur le prix, le premier commun à tous les traitements, le second propre aux laboratoires :

1. Un « **effet tarif** » avec une baisse de 10% du tarif de responsabilité à l'arrivée des biosimilaires.
2. Un « **effet remise** » consentie par les industriels exprimé en pourcentage du tarif de responsabilité qui résulte des conditions commerciales concurrentielles consenties aux établissements de santé.

L'économie est calculée par la différence entre deux scénarios à l'hôpital public. Les scénarios intégreront des niveaux de prix de Remicade® différents en fonction du temps : « tarif historique » et « prix de

référence » fixés par le CEPS (Tableau 5). Il a été retenu un taux de remise uniforme de 30 % pour les biosimilaires, sauf pour l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (APHP) avec un taux de 45 % pour Inflectra[®] (infliximab).

Tableau 5 : Historique des tarifs de responsabilité de l'infliximab

Produits	Date d'application	Tarif HT (€) par UCD	Remarques
Remicade [®]	01/06/2011	482,670	« Tarif historique »
Remicade [®]	01/11/2014	434,403 -10%	-10% à l'arrivée des biosimilaires « prix de référence »
Remicade [®] Inflectra [®]	24/12/2014	434,403	Tarif identique pour les biosimilaires
Remicade [®] Inflectra [®] Remsima [®]	01/09/2016	382,275 -12%	Nouvelle baisse (JO du 11/03/2016)

Source : base de la sécurité sociale – www.codage.ext.cnamts.fr

- Scénario hypothétique n°1 : absence de biosimilaire / prix de Remicade[®] avant la baisse de 10 % (482,67 € par UCD).
- Scénario hypothétique n°2 : trois biosimilaires sur le marché et le prix de Remicade[®] est abaissé de 10 % soit de 434,40 € par UCD qui correspond au prix de lancement des biosimilaires.

L'économie réalisée au total est donc de 65 millions d'euros dont 38 millions d'euros au titre des remises et rabais consentis et de 27 millions d'euros au titre de la baisse du tarif de responsabilité liée à l'arrivée des biosimilaires.

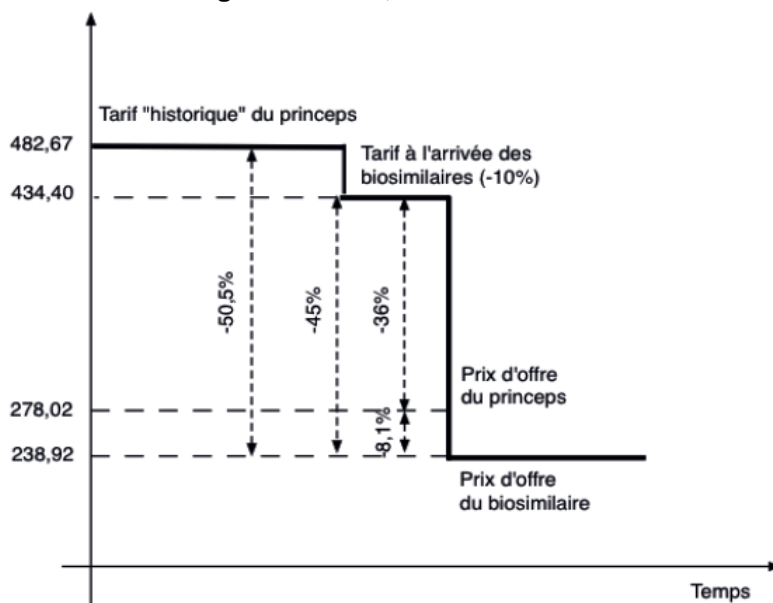
Une autre option, tout aussi légitime, consiste à déterminer les économies à partir du prix de base de 434,40 € par UCD pour Remicade[®] : « prix de référence » qui a subi une nouvelle baisse de son prix en septembre 2016 de -12 % à 382,27 €. Les scénarios sont les suivants :

- Scénario 1 : absence de biosimilaire / prix de Remicade[®] avant la baisse de 12 % (434,40 € par UCD).
- Scénario 2 : trois biosimilaires sur le marché et le prix de Remicade[®] abaissé de 12 % soit de 382,27 € par UCD).

L'économie réalisée au total est de 38,3 millions d'euros avec 17,1 millions d'euros au titre de Remicade[®] et de 21,2 millions d'euros au titre de ses biosimilaires.

On peut illustrer ces différentes options avec l'exemple de l'appel d'offre de l'Agence générale des équipements et produits de santé (AGEPS) en 2015. Le laboratoire Hospira (Pfizer) exploitant de Remsima[®] a gagné le marché de l'AGEPS en remisant de 45% son biosimilaire par rapport au tarif de responsabilité comme le présente la Figure 12. Par ailleurs, un « marché négocié » a été mis en place parallèlement pour fournir du Remicade[®] aux patients déjà sous traitement(43).

Figure 12 : Prix, tarifs et remises



Exemple de l'appel d'offres de juillet 2015 de l'Agence générale des équipements et produits de santé, l'AGEPS³³ (AP-HP), qui portait sur un lot de 30.000 UCD d'infiximab sans mention de produits ni de marque, destiné à des patients naïfs de traitement.

Il existe plusieurs manières d'apprécier l'économie générée par la vente de 30 000 UCD d'Inflextra[®] vendues avec une remise de 45% par rapport au tarif de responsabilité, soit un prix de 238,92 € par UCD pour un montant total de 7,17 millions d'euros. Les économies varient en fonction du choix du scénario de base, comme décrit dans le Tableau 6 :

Tableau 6 : Economies générées en fonction du scénario de prix

Scénario	Economie	
	en millions d'euros	remise par rapport au scénario (%)
Par rapport au « prix de référence » de 434,40€	5,86	45,0%
Par rapport au « tarif historique » de 482,67€	7,31	50,5%
Par rapport au Tarif proposé par Remicade [®]	1,2	8,1%

La perspective du prix de référence avant l'ouverture à la concurrence est la plus logique économiquement. Cette dernière met en valeur une économie de 50,5% par rapport au « tarif historique ».

Les marchés passés par **appels d'offres** (hors marchés négociés et autres procédures) contribuent pour plus de 86% du total des économies réalisées, quel que soit le prix de référence. Les économies des **marchés négociés** en fonction des tarifs de responsabilité permettent tout de même une baisse du prix allant de 10% à 20% selon le prix de référence, respectivement 434,40 et 482,67 € par UCD.

Ce bénéfice a été obtenu sans aucune modification de la législation, mais par le simple fait de l'apparition de biosimilaires concurrents. La contrainte financière s'exerçant sur les établissements de santé constitue une

³³ Agence Générale des Equipements et Produits de Santé

incitation suffisante. On notera que la concurrence s'est exercée sur les marchés « ouverts » mais aussi sur les marchés qui ont été restreints à un produit ou à une population de patients (selon les recommandations de l'ANSM sur l'interchangeabilité). Néanmoins, cette ouverture du marché permet certes des économies mais ne permet pas une plus grande accessibilité au marché des biosimilaires. En effet, si le laboratoire titulaire du médicament de référence consent à une remise supérieure à celle du biosimilaire, il peut tout à fait remporter l'appel d'offre.

Récemment, le 22 août dernier, l'AP-HP a décidé de changer son marché d'anti-TNF α infliximab pour le biosimilaire Flixabi[®] (infliximab) du laboratoire Biogen. A la suite d'un appel d'offre, l'AGEPS a obtenu une baisse de 52% contre 45% avec l'Inflectra[®] de Pfizer en juillet 2015. L'AP-HP souligne que la mise en concurrence de l'infliximab repose sur les « évolutions » apportées par l'article 96 de la LFSS pour 2017 et que « Si 90% des consommations de l'AP-HP en infliximab sont réalisées avec Flixabi[®] (objectif de l'appel d'offres), une économie minimale estimée à 13 millions d'euros en année pleine pourrait ainsi être dégagée pour l'AP-HP »³⁴.

Enfin, les dernières données de marché issue de GERS-GIE (Les Points Clés – Juin 2017) indiquent que le chiffre d'affaires en année pleine de Remicade[®] (infliximab) entre le 1^{er} juillet 2016 et le 30 juin 2017 ont encore diminuée de 23% par rapport à l'année précédente à 234 millions d'euros. Pour rappel, son chiffre d'affaires réalisée entre le 1^{er} février 2014 et le 30 janvier 2015 était de 321 millions d'euros.

³⁴ Dépêche APM, GB9OV1JIN du 22 août 2017

04 DES OBSTACLES ENCORE NOMBREUX

Après avoir analysé les enjeux économiques liés au développement des biosimilaires, l'objectif est maintenant de comprendre pourquoi, malgré un environnement favorable en apparence à l'expansion des biosimilaires, on constate une si faible et si hétérogène pénétration des biosimilaires sur le marché français. Ce chapitre décrit les principaux obstacles identifiés à l'accès au marché et à la croissance des biosimilaires.

04.1 Les obstacles liés au développement et à la production

La durée de développement d'un biosimilaire est de six à neuf ans contre dix à douze pour un médicament biologique de référence, de deux à six pour un médicament chimique princeps et de un à trois pour un médicament générique(18,44). Le temps nécessaire au développement d'un biosimilaire est plus long, plus coûteux et beaucoup plus exigeant sur le plan réglementaire, comme développé dans le chapitre 1.5.2 *Recherche et développement*. Ces difficultés auront donc un impact sur le processus d'accès au marché des biosimilaires.

Les difficultés de développement résident principalement dans la démonstration de la comparabilité entre le biosimilaire et son médicament de référence. L'absence de publication des modalités de fabrication du médicament de référence lors de la levée du brevet constitue un obstacle supplémentaire dans le développement(45).

La démonstration de la similarité entre le biosimilaire et le médicament de référence sur le plan clinique (efficacité et tolérance) est un exercice difficile du fait de la haute variabilité intra- et interindividuelle des médicaments biologiques « par définition ». Les autorités exigent que les laboratoires démontrent l'efficacité et la sécurité d'utilisation sur de grandes cohortes de patients.

Les obligations vis-à-vis du laboratoire concernant **l'évaluation continue de l'immunogénicité du médicament**, du fait du potentiel immunogène naturel des protéines, ont été rédigées en 2008³⁵ avant d'être actualisées en 2014³⁶. Elles précisent les dispositions à prendre par le laboratoire pour limiter et anticiper la survenue de réactions immunogènes chez les patients et les modalités à mettre en place après l'AMM dans le PGR.

La **bioproduction implique des procédés complexes et des coûts importants** et par conséquent, des compétences techniques et scientifiques propres à la production de médicaments biologiques et la capacité d'investissement suffisante pour les développer. Les coûts de fabrication, mais également les coûts de déploiement d'une unité de bioproduction aux normes « *good manufacturing practices* » (GMP) représentent plusieurs centaines de millions d'euros d'investissement selon les sources(44).

³⁵ EMEA/CHMP/BMWP/14327/2006, 2008

³⁶ EMA/275542/2013, 2014

04.2 Des barrières réglementaires

Les exigences scientifiques et techniques restent strictes et contraignantes pour l'enregistrement des biosimilaires. Comme présenté dans le chapitre 1.2 *Un cadre réglementaire européen de plus en plus précis*, la réglementation relative à ces médicaments est bien plus stricte que celle relative aux génériques et représente un défi de taille pour les laboratoires pharmaceutiques.

La question de la DCI des biosimilaires est au cœur de nombreuses controverses : d'une part la *European Generic medicines Association* (EGA) et la *Generic Pharmaceutical Association* (GPha)³⁷ défendent l'idée d'une DCI commune alors que l'Association pour la sécurité des médicaments biologiques (*Alliance for Safe Biologic Medicines – ASBM*)³⁸ souhaiterait une DCI différente pour le biosimilaire. La mise en place d'une DCI différente renforcerait la transparence de la nature exacte des produits administrés aux patients afin, en particulier, d'imputer correctement les effets indésirables survenus au cours du traitement. Jusqu'à présent, l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé), organe compétent en matière de définition des DCI, a toujours accordé des DCI identiques aux médicaments biologiques et à leurs biosimilaires. L'absence d'harmonisation internationale sur la DCI des biosimilaires pourrait renforcer la méfiance des professionnels de santé à l'égard des biosimilaires et alimenter la confusion pour les patients(46). Il semble aussi important de souligner que la problématique de la DCI est en lien direct avec celles de la substitution et de l'interchangeabilité(47) mais aussi sur la question de la traçabilité qui requiert une identification clairement différenciée de son médicament de référence.

Depuis 2005³⁹, l'EMA exige **la mise en place d'un Plan de Gestion des Risques (PGR) lourd et une traçabilité** pour tous les médicaments contenant une nouvelle molécule active afin :

- d'améliorer le suivi des risques et de les anticiper ;
- d'enrichir et de compléter les données cliniques ;
- d'optimiser la surveillance des conditions réelles d'utilisation ;

mais aussi pour :

- la mise en place d'une pharmacovigilance renforcée pour certains risques identifiés dans le PGR ;
- la réalisation d'études de sécurité post-AMM ou d'études observationnelles ;
- l'élaboration de dispositifs minimisant les risques liés à l'utilisation (mise à disposition de documents d'informations auprès des professionnels de santé par exemple).

Dans le cas des biosimilaires, le PGR prévoit une surveillance accrue du risque immunogène. Ils mentionnent également la nécessité de réaliser une étude de phase IV garantissant l'innocuité et l'efficacité, en particulier dans des situations de « switch » d'un médicament de référence vers un biosimilaire ou d'un biosimilaire vers un médicament de référence. Enfin, à l'image des autres médicaments biologiques, la traçabilité des lots est un élément fondamental de la surveillance des cas d'immunogénicité susceptibles d'être rapportés pour ces médicaments(48).

³⁷ Association représentative des industriels du générique aux Etats-Unis.

³⁸ Association regroupant des associations de patients, de médecins et des industriels de santé spécialisées dans le domaine des médicaments biologiques innovants.

³⁹ Guideline on risk management systems for medicinal products for human use, EMEA/CHMP/96268/2005

Le **droit de substitution**, par le pharmacien d'un médicament biologique prescrit en initiation de traitement par un médicament biosimilaire, n'est aujourd'hui pas autorisé au sens strict(23). Au sein de l'Europe, les états membres restent souverains sur la politique de substitution qu'ils souhaitent adopter(20). Comme présenté dans le chapitre 1.7.2 *Loi de Financement de la Sécurité Sociale*, la LFSS 2014⁴⁰ prévoit qu'un droit de substitution restreint pour les biosimilaires soit accordé aux pharmaciens. Son application est néanmoins soumise à un décret en Conseil d'Etat non publié à ce jour. De plus, les pharmaciens ne sont pas incités à substituer un médicament de référence par un biosimilaire, car il n'existe, à ce jour, aucun intéressement financier comme c'est le cas avec les génériques.

Par ailleurs, il existe différentes **stratégies concurrentielles de la part des laboratoires titulaires d'AMM de médicaments biologiques de référence** pour permettre l'allongement de la durée de protection de leur médicament de référence :

- le dépôt de brevets additionnels pouvant couvrir certaines étapes du procédé de fabrication du médicament de référence, sa formulation pharmaceutique, etc... Malgré la fin du brevet initial, des brevets secondaires peuvent continuer à protéger plusieurs éléments majeurs de la fabrication du médicament de référence complexifiant le développement de son biosimilaire ;
- la demande de certificats complémentaires de protection (CPP) ;
- l'extension de la période d'exclusivité des données. A titre d'exemple, le laboratoire MSD a bénéficié de 6 mois supplémentaires d'exclusivité des données par l'obtention d'une extension d'indication en pédiatrie avec le médicament Remicade[®] (infliximab) ;
- le lancement de médicament dit de deuxième ou troisième génération, consistant en une reformulation galénique en vue d'améliorer son efficacité, son mode d'action, sa posologie, sa forme pharmaceutique ou de diminuer la fréquence des effets indésirables, est une stratégie utilisée par les laboratoires pharmaceutiques pour contrer l'arrivée des biosimilaires ou de génériques. On retrouve les exemples suivants :
 - o les secondes générations à demi-vie longue d'EPO (Aranesp[®] et Mircera[®]) et G-CSF (Neulasta[®]) restreignent l'accès des biosimilaires des EPO (Eprex[®]) et de G-CSF (Neupogen[®]) de première génération à demi-vie courte ;
 - o les futurs biosimilaires d'Herceptin[®] IV (trastuzumab) pourraient être rapidement obsolètes du fait du développement de la forme sous-cutanée du médicament de référence par le Laboratoire Roche. La croissance de ses biosimilaires encore en développement pourrait aussi être ralentie par l'arrivée d'un nouveau médicament biologique de référence : Kadcyła[®] (trastuzumab emtansine), premier anticorps monoclonal couplé à un cytotoxique ;
 - o de même avec le développement d'une forme sous-cutanée de Mabthera[®] (rituximab) dont l'usage pourrait récupérer les parts de marché en volume du médicament de référence Mabthera[®] lui-même et ses biosimilaires ;

⁴⁰ Article 47 de la loi n°2013-1203 du 23 décembre 2013 de financement de la sécurité sociale pour 2014 (JORF, n°298, 24 décembre 2013, p. 21034)

- enfin, il existe aussi une stratégie d'extension de gamme qui consiste à multiplier le nombre de formes et de présentations d'un même produit.

La possibilité d'extrapolation des indications par l'EMA, décrite dans le chapitre 1.6.1.2 *Logique d'extrapolation des indications*, lui appartient et fait l'objet d'une analyse au cas par cas. Néanmoins, la ligne directrice de l'EMA relative aux aspects cliniques et non cliniques du développement des biosimilaires, révisée en 2013⁴¹, prévoit que l'équivalence en termes d'efficacité et de sécurité clinique entre un produit présenté comme biosimilaire et son médicament de référence soit établie séparément pour chacune des indications du médicament de référence. Ainsi, la possibilité d'extrapoler aux autres indications peut être à l'origine de craintes sur la fiabilité clinique du biosimilaire dans les indications extrapolées pour les prescripteurs. Ils pourraient mettre en avant l'insuffisance du niveau de preuve clinique pour les indications n'ayant pas fait l'objet d'un développement spécifique. A titre d'exemple :

- En 2007, Binocrit[®], biosimilaire d'Epex[®] (Epoétine Alfa) a obtenu une indication dans le traitement de l'« anémie provoquée par une chimiothérapie » alors que son développement avait été mené chez des patients insuffisants rénaux chroniques⁴².
- En 2013, Inflectra[®] et Remsima[®], biosimilaires de Remicade[®] (Infliximab) ont obtenu l'ensemble des indications du médicament de référence alors que leur développement n'a été réalisé que chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et de spondylarthrite ankylosante, c'est-à-dire dans des indications de rhumatologie⁴³ uniquement.

L'exemple des biosimilaires de Remicade[®] illustre bien les débats que pourraient avoir les médecins spécialistes en gastroentérologie ou en dermatologie sur l'utilisation des biosimilaires dans la maladie de Crohn, la rectocolite hémorragique ou le psoriasis sévère. La méfiance des médecins rhumatologues à l'égard des biosimilaires a été évaluée dans une étude de l'OMEDIT⁴⁴ Alsace(49) qui sera présentée par la suite.

04.3 Un référencement hospitalier indispensable

En France, la majorité des biosimilaires actuellement ou prochainement commercialisés est sujet à une prescription impliquant l'hôpital : médicament réservé à un usage hospitalier (RH), médicament à prescription initiale hospitalière (PIH) ou médicament à prescription réservée à des médecins spécialistes (PRS). Les exceptions sur le marché sont Ovaleap[®] (follitropine alfa), restreint à certains médecins spécialistes et uniquement Abasaglar[®] (insuline glargine), inscrit sur liste II, pour lesquels une primo-prescription hospitalière n'est pas obligatoire.

⁴¹ EMEA/CHMP/BMWP/42832/200, 2006.

⁴² EMEA, European Public Scientific Discussion for Binocrit[®] (époétine alfa), 2007.

⁴³ EMA/CHMP/589422/2013 et EMA/CHMP/589317/2013.

⁴⁴ OMEDIT : Observatoire des Médicaments Dispositifs médicaux Innovations Thérapeutiques

L'organe responsable⁴⁵ du référencement des médicaments hospitaliers est la Commission du médicament et des dispositifs médicaux stériles (COMEDIMS)⁴⁶ au sein de chaque établissement hospitalier. Ce sont ces commissions qui, en amont du processus d'achat, vont s'exprimer sur l'opportunité d'une mise en concurrence ou non entre les biosimilaires et leur médicament de référence par l'appréciation de leur équivalence thérapeutique, et ainsi permettre à un médicament d'accéder au marché hospitalier.

Comme expliqué précédemment, de par la primo-prescription hospitalière, la dynamique de développement des biosimilaires se heurte à l'« effet source hospitalier » avec un référencement soumis aux règles des appels d'offres. En outre, même l'insuline Lantus[®] et ses biosimilaires sont principalement initiés à l'hôpital à la décision de la mise en place d'une insulinothérapie. On comprend ici que le référencement à l'hôpital est une étape clé de l'accès au marché, y compris pour les biosimilaires commercialisés en ville tels que Benepali[®] (étanercept), Lantus[®] (insuline glargine) ou encore Ovaleap[®] (follitropine alfa). Les laboratoires commercialisant des médicaments de référence peuvent proposer des prix plus compétitifs que les laboratoires commercialisant de biosimilaires et remporter les appels d'offres hospitaliers(43). Il faut remarquer que dans ce cas, chaque acteur y gagne : l'établissement limite ses dépenses et le laboratoire conserve son mono-référencement à l'hôpital. Dans cette situation, la primo-prescription continue d'être le médicament de référence à l'hôpital et indirectement en ville lors du renouvellement des médecins de ville le cas échéant. A noter que cette stratégie a déjà été condamnée par le Conseil de la concurrence pour la pratique de prix inférieurs aux coûts moyens variables de médicament de référence pour exclure les laboratoires génériques⁴⁷.

C'est pourquoi l'accès au marché des biosimilaires est limité par leur tropisme hospitalier. La prescription de biosimilaires implique en premier lieu l'adhésion des médecins spécialistes hospitaliers et des autres professionnels de santé membres de la COMEDIMS qui déclenchera le processus de mise en concurrence. Enfin, pour finalement accéder au marché hospitalier, le biosimilaire en compétition avec son médicament de référence doit remporter l'appel d'offre. Ainsi, en France, les décisions de la COMEDIMS conditionnent directement l'accès des biosimilaires au marché hospitalier. On retrouve ainsi une autre différence majeure avec les génériques dont les prescriptions et les délivrances sont aussi bien réalisées en ville qu'à l'hôpital.

04.4 Une adhésion minimale de la part des prescripteurs

Le rôle des prescripteurs sur les économies que pourraient générer l'utilisation des biosimilaires est primordial. La grande majorité des biosimilaires sont commercialisés sur le marché hospitalier. Pour développer ce marché, ces biosimilaires doivent être prescrits par des médecins spécialistes hospitaliers pour des patients hospitalisés, mais aussi en consultation ou en prescription de sortie. Les idées majeures

⁴⁵ Loi n° 2009-879 du 22 juillet 2009, dite «Hôpital, patients, santé, territoires» (HPST) publié au JORF le 22 juillet 2009

⁴⁶ Les COMEDIMS participent à la définition de la politique du médicament et des dispositifs médicaux stériles à l'intérieur des établissements. Elles prennent une part active à l'élaboration de la liste des médicaments et des dispositifs médicaux stériles dont l'utilisation est recommandée dans l'établissement. Elles élaborent des recommandations en matière de prescription, de bon usage des médicaments et des dispositifs médicaux stériles, et en matière de lutte contre la iatrogénie médicamenteuse. Elles ont pour mission de définir, en concertation avec les professionnels de santé, les priorités thérapeutiques pour élaborer une politique cohérente du médicament au sein de l'établissement et sont parties prenantes dans la mise en œuvre du contrat de bon usage du médicament

⁴⁷ Décision 07-D09 du 14 avril 2007, relative à des pratiques mises en œuvre par le laboratoire GSK en France

qui pourraient aider à tendre vers une adoption des biosimilaires par les prescripteurs nécessiteront entre autres(4) :

- une sensibilisation des médecins aux économies potentiellement générées ;
- l'accès à une information complète et transparente sur le développement des biosimilaires ;
- des actions de formation et des programmes d'information de la part des laboratoires afin de rassurer sur l'efficacité et la sécurité de l'utilisation des biosimilaires.

Il a été mis en évidence une grande variabilité dans l'acceptation et la prescription des biosimilaires en fonction des aires thérapeutiques. Il semble donc intéressant d'analyser le point de vue de médecins spécialistes, notamment au regard de la récente mise sur le marché des biosimilaires d'infliximab (Remsima[®], Inflectra[®] et Flixabi[®]) et de l'arrivée encore plus récente de celui d'étanercept (Benepali[®]) ainsi que de l'arrivée très prochaine de ceux d'adalimumab (Amgevita[®] et Solymbic[®]). Il faut noter que ces médicaments peuvent et pourront aussi être prescrits par les gastro-entérologues et les dermatologues en plus des rhumatologues.

Une enquête française a été dirigée par l'OMEDIT Alsace en 2015, auprès de 116 rhumatologues français. Le questionnaire visait à estimer les connaissances, l'expérience et l'opinion de rhumatologues français sur les biosimilaires en général(49). Ainsi, il a été observé grâce à cette enquête que les rhumatologues pointaient du doigt :

- un manque de connaissance et d'expérience sur les biosimilaires (58,6%) ;
- une réticence, voire un désaccord, quant à la mission de substitution du pharmacien (81%) ;
- un manque d'information pour prescrire des biosimilaires en terme :
 - o d'efficacité : 39,7% ;
 - o de tolérance : 50,0% ;
 - o de qualité : 44,8% ;
- une prise de conscience du rôle des biosimilaires dans les économies potentielles (72,4%) ;
- des biosimilaires perçus comme similaires, sans différence significative en termes d'efficacité, de tolérance et de qualité (90%).

Par ailleurs, il a été rapporté que la principale barrière à la prescription d'un biosimilaire est la question de l'extrapolation de l'efficacité et de la tolérance d'une indication à une autre (67,2%). Notamment pour des raisons de manque d'information médicale autour de la tolérance (66,1%), un risque d'augmentation des inquiétudes des patients (59,1%), un manque d'essais cliniques (57,0%), et un « désir » de la part des patients d'être traités par le médicament de référence (55,3%).

Ce rapport montre par ailleurs l'importance du rôle que devra jouer l'Assurance Maladie auprès des prescripteurs, afin d'être force d'information, à savoir :

- définir de manière encore plus précise les médicaments biologiques, les biosimilaires et la biosimilarité ;
- expliquer le processus d'évaluation de l'EMA, puis de la HAS, équivalent à celui d'un nouveau médicament ;
- rassurer sur le profil de tolérance des biosimilaires ;
- comprendre à partir de quelles données sont réalisées les extrapolations à l'ensemble des indications ;

- définir l'interchangeabilité et le rôle des pharmaciens d'officine.

Ainsi, les économies souhaitées sont étroitement liées à la confiance et à l'adhésion des prescripteurs aux biosimilaires.

04.5 Des patients et associations de patients inquiets

Les patients sont bien entendu les premiers concernés par l'arrivée des biosimilaires. Les incompréhensions au sein des professionnels de santé sont tout aussi présentes parmi les patients et les associations de patients. La genèse de l'inquiétude des associations de patients peut trouver sa source dans une phrase contenue dans le Résumé d'un état des lieux de l'ANSM en 2013 qui indique que « Les produits biologiques ne pouvant être strictement identiques aux médicaments de référence, leur emploi ne peut être le même que celui de génériques des médicaments chimiques »(50). Dans son contexte, cette phrase permet de différencier les biosimilaires des génériques, ce qui implique que la substitution autorisée entre un médicament de référence et son générique ne peut pas être applicable aux biosimilaires. Ainsi les associations de patients réclament de la prudence et de la transparence.

Une suite de trois lettres ouvertes a été adressée à la Ministre des Affaires sociales et de la Santé de l'époque, Mme Marisol Touraine, afin de porter à sa connaissance leurs préoccupations(51).

Ces lettres ont été co-signées par l'AFA (Association Française Aupetit, engagée contre la maladie de Crohn et la RCH), l'AFLAR (Association Française de Lutte AntiRhumatismale), l'AFS (Association France Spondylarthrites) l'ANDAR (Association Nationale de Défense contre l'Arthrite Rhumatoïde) France Psoriasis, KOURIR (Association pour les enfants atteints d'arthrite juvénile idiopathique) et le Groupe CERBER (Comité d'Etudes et de Réflexion sur les Biosimilaires en Rhumatologie)⁴⁸.

Les principaux arguments de chacune des lettres sont présentés dans les encarts suivants :

Lettre du 22 décembre 2015

L'arrivée des biosimilaires [...] suscite des préoccupations que nous souhaitons porter à votre connaissance.

L'article 47 de la LFSS 2014 donne notamment la possibilité au pharmacien de substituer un biosimilaire à un biomédicament de référence. [...]. La récente déclaration de l'ANSM nous inquiète particulièrement, notamment la position de Dominique Martin (Directeur Général de l'ANSM) qui a validé ce principe "dans la mesure où chaque traitement est tracé et chaque patient est suivi..." lors d'un échange dans le Comité d'interface tenu avec les associations de patients le 7 décembre dernier ».

« Il nous paraît essentiel de normaliser le vocabulaire utilisé. Nous avons en effet pu remarquer lors des différentes prises de paroles des confusions gênantes entre interchangeabilité et substitution, biosimilaire et générique, switch et commutation, référence ou d'origine et princeps ».

⁴⁸ Ces associations représentent les patients atteints par la maladie de Crohn et de la rectocolite hémorragique, par des affections ostéoarticulaires, par les spondylarthrites, par la polyarthrite rhumatoïde, par le psoriasis et le rhumatisme psoriasique et enfin les enfants atteints d'arthrite juvénile idiopathique ou autres maladies rhumatismales

A propos du principe d'extrapolation : « Nous demandons que des résultats d'études observationnelles soient produits avant la confirmation d'utilisation d'un biosimilaire dans une indication, ce qui permettra de s'assurer la confiance nécessaire au succès des biosimilaires durablement ».

A propos de l'immunogénicité : « Nous demandons à ce que, dans un premier temps et selon le principe de précaution, seuls les patients naïfs de biomédicaments soient traités par biosimilaire ».

A propos de la traçabilité, de la pharmacovigilance et de la substitution : « nous demandons à ce que les biosimilaires restent un traitement de prescription et non pas de substitution. [...] Nous demandons à ce que l'information au malade soit systématique ».

« Nous demandons à ce que le décret d'application tienne compte de nos remarques en imposant à minima :

- la présence d'études observationnelles dans toutes les indications principales des traitements de référence
- la non substitution par le pharmacien
- l'information obligatoire par le prescripteur sur ce qu'est un biosimilaire
- l'accord préalable du patient avant toute interchangeabilité en cours de traitement, dans le cadre d'une décision médicale partagée. »

En l'absence de réponse de la Ministre des Affaires sociales et de la Santé, cette première lettre a été suivie d'une seconde un an plus tard, en réaction à l'article 50 de la PLFSS pour 2017 (Annexe 6) qui fait de la substitution la règle et la non-substitution l'exception(52). Ainsi, une nouvelle lettre ouverte lui a été adressée en soulignant que la voix des patients n'avait pas été entendue(53).

Lettre du 7 octobre 2016

« L'article 50 de la PLFSS 2017 actuellement en discussion à l'assemblée indique que la voix des associations de patients n'a pas été entendue »

« Nous demandons également une concertation avec nos associations directement concernées par le sujet afin de permettre une arrivée des biosimilaires en confiance et transparence, évitant les écueils du lancement des génériques »

« A l'heure de la démocratie sanitaire tant voulue par nos tutelles, il est surprenant qu'elles ne tiennent pas compte de nos avis et demandes passées, malgré notre insistance, malgré nos multiples interventions dans les colloques, tables rondes, nos réflexions avancées sur le sujet dans nos associations ».

En l'absence de réponse, une troisième lettre a été adressée à la Ministre des Affaires sociales et de la Santé en rappelant que leurs demandes étaient en partie en accord avec les recommandations de l'ANSM(54).

Lettre du 8 novembre 2016

« L'article 50 du PLFSS 2017 voté à l'Assemblée fin octobre (2016) montre que la voix des associations de patients n'a pas été entendue ».

« L'accord du patient n'est pas présent dans le texte, pas plus que la traçabilité [...] alors que les recommandations de l'ANSM rappellent le caractère médical de la décision d'interchangeabilité, caractérisé par la prescription par le médecin, l'article 50 de la PLFSS 2017 autorise par défaut la substitution par le pharmacien, même en renouvellement de traitement. D'une décision médicale on passe donc à une décision économique »

« Pour mémoire, le décret d'application de l'article 47 n'a jamais vu le jour, faute d'être en cohérence avec les réalités du terrain. L'article 50 n'est pas plus réaliste ! »

« Alors que les biosimilaires commençaient à s'assurer un développement prometteur, l'article 50 casse la dynamique instaurée par les différents acteurs de terrain. Cette loi imposée, brutale et non concertée menace le développement de ces médicaments en ville et va instaurer durablement des tensions entre les médecins, les pharmaciens et les malades ».

« Nous demandons donc de réagir pour une adaptation du PLFSS dans l'intérêt du développement des biosimilaires, des économies de santé et des patients, et en prenant en compte l'avis de l'ANSM.

Le 20 décembre 2016, les mesures finalement adoptées par l'article 97 de la LFSS 2017⁴⁹ proposaient :

- 1) une information par le médecin de la substitution possible avec la possibilité d'une mention « non substituable » ;
- 2) la mise en place par le prescripteur d'une surveillance clinique ;
- 3) la substitution par le pharmacien.

En pratique, le patient doit être au cœur du processus de décision. Il existe aujourd'hui assez de preuves pour garantir l'efficacité et la sécurité des biosimilaires qui devraient permettre d'installer un climat de confiance entre le médecin et son patient. Deux populations de patients sont toutefois à différencier : les patients naïfs de tout traitement qui peuvent être convaincus par le prescripteur de la sécurité et de l'efficacité du biosimilaire par rapport au médicament de référence, et les patients en cours de traitement pour qui le switch risque d'être vécu comme un déclassement. Un important travail de communication en liaison avec les associations de patients devra être mis en place si l'interchangeabilité doit être étendue aux patients en cours de traitement.

Enfin, il ne doit pas être sous-entendu qu'un moindre prix pour les biosimilaires implique une moindre efficacité et une moins bonne qualité, le prix des médicaments étant actuellement totalement indépendant de ses coûts de production.

⁴⁹ Article L5125-23-2 et Article L5125-23-3

04.6 Une politique de prix trop stricte ?

La politique de fixation des prix des biosimilaires est peut-être déjà ou pourrait devenir un obstacle au développement des biosimilaires sur le marché français.

Une politique de prix trop stricte à l'égard des biosimilaires qui se traduirait par la fixation d'un prix très bas par rapport au prix du médicament de référence à sa commercialisation pourrait avoir un impact significatif sur le développement des biosimilaires. Une telle politique pourrait dissuader des laboratoires à s'engager dans le développement de biosimilaires du fait d'un retour sur investissement plus long, plus difficile car plus dépendant du taux de pénétration de leur biosimilaire.

A l'inverse, du fait de l'immaturation du marché des biosimilaires et de leur adoption par les professionnels de santé modérée, la politique tarifaire doit encourager les laboratoires à s'engager dans le développement de biosimilaires. Les nombreuses différences entre les biosimilaires et les génériques décrits dans les premiers chapitres, telles que les coûts de développement, de production, les contraintes réglementaires, le temps de développement et les études post-AMM, montrent qu'une plus faible érosion des prix doit être pratiquée par rapport à celle sur les génériques.

Par ailleurs, les médicaments biologiques étant beaucoup plus onéreux que leurs homologues chimiques, même si les différentiels de prix en pourcentage entre le biosimilaire et le médicament de référence sont plus faibles, les écarts de prix en valeur restent importants et significatifs pour l'Assurance Maladie.

Enfin, les biosimilaires étant très majoritairement commercialisés sur le marché hospitalier, les prix sont négociés par les établissements de santé et les centrales d'achats hospitalières. Le coût réel pour l'Assurance Maladie est inférieur à celui du tarif de responsabilité par UCD fixé par le CEPS. Il est donc stratégique pour les pouvoirs publics de favoriser le développement des biosimilaires qui seront mis en concurrence avec les médicaments de référence et entre les biosimilaires afin de générer d'avantage d'économies. A l'instar de l'AGEPS, qui a réalisé un premier appel d'offre en juillet 2015, remporté par un biosimilaire puis un second appel d'offre en août 2017 remporté par encore un autre biosimilaire, décrit dans le chapitre 3.4 *Expérience de l'impact budgétaire des biosimilaires de Remicade®*. Au final, les économies supplémentaires sont provoquées par l'environnement concurrentiel de plusieurs biosimilaires et non pas uniquement d'un biosimilaire par rapport à son médicament de référence.

Par conséquent, il ne faudra pas attendre les mêmes baisses de prix que les génériques avec les biosimilaires. En cas de politique tarifaire trop stricte, il est probable que moins de biosimilaires entrent sur le marché, ainsi, il y aura un plus faible degré de compétition de prix entre les biosimilaires et leur médicament de référence.

05 SUR QUELS LEVIERS JOUER ?

Le constat de l'état des lieux en France a montré que la pénétration des biosimilaires sur le marché français pouvait varier de manière significative selon le biosimilaire considéré. La description de ces obstacles devrait permettre d'expliquer, en partie au moins, les freins à l'accès au marché des biosimilaires.

Les pistes de réflexions suivantes auront pour but de favoriser l'accès des patients à des médicaments biosimilaires de qualité, dont l'efficacité et la sécurité d'utilisation ne sont pas mises en doute par les professionnels de santé et les patients, mais aussi de créer des conditions favorables à l'essor des biosimilaires en France afin que des économies substantielles soient réalisées par l'Assurance Maladie.

05.1 Les prescripteurs

Un des acteurs clé de l'accès au marché des biosimilaires est le prescripteur. Lors d'un colloque sur les biosimilaires, il a été souligné que « dans tous les pays où le développement des biosimilaires a été rapide, il y a eu une coopération étroite entre les payeurs et les prescripteurs »(40). Au cours des échanges qui se sont tenus durant la « Table ronde » de l'Université Paris-Dauphine en mai 2017, Eric Baseilhac (directeur des affaires économiques au LEEM) a rappelé que « la chose la plus utile est d'agir en priorité sur le prescripteur ».

En effet, l'adhésion des prescripteurs aux biosimilaires pourrait être davantage favorisée par des initiatives régionales à défaut de démarches centralisées. Par exemple, les Agence Régionale de Santé (ARS) pourraient associer les professionnels de santé aux réflexions autour des biosimilaires et les inviter à prendre part à l'élaboration de recommandations locales sur le sujet. Il pourrait être proposé un système collaboratif identique à celui de la COMEDIMS et des médecins hospitaliers au niveau de la ville par la collaboration entre l'ARS et les représentants professionnels de terrain(4).

En l'état actuel des connaissances des professionnels de santé sur les biosimilaires, imposer un droit de substitution uniforme aux pharmaciens d'officine au niveau national sans le soutien des professionnels de terrain s'avérerait contre-productif et à terme voué à l'échec(4). Notamment par le fait d'un refus majoritaire de la part des médecins spécialistes : pour rappel, il a été décrit que 81,1% des rhumatologues étaient en désaccord avec le droit de substitution en pharmacie dans l'étude par questionnaire dirigée par l'OMEDIT d'Alsace(49).

Par ailleurs, les échanges menés par Eric Baseilhac au cours de la « Table ronde » de l'université de Paris-Dauphine en mai 2017, ont soutenu « que le mécanisme de substitution pourra certes augmenter les parts de marché des biosimilaires dans un premier temps, mais cette croissance atteindra rapidement un seuil, une saturation ». Il semble donc être encore trop tôt pour légiférer et agir sur une substitution « forcée » sans préalablement avoir gagné la confiance du prescripteur par une information claire et des formations sur les biosimilaires.

Enfin, comme décrit dans le chapitre 4.3 *Un référencement hospitalier indispensable*, l'accès au marché des biosimilaires est fonction de deux conditions indispensables : le choix de la COMEDIMS qui doit

préalablement se prononcer favorablement sur leur utilisation, puis de leur capacité à remporter l'appel d'offre contre un médicament biologique de référence déjà bien installé et dont l'usage est rentré dans les habitudes des médecins. Afin d'anticiper au mieux ces deux prérequis et ainsi permettre leur accès au marché hospitalier, le lancement commercial des biosimilaires à l'hôpital devra être accompagné de formations et de programmes pédagogiques de sensibilisation à destination des professionnels de santé et des patients.

05.2 Les pharmaciens

Les pharmaciens pourraient jouer un rôle clé pour le développement du marché des biosimilaires. Leur proximité avec les patients en ville et leur proximité avec les médecins à l'hôpital en font des intermédiaires idéaux, du fait de leur formation pharmaceutique pour promouvoir une information précise et de qualité à propos de la sécurité et l'efficacité des biosimilaires.

Une étude a été menée par une équipe française au sein de l'OMEDIT Alsace en 2015, auprès de 802 pharmaciens français(55). La majorité d'entre eux (n=616) travaillaient dans une structure hospitalière bien que 6500 pharmaciens d'officine et 3000 pharmaciens hospitaliers aient été sollicités par mail pour répondre au questionnaire. L'objectif de l'étude a été d'avoir un aperçu des connaissances, de l'expérience et des opinions des pharmaciens français hospitaliers et d'officine sur les médicaments biosimilaires.

Au total, parmi les participants de l'étude:

- 62,2% ont mentionné avoir « peu de connaissances » sur les médicaments biosimilaires :
 - o les pharmaciens d'officine ont de plus faible connaissances sur les biosimilaires, en effet, 77,0% d'entre eux ont mentionné avoir « peu de connaissances » et 12,4% prétendent n'avoir « aucune connaissance » sur les biosimilaires ;
 - o au regard des pharmaciens hospitaliers dont respectivement 57,8% et 2,4% mentionnent les mêmes réponses ;
- 29,0% ont mentionné être « à l'aise » ou « très à l'aise » avec les biosimilaires ;
- et environ 25% ont déclaré « ne pas être informés du tout ».

Les sources d'informations relatives aux biosimilaires citées par les pharmaciens ont été les suivantes : lecture personnelle d'étude (78,9%), documents produits par l'industrie pharmaceutique (72,7%), échanges d'informations entre collègues pharmaciens (53,7%), l'ANSM (50,6%), la HAS (37,7%), la formation continue (44,6%) et l'Assurance Maladie (seulement 5,2%).

La quasi-totalité des pharmaciens interrogés avaient au moins une question sur les médicaments biosimilaires. Les difficultés de compréhension portaient principalement sur les sujets suivants :

- la substitution d'un médicament de référence par son biosimilaire (79,2%) ;
- la tolérance et l'iatrogénie (70,6%) ;
- les procédés de fabrication (54,9%) ;
- la prescription par DCI (49,8%).

Le manque d'adhésion et de confiance était principalement lié à un manque d'information sur la tolérance (43,1%), mais aussi sur la qualité (36,5%) et l'efficacité (33,4%). Par ailleurs, 61,8% des pharmaciens ont

considéré que l'affirmation posée dans le cadre de l'étude « les patients souhaitent être traités par le médicament de référence » était une barrière à l'adoption des biosimilaires. Néanmoins, 92% des pharmaciens ont identifié que l'argument « économique pour l'Assurance Maladie » était un avantage pour promouvoir la prescription des biosimilaires. Enfin, seulement un peu plus de la moitié des pharmaciens questionnés (53,2%) étaient en faveur de la substitution d'un médicament de référence par son biosimilaire.

Les différences dans les réponses entre les pharmaciens d'officine et hospitaliers illustrent en partie le tropisme hospitalier des biosimilaires et les faibles parts de marché en volume des biosimilaires en ville. Cependant, il n'en demeure pas moins essentiel de mettre le pharmacien d'officine à contribution pour favoriser l'adhésion des biosimilaires par les patients et la croissance des biosimilaires dans le marché de ville, du fait de sa place privilégiée de proximité auprès des patients. D'autant que les nouveaux biosimilaires attendus sur le marché sont et seront disponibles par voie sous-cutanée et ainsi dispensés majoritairement en ville. Depuis mai 2016, le biosimilaire Benepali[®] (étanercept) est disponible et sera bientôt suivi des biosimilaires d'Humira[®] (parmi d'autres biosimilaires déjà disponibles).

D'une manière générale, les pharmaciens sont favorables aux biosimilaires sur le marché pour les économies qu'ils pourront générer, bien que de nombreux pharmaciens d'officine ne se sentent pas assez informés sur les qualités cliniques des biosimilaires et sur la notion d'extrapolation des indications qu'ils perçoivent comme une limite à leur développement.

05.3 Confirmer l'innocuité et l'efficacité des biosimilaires

5.3.1 Etudes cliniques et traçabilité totale

La question de l'immunogénicité des biosimilaires demeure un des obstacles au développement de ce marché. Les **études post-AMM** offrent une continuité dans l'évaluation des médicaments et un encadrement supplémentaire des médicaments sur le marché qui permettraient d'apporter des réponses à ces inquiétudes.

L'article 9 de la loi Bertrand a pour objectif de transposer en droit français les dispositions de la directive européenne⁵⁰, à savoir, l'obligation pour les industriels titulaires d'une AMM de réaliser des études de sécurité et d'efficacité post-autorisation de mise sur le marché de tout nouveau médicament « dans le but de compléter les données disponibles au moment de l'AMM et d'évaluer la sécurité ou l'efficacité des médicaments dans la pratique médicale quotidienne ». Jusqu'à la publication de cette loi, le caractère impératif de ces études n'était pas présent dans les textes.

L'EMA exige par ailleurs la mise en place de **PGR approfondis** afin de surveiller la tolérance du produit tout au long de son cycle de vie. La France pourrait s'engager dans une démarche plus ambitieuse que la seule mise en place d'un PGR en terme de suivi. **Une traçabilité totale** pourrait être réalisée, comme c'est le cas pour les médicaments dérivés du sang (MDS) qui bénéficient d'un suivi complet de traçabilité. Ce dernier

⁵⁰ La loi du 29 décembre 2011, article L.5121-8 alinéa 1er du CSP, qui fait suite à la directive européenne 2010/84/UE du Parlement européen et du Conseil du 15 décembre 2010 (JOUE n° L 348, 31 décembre 2010, p74-99)

permet d'identifier les lots de produits administrés à un patient donné mais également les patients auxquels un lot donné a été administré.

Un système équivalent pourrait être mis en place : une ordonnance nominative, un bordereau de délivrance et d'administration et un exemplaire pour le dossier patient. Ce système de traçabilité serait de nature à rassurer les prescripteurs sur l'utilisation des biosimilaires, mais également de permettre un meilleur suivi dans le temps de leurs effets indésirables. Les données sur la traçabilité pourraient être enregistrées dans le dossier pharmaceutique⁵¹ (DP), et ainsi permettre à l'ensemble des professionnels de santé exerçant en ville et à l'hôpital un accès pendant trois ans⁵² à ces informations.

5.3.2 Des études cliniques pour rassurer les professionnels de santé et les patients

En 2013, le gouvernement norvégien a financé à hauteur de 2,2 millions d'euros la mise en place de l'étude de phase IV : NOR-SWITCH(56). Le but de l'étude était d'évaluer l'impact du switch de Remicade® (infliximab) vers Remsima®, son biosimilaire, chez des patients stables dans 6 indications différentes.

Au total, 481 patients traités par Remicade® et atteints de la maladie de Crohn, de rectocolite hémorragique, de polyarthrite rhumatoïde, de spondylarthrite, d'arthrite psoriasique et de psoriasis ont été inclus. Les patients ont été randomisés selon un ratio 1:1 dans les deux groupes de traitements : le premier groupe continuait le traitement par Remicade® et le second voyait son traitement switché vers le biosimilaire Remsima®. L'objectif principal de l'étude était d'évaluer si la maladie s'aggravait entre l'inclusion et la semaine 52, selon des critères spécifiques de chaque pathologie⁵³. Les critères secondaires exploraient le temps jusqu'à une aggravation de la maladie, les arrêts de traitement, les taux de rémission selon les critères spécifiques de chaque pathologie et d'autres critères cliniques spécifiques.

Toutefois, la méthodologie de cette étude n'a pas permis, au regard de la puissance statistique, d'apporter des conclusions robustes sur l'effet du switch dans chaque indication. Par conséquent, les principales conclusions de cette étude sont les suivantes :

- Les résultats dans le groupe de patients ayant eu un switch de Remicade® (infliximab) vers Remsima® ont été non-inférieurs à ceux observés dans le groupe de patients ayant poursuivi leur traitement par Remicade® selon une marge de non-infériorité pré-spécifiée de 15%⁵⁴ ;

⁵¹ Créé par la loi du 30 janvier 2007 relative à l'organisation de certaines professions de santé, il recense, pour chaque bénéficiaire de l'Assurance Maladie qui le souhaite, tous les médicaments délivrés au cours des quatre derniers mois, qu'ils soient prescrits par un médecin ou conseillés par un pharmacien. Le DP permet de récupérer les interactions indésirables ou les redondances de traitements ; d'assurer une continuité du suivi médicamenteux du patient ; de contribuer à répondre aux obligations qui visent à sécuriser le circuit des médicaments dans les établissements de santé ; de recevoir les alertes sanitaires et les retraits/rappels de lots sans délai.

⁵² Décret n° 2015-208 du 24 février 2015 portant sur les durées d'accessibilité et de conservation dans le dossier pharmaceutique des données relatives à la dispensation des vaccins et des médicaments biologiques, JORF, n° 48, 26 février 2015, p. 3647.

⁵³ Harvey-Bradshaw Index pour la maladie de Crohn ; Partial Mayo Score pour la rectocolite hémorragique ; Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score pour la spondylarthrite ankylosante ; Disease Activity Score 28 pour la polyarthrite rhumatoïde et le rhumatisme psoriasique et le Psoriasis Area and Severity Index pour le psoriasis.

⁵⁴ La marge de non-infériorité fixée à 15% a été validée par l'EMA. Par ailleurs, d'autres études de phase 3 qui visent à comparer leur biosimilaire anti-TNFα à Enbrel® ont aussi choisi cette valeur (SB3, SB4 et GP2015). Toutefois, depuis 2017, la FDA recommande l'utilisation d'une marge à 12% et d'un intervalle de confiance à 90%. A noter que l'étude aurait aussi démontré une non-infériorité avec cette marge recommandée par la FDA.

- la proportion de patients ayant rapporté un EI a été similaire dans les deux groupes de traitement. De plus, aucun EI non attendu ou décès n'a été rapporté au cours de cette étude ;
- l'immunogénicité mesurée par le dosage des anticorps anti-médicaments a été similaire dans les deux groupes au cours de l'étude. Cette observation confirme des résultats équivalents retrouvés dans les études de suivi de deux ans PLANETRA et PLANETAS(57,58).

Bien que les conclusions soient favorables à une stratégie de switch du médicament de référence vers son biosimilaire, les auteurs restent convaincus que cette décision doit rester de la responsabilité du médecin en accord avec le choix du patient. Les résultats de l'étude NOR-SWITCH sont une occasion d'engager les décideurs sur la question du switch et l'importance de devoir disposer de données cliniques robustes. Par ailleurs, une étude d'extension de six mois de l'étude est en cours afin de continuer l'évaluation de l'immunogénicité et l'activité de la maladie⁵⁵.

D'autres projets similaires sont en cours, tel que le **registre national** mis en place par Pfizer France sur l'utilisation réelle de son biosimilaire Inflectra® (infliximab). La constitution de ce registre se déploiera sur les quatre prochaines années avec une fin du suivi prévue pour octobre 2020. Il sera déployé dans 56 centres et vise l'inclusion de 1 200 patients⁵⁶.

5.3.3 Une information transparente doit être promue

Médecins et patients émettent régulièrement des doutes sur la fiabilité, la sécurité et l'efficacité des biosimilaires et ce, notamment car ils ne sont pas strictement identiques à leur médicament de référence. Le 5 mai 2017, la **Commission Européenne et l'Agence Européenne du Médicament** ont diffusé un guide sur les biosimilaires(59), ayant pour but de donner aux professionnels de santé des informations « de référence » sur ces produits et de pouvoir simplement les communiquer à leurs patients.

Le guide reprend l'ensemble des étapes du développement à l'autorisation de mise sur le marché des biosimilaires. Il répond aux questions sur la tolérance et la traçabilité. La Commission Européenne affirme notamment que les biosimilaires sont approuvés selon les mêmes standards que tous les autres produits pharmaceutiques. Le guide ne se prononce pas sur l'interchangeabilité ou la substitution entre un biosimilaire et un médicament de référence, ce point relevant toujours de la compétence des états membres.

Dans le cas des biosimilaires, **la question de l'équivalence thérapeutique** par rapport à son médicament de référence se pose de manière encore plus aiguë qu'entre un générique et son princeps. Un véritable travail de formation, d'éducation et de pédagogie autour du biosimilaire devrait être mené par les laboratoires titulaires. Les programmes de formation devraient impliquer les sociétés savantes et des institutions comme l'Académie de médecine et l'Académie de pharmacie. Elles devront cependant avoir un discours indépendant des laboratoires pharmaceutiques titulaires des médicaments biologiques de référence.

⁵⁵ ClinicalTrial.gov – NCT02148640.

⁵⁶ APM, dépêche YB00N9L74, du 23 mars 2017.

05.4 L'hôpital est un acteur majeur

Une des particularités des médicaments biologiques est leur prescription initiale hospitalière. En 2012, 63% des médicaments biologiques étaient prescrits pour la première fois à l'hôpital. A l'exclusion des vaccins et des insulines, c'est 84% des médicaments biologiques qui sont à prescription initiale hospitalière(60). Les biosimilaires sont donc des produits à fort tropisme hospitalier. Parmi les biosimilaires actuels, le rôle du pharmacien d'officine avec une potentielle substitution ne serait donc pas majeur comme c'est le cas avec les génériques. A la différence de la ville, les praticiens hospitaliers pharmaciens et médecins travaillent avec une grande proximité et se connaissent bien. Un travail d'équipe est réalisable.

L'AGEPS de l'Assistance publique-hôpitaux de Paris (AP-HP) a décidé de ne plus faire de distinction entre Remicade® (infliximab) et ses biosimilaires dans l'appel d'offre qu'elle a lancé au début de l'année 2015. En effet, l'AP-HP a mis en concurrence Remicade® avec Remsima®, suite à un consensus d'experts des trois disciplines médicales concernées de l'AP-HP et après validation par la COMEDIMS. Ce consensus a conclu à l'équivalence thérapeutique de Remicade® avec ses biosimilaires arrivant sur le marché. L'AP-HP a cependant reconnu que sa consultation « s'appuie sur le principe d'interchangeabilité entre le princeps et les biosimilaires pour les patients déjà traités ». Elle indique qu'elle « prévoit toutefois, dans des situations cliniques exceptionnelles et médicalement justifiées, la possibilité de maintenir le traitement initial, sachant que la prescription de Remicade® ne relève pas de situation d'urgence »⁵⁷.

A l'opposé de l'AP-HP, UniHA⁵⁸ a décidé, par une stratégie plus progressive, de procéder à un appel d'offres avec deux lots, un pour les patients déjà traités (environ 75% des volumes) et un autre pour les patients naïfs (environ 25%), a expliqué sa directrice générale adjointe, Julie Bourgueil⁵⁹.

UniHA prévoit que le marché des biosimilaires de l'infliximab progressera, d'une part en raison du renouvellement chez des patients initiés avec un biosimilaire et d'autre part si les prescripteurs se convertissent à l'interchangeabilité entre Remicade® et ses biosimilaires⁶⁰.

Du fait du tropisme hospitalier des biosimilaires, la prise en compte des modalités de référencement des médicaments à l'hôpital est capitale pour garantir leur accès au marché.

⁵⁷ APM, dépêche EH9NKOM43, du 6 mars 2015

⁵⁸ UniHA est réseau d'achats groupés de l'hospitalisation publique en France.

⁵⁹ APM, dépêche EH9NKOM43, du 6 mars 2015

⁶⁰ APM, dépêche EH9NKOM43, du 6 mars 2015

05.5 Le rôle des syndicats et fédérations

En mars 2017, trois organisations internationales représentant les industriels, L'European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations (EFPIA), l'European Biopharmaceutical Enterprises (EBE) et la Fédération internationale de l'industrie du médicament (IFPMA), firent la recommandation aux médecins de substituer un traitement biosimilaire « au cas par cas ».

Ils considèrent que le principe « la même chose pour tous » n'est pas approprié. Selon eux, il existe deux situations où la substitution n'est pas appropriée :

- lorsque le produit de référence perd en efficacité ou devient mal toléré, il n'est alors pas recommandé d'utiliser un produit de la même classe thérapeutique ;
- lorsque le médecin jugera qu'une substitution « pourrait compromettre de futures options de traitement » pour le patient, bien qu'il y ait peu de connaissances sur les conséquences d'une exposition multiple.

Les syndicats reconnaissent aussi leur responsabilité dans le soutien des efforts pour donner confiance aux médecins et aux patients dans le biosimilaire. Le médecin est le mieux placé et le plus compétent pour évaluer la situation du patient en fonction de sa pathologie et du médicament, lors de la décision de prescription d'un médicament biologique. Le syndicat souligne, une fois de plus que le médecin a l'entière indépendance et est autonome dans le choix du médicament prescrit. C'est à lui d'évaluer le bénéfice et le risque en fonction des incertitudes et le niveau de preuve des biosimilaires au cas par cas. Enfin, le syndicat précise aussi l'importance de la traçabilité (dossier patient, nom commercial et numéro de lot tracé) et de la pharmacovigilance⁶¹.

Toujours selon une perspective européenne, l'approche de l'EFPIA repose sur plusieurs axes(61) :

- l'accès : le patient doit avoir accès au meilleur soin ;
- la sécurité : l'ensemble des médicaments biologiques (référence et biosimilaires) sont soumis aux mêmes contrôles par l'EMA ;
- un encadrement réglementaire est spécifique aux médicaments biologiques ;
- le prescripteur reste le décideur du choix du médicament ;
- la pharmacovigilance permettra un suivi de la dispensation par nom et numéro de lot ;
- des économies, afin de permettre une meilleure durabilité des systèmes de soins.

Ces trois organisations soutiennent une politique très prudente à l'égard des biosimilaires. Leurs positions vont dans la même direction que celles de l'**ABPI** (*Association of the British Pharmaceutical Industry*), association représentant les compagnies pharmaceutiques au Royaume-Uni aussi bien titulaires de médicaments biologiques de référence que de biosimilaires. Elles soutiennent notamment un système de pharmacovigilance fort à travers toute l'Europe, répertoriant les déclarations par nom de marque et numéro de lot. Le marché des biosimilaires n'est pas aussi prometteur et « systématiquement un commerce viable » comme l'a été celui des génériques. Notamment du fait de la difficulté et des nombreux défis que doit relever l'industriel qui choisit de développer un biosimilaire : les exigences réglementaires rallongent

⁶¹ APM, dépêche YB5OMJVUS, du 9 mars 2017

considérablement le temps de développement. L'auteur de l'article précise aussi qu'il y a une faible corrélation entre le prix et la pénétration des biosimilaires. Ainsi, ce n'est pas tant la baisse des prix ou le switch qui permettra de générer des économies, mais la mise en place d'un environnement concurrentiel⁽⁶²⁾.

Il en est de même avec l'association **GE**nérique **M**ême **ME**dicament (GEMME) représentant les professionnels et industriels français du médicament générique et du médicament biosimilaire. Créé en 2002, le GEMME participe aux réflexions et aux actions aux côtés des pouvoirs publics et des professionnels de santé dans le domaine du médicament générique et du médicament biosimilaire ou de la politique de santé, pour développer des solutions de santé plus abordables pour la pérennité du système de soins français.

Ces associations et représentants de laboratoires pharmaceutiques soutiennent une politique rationnelle. En effet, aucune d'entre elles ne proposent une substitution obligatoire ou des politiques commerciales plus agressives pour accélérer l'accès des biosimilaires. Elles sont presque plus modérées que les positions motrices de l'**ESMO** (*European Society for Medical Oncology*). Cette dernière est radicalement en faveur de l'adoption des biosimilaires. « Les biosimilaires créent des opportunités de traitement durable du cancer » (Lugano, Switzerland 18 jan 2017)⁽⁶³⁾. Cette communication de presse européenne met en avant les normes d'homologation des biosimilaires, explique comment les intégrer dans la pratique clinique et énumère les avantages potentiels pour les patients et les systèmes de santé :

« Les biosimilaires sont des armes indispensables pour soutenir financièrement les systèmes de santé à l'échelle mondiale et améliorer considérablement les résultats thérapeutiques pour un nombre croissant de patients à travers l'Europe et dans le reste du monde », a déclaré le professeur Fortunato Ciardiello, président de l'ESMO.

En conclusion, les représentants des industries pharmaceutiques partagent les mêmes points de vue que les sociétés savantes. La coopération entre ces deux parties prenantes devrait être d'autant plus efficace.

05.6 Une politique de santé plus incitative et qui anticipera l'arrivée des nouveaux biosimilaires est nécessaire

Depuis 2016, l'ANSM a fait connaître sa nouvelle position sur la question de la substitution en mentionnant que « au vu de l'évolution des connaissances et de l'analyse continue des données d'efficacité et de sécurité des médicaments biosimilaires au sein de l'Union européenne, il ressort qu'une position excluant formellement toute interchangeabilité en cours de traitement ne paraît plus justifiée ». Quant à lui, le législateur a accordé au sein de la LFSS pour 2014 par l'article 47 (Annexe 5) un droit restreint de substitution au pharmacien. Le décret n'a néanmoins pas été publié à ce jour. Enfin, suivant l'évolution de la doctrine de l'ANSM de 2016, l'article 50 chapitre V du titre II de la LFSS 2017⁶² est venu confirmer la possibilité d'interchangeabilité au cours du traitement.

⁶² Disponible sur <http://www.assemblee-nationale.fr/14/projets/pl4072.asp>

Dans l'attente de la publication du décret d'application de l'article 47 de la PLFSS 2014, qui viendra préciser la position encore ambiguë des pouvoirs publics, il serait important que les autorités de santé mandatent les sociétés savantes afin qu'elles s'emparent du sujet des biosimilaires et qu'elles s'approprient les problématiques actuelles. Par exemple, leur travail consisterait à impliquer les acteurs de santé de terrain au niveau régional tels que les ARS, les hôpitaux, les COMEDIMS, les médecins libéraux etc. Ces derniers représentent un relais incontournable à l'adhésion nationale des biosimilaires.

A titre d'exemple, elles pourraient également répondre aux potentielles incertitudes des gastro-entérologues et des dermatologues sur le sujet des extrapolations des indications des biosimilaires de Remicade® (infliximab) en gastroentérologie et en dermatologie notamment, pour lesquelles le niveau de preuve peut être discutable, malgré les résultats de l'étude de phase IV NOR-SWITCH(56). Pour y parvenir, un travail collaboratif pourrait être réalisé avec les sociétés savantes nationales de médecins spécialistes en rhumatologie, en gastro-entérologie et en dermatologie.

Pour développer le marché des biosimilaires, l'Assurance Maladie souhaite s'appuyer sur deux contrats en 2018. La première action est une incitation à la prescription par le biais de la **Rémunération sur Objectifs de Santé Publique (ROSP)** qui, dans la convention 2016-2021, comprend un indicateur sur la prescription des biosimilaires de l'insuline glargine pour les médecins de ville. La seconde action est une modification du **Contrat d'Amélioration de la Qualité et de l'Efficiéce des Soins (CAQES)** à l'hôpital. A ce titre, elle compte générer 45 millions d'euros d'économies, grâce aux biosimilaires, contre 30 millions d'euros les années précédentes(64).

Les ROSP reposent sur le suivi d'indicateurs couvrant l'organisation du cabinet et la qualité de la pratique médicale. Cette approche a pour objectif de fixer aux prescripteurs des objectifs individualisés de prescriptions qui, s'ils sont remplis, conduisent à une rémunération supplémentaire de ces derniers via un système de primes.

Au sein de la rubrique « efficacité », un nouveau sous-thème fait son apparition : « prescription de biosimilaire » – « Prescriptions de biosimilaires (en nombre de boîtes) parmi les prescriptions d'insuline glargine » à la page 51 de l'article. Il s'agit d'une des nombreuses modifications dans le contrat 2016. L'indicateur est le suivant : « Indice global de prescription dans le reste du répertoire ». L'objectif est de prescrire dans une certaine proportion un biosimilaire parmi les insulines glargine. L'objectif cible est une prescription $\geq 20\%$ avec une cible intermédiaire de 15% (avec un seuil minimal de 20 boîtes). Cet objectif peut rapporter 30 points sur 1000 correspondant à une rémunération annuelle de 210 €(65).

Cependant, cette incitation à la prescription en ville de biosimilaire est limitée à l'insuline glargine. Or, l'insulinothérapie est principalement initiée à l'hôpital, notamment avec Lantus® (insuline glargine). L'incitation à la prescription du biosimilaire de Lantus® en ville n'a eu jusqu'à présent que très peu d'impact sur la pénétration du marché de ce biosimilaire (Figure 11).

Les ROSP sont une alternative aux quotas pratiqués en Allemagne qui impliqueraient, s'ils étaient mis en place en France, des sanctions à l'égard des médecins ne respectant pas le seuil de prescription(66). La voie conventionnelle des ROSP semblerait plus appropriée en France mais devrait être élargie aux autres biosimilaires tels que les anti-TNF α .

A l'hôpital, les biosimilaires sont nouvellement mentionnées dans le modèle type du nouveau CAQES publié au Journal officiel au sein de l'arrêté du 27 avril 2017 relatif au contrat type d'amélioration de la qualité et de l'efficience des soins(67). Ce nouveau contrat entrera en vigueur dans les établissements de santé en 2018. Il mentionne les engagements relatifs aux prescriptions de médicaments dans le répertoire générique et biosimilaires :

« L'établissement s'engage à mettre en place des actions visant à :

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

Il prévoit ainsi des engagements sur le taux de prescription intra-hospitalière de biosimilaires exécutée en ville. Ces deux mesures tentent de capitaliser sur la nouvelle position de l'ANSM à propos de l'interchangeabilité. Cependant, les mesures court-termistes d'incitation à la prescription comme les ROSP ne sont pas la meilleure approche pour favoriser l'adoption des biosimilaires par les prescripteurs. Il semble néanmoins que la politique de quotas mise en place en Allemagne ait favorisé l'accès au marché des biosimilaires(66).

La politique tarifaire demeure discutable pour des biosimilaires à fort tropisme hospitalier. Leur prix fait donc l'objet de négociations au sein de l'établissement de santé. Il est aussi utile de rappeler que, compte tenu du fait que les prix sont négociés par les établissements de santé ou les structures déconcentrées d'achat, les prix réels ne sont pas rendus publics : les études comparant les prix des biosimilaires et les potentielles économies restent hypothétiques, à l'exception de l'étude de Claude Le Pen(43) présentée dans le chapitre 3.4 *Expérience de l'impact budgétaire des biosimilaires de Remicade®*.

Comme décrit dans le chapitre 1.6.3 *Une fixation du prix réglementé*, le système de prix de référence unique (tarif de responsabilité) à l'hôpital pour le médicament de référence et ses biosimilaires est discutable au regard de la croissance de la part du marché en volume des biosimilaires. Cependant, il a au moins le mérite de faire en sorte que l'impact financier sur l'Assurance Maladie soit indépendant du produit prescrit ou dispensé. Ce système permet donc d'éviter des contraintes de prescription aux médecins, de substitution aux pharmaciens. Mais en figeant les prix, ce système pénaliserait le développement des biosimilaires plus qu'il ne l'encouragerait(16) Par conséquent, il semble opportun de conserver la baisse tarifaire qui tend vers -20% sur le marché hospitalier. Ainsi, le prix n'étant pas trop bas dans un premier temps, cela pourrait encourager les laboratoires à s'engager dans le développement de biosimilaires. Des baisses de prix trop rapides ou trop fortes pourraient diminuer l'attractivité du marché. Ces baisses ne sont pas nécessaires si les pouvoirs publics laissent opérer le jeu de la concurrence entre les différents acteurs du marché, comme cela est le cas dans l'exemple de l'appel d'offre, du marché de l'AGEPS, remporté le laboratoire Hospira (Pfizer®) exploitant de Remsima® en remisant de 45% supplémentaires (prix rendus publics) son biosimilaire par rapport au tarif de responsabilité (43).

On peut tirer les mêmes conclusions pour le marché des biosimilaires en ville. Bien que la fixation du prix soit différente, il semble recommandable de conserver ce processus, à savoir pratiquer une baisse de -30%

par rapport au médicament de référence tout en lui imposant progressivement une baisse de -20% à partir de son tarif initial. Il est aussi important de ne pas pratiquer une baisse tarifaire trop forte dès la commercialisation.

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

L'arrivée des premiers biosimilaires d'anticorps monoclonal (Remsima[®] et Inflectra[®], biosimilaires de Remicade[®]) début 2015 a marqué un vrai virage dans le paysage des biosimilaires. Depuis, d'autres biosimilaires d'anticorps monoclonaux ont reçus un avis positif du CHMP (Lifmior[®] et Erelzi[®] [étanercept] ; Amgevita[®], Solymbic[®] et Imraldi[®] [adalimumab], Truxima[®] [rituximab] et Ontruzant[®] [trastuzumab] ou ont été commercialisés (Flixabi[®] [infliximab] et Benepali[®] [étanercept]). Les médicaments de référence de ces biosimilaires représentent des coûts importants pour l'Assurance Maladie compte tenu leur prix et de leur volume de vente élevé. Ainsi, l'enjeu du développement des biosimilaires sur le territoire français est principalement économique ; il donne en effet une opportunité majeure à l'Assurance Maladie de diminuer les dépenses de santé. Pour l'heure, les prises de parts de marché des biosimilaires demeurent modestes, bien que leurs chiffres d'affaires prévisionnels de ventes soient souvent annoncés avec une croissance à deux chiffres. Il est encore difficile de prédire dans quelle mesure les biosimilaires pourront prendre une place importante dans le marché des médicaments biologiques et représenteront une réelle concurrence pour les produits de référence.

En revanche, il est certain que les médicaments biologiques de référence connaissent aujourd'hui une forte croissance et représentent une part du chiffre d'affaires global des dépenses de médicaments en valeur de plus en plus grande. Le terrain sur lequel s'installent les biosimilaires est donc propice à la réalisation d'économies.

Alors qu'il existe une grande hétérogénéité entre les marchés nationaux des biosimilaires au sein des différents pays européens, la France possède un système centralisé de fixation du prix, bien que localement, les hôpitaux négocient le prix des médicaments dans le cadre de marchés négociés ou d'appels d'offres. Conformément à sa doctrine, le CEPS octroie au biosimilaire un prix équivalent à celui du médicament biologique de référence décoté de 30% et applique une baisse de 15% au minimum, pour atteindre progressivement 20%, au prix initial du médicament biologique de référence, pour ce qui concerne le prix de vente en ville lors de la première commercialisation du biosimilaire.

Au niveau hospitalier, le tarif fixé par le CEPS pour le biosimilaire est quant à lui identique à celui de son médicament de référence (qui aura préalablement à la commercialisation du biosimilaire, subi une légère décote de prix). Néanmoins, proposer des baisses de prix plus conséquentes aurait un impact supplémentaire limité sur les économies sachant que l'initiation des prescriptions, éventuellement des biosimilaires, est presque exclusivement réalisée à l'hôpital où le prix est négocié entre les laboratoires concurrents au cours d'appels d'offres. En effet, les prix doivent rester attractifs et ainsi inciter les laboratoires à s'engager sur ce marché malgré les investissements financiers nécessaires à la recherche et au développement significativement supérieurs à ceux des génériques.

Or, pour l'heure, les politiques de prix, les mesures incitatives à la prescription et les tentatives de législation sur la substitution se sont avérées peu efficaces pour promouvoir l'utilisation des biosimilaires. Elles sont, en l'état actuel, insuffisantes pour assurer un développement significatif des biosimilaires, notamment du fait de leur fort tropisme hospitalier.

A ce jour, proposer un droit de substitution stricte comme il est pratiqué pour les génériques serait prématuré voire contreproductif dans la mesure où le niveau d'information et de connaissances des médecins, des patients et mêmes des pharmaciens d'officine est jugé insuffisant par eux-mêmes. Bien que le droit de substitution octroyé aux pharmaciens par l'article 47 de la LFSS 2014, confirmé par l'article 96 de la LFSS 2017, ne s'adresse qu'aux patients naïfs (jamais traités par un médicament de référence), le message envoyé aux professionnels de santé et aux patients semble être négatif surtout avec l'absence de décret d'application quatre ans après la publication de la loi.

Au regard des inquiétudes soulevées par les professionnels de santé et les patients, il est important que les pouvoirs publics et les tutelles de santé renforcent le système de traçabilité des biosimilaires à l'image de celui des MDS. Le dossier pharmaceutique (DP) mis en place en 2007 devrait permettre cette traçabilité.

Il semble aussi capital que les pouvoirs publics invitent les sociétés savantes à corriger le défaut d'information à propos des biosimilaires par l'élaboration de recommandations dans leur domaine de compétence. Des positions plus claires devraient être prises par l'ANSM et la HAS sur les éléments cliniques qui autoriseraient le switch et sur l'équivalence thérapeutique. Ce travail devra permettre la sensibilisation et l'information des professionnels de santé, et permettra également de rassurer les patients. Les décisions prises par certaines COMEDIMS, sur l'équivalence thérapeutique entre un biosimilaire et son médicament de référence, ainsi que la fixation des modalités de leur interchangeabilité, sont à encourager. Cette contribution à l'accès au marché des biosimilaires pourrait être extrapolée aux autres structures régionales telles que les ARS.

La politique mise en place en France est d'ordre national, or l'accès au marché des biosimilaires est aujourd'hui dépendant de leur pénétration au niveau régional ou local. Les actions entreprises au niveau des établissements de santé, via les COMEDIMS ou les groupements d'achats, permettent le développement des biosimilaires par leur intégration dans leur répertoire pharmaceutique. L'accès au marché des biosimilaires réside dans la démonstration de leur équivalence thérapeutique avec leur médicament de référence. En France, les COMEDIMS, sur avis de professionnels de santé qui la composent, évaluent cette équivalence et ainsi permettent la mise en concurrence des produits dans le cadre d'appels d'offres.

La réalisation d'économies attendues par l'arrivée des biosimilaires ne trouvera pas uniquement son origine dans les baisses de prix imposées par la politique du CEPS, mais aussi dans leur mise en compétition avec leur médicament de référence. Le marché des biosimilaires doit à la fois rester attractif pour les industriels et être soutenu par les structures de santé nationales et régionales. L'existence d'une concurrence permettra la baisse des prix sans avoir à l'imposer. C'est en se donnant ces moyens que les pouvoirs publics français pourront favoriser le développement du marché des biosimilaires et parvenir à réaliser des économies substantielles qui libéreront des moyens supplémentaires pour continuer à soutenir l'innovation, grâce aux économies générées par la concurrence entre médicaments biologiques.

BIBLIOGRAPHIE

1. ANSM. Médicaments génériques - Qu'est-ce qu'un médicament générique ? [Internet]. [cité 20 avr 2017]. Disponible sur: [http://ansm.sante.fr/Dossiers/Medicaments-generiques/Qu-est-ce-qu-un-medicament-generique/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Dossiers/Medicaments-generiques/Qu-est-ce-qu-un-medicament-generique/(offset)/0)
2. Haustein R. Saving money in the European healthcare systems with biosimilars. *Generics Biosimilars Initiat J GaBi J.* 2012;1(3-4):120-6.
3. Cantacuzene J. Les biotechnologies aux Etats-Unis. 1981;335-48.
4. Bocquet F. Les Médicaments Biosimilaires : Enjeux Economiques et Politiques. 2015. p214 (HYGIEA).
5. Schiestl M, Stangler T, Torella C, *et al.* Acceptable changes in quality attributes of glycosylated biopharmaceuticals. *Nat Biotechnol.* avr 2011;29(4):310-2.
6. EMA (CHMP). Questions and answers on biosimilar medicines (similar biological medicinal products) - EMA/837805/2011 [Internet]. 2012. Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Medicine_QA/2009/12/WC500020062.pdf
7. Food and Drug Administration. Scientific considerations indemonstrating biosimilarity to a reference product [Internet]. 2012. Disponible sur: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM291128.pdf>
8. Li E, Hoffman JM. Implications of the FDA draft guidance on biosimilars for clinicians: what we know and don't know. *J Natl Compr Cancer Netw JNCCN.* 1 avr 2013;11(4):368-72.
9. EMA (CHMP). Guideline on similar biological medicinal products - CHMP/437/04 Rev 1 [Internet]. 2014 [cité 9 févr 2017]. Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003920.pdf
10. EMA. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues [Internet]. 2006. Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003953.pdf
11. Weise M, Bielsky M-C, De Smet K, *et al.* Biosimilars: what clinicians should know. *Blood.* 20 déc 2012;120(26):5111-7.
12. Weise M, Bielsky M-C, De Smet K, *et al.* Biosimilars-why terminology matters. *Nat Biotechnol.* 5 août 2011;29(8):690-3.
13. Dörner T, Strand V, Castañeda-Hernández G, *et al.* The role of biosimilars in the treatment of rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* mars 2013;72(3):322-8.
14. Schneider CK. Biosimilars in rheumatology: the wind of change. *Ann Rheum Dis.* mars 2013;72(3):315-8.
15. Volkin DB, Hershenson S, Ho RJY, *et al.* Two decades of publishing excellence in pharmaceutical biotechnology. *J Pharm Sci.* fév 2015;104(2):290-300.
16. Le Pen C. Les Biosimilaires en 15 questions [Internet]. 2014. Disponible sur: <http://www.apmnews.com/Documents/lesbiosimilairesen15questionsemail.pdf>
17. Simoens S, Verbeken G, Huys I. Biosimilars and market access: a question of comparability and costs? *Target Oncol.* déc 2012;7(4):227-31.

18. Bruno SIDO. Les médicaments biosimilaires [Internet]. Sénat; mai 2015. Report No.: n°439 (2014-2015). Disponible sur: <http://www.senat.fr/rap/r14-439/r14-439.html>
19. Schneider CK, Schöffner-Dallmann G. Typical pitfalls in applications for marketing authorization of biotechnological products in Europe. *Nat Rev Drug Discov.* 2008;7(11):893-9.
20. Commission Européenne. Ce qu'il faut savoir sur les médicaments biosimilaires [Internet]. 2013. Disponible sur: http://www.medicamentsgeneriques.info/sites/default/files/assets/biosimilars_report_fr.pdf
21. Food and Drug Administration. Guidance for industry, Biosimilar: questions and answers regarding implementation of the Biologics Price Competition and Innovation Act of 2009 - draft guidance [Internet]. 2012. Disponible sur: <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm444661.pdf>
22. Comité Economique des Produits de Santé. Rapport d'activité 2014/2015 [Internet]. Ministère des Affaires sociales et de la Santé; sept 2015. p13-54. Disponible sur: http://www.snphpu.org/files/Actualites/CEPS_rapport_d_activite_2015.pdf
23. Agence National de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM). Les médicaments biosimilaires Etat des lieux [Internet]. sept 2013. p8. Disponible sur: http://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/6187b427efca64d2a15e496ff691158e.pdf
24. CNAM. Améliorer la qualité du système de santé et maîtriser les dépenses - Propositions de l'Assurance Maladie pour 2015 [Internet]. Disponible sur: https://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/cnamts_rapport_charges_produits_2015.pdf
25. IMS Institute for Healthcare Informatics. Outlook for Global Medicines through 2021 - Balancing Cost and Value [Internet]. déc 2016. p1. Disponible sur: http://static.correofarmaceutico.com/docs/2016/12/12/qihi_outlook_for_global_medicines_through_2021.pdf
26. IMS Institute for Healthcare Informatics. Delivering on the Potential of Biosimilar Medicines - The Role of Functioning Competitive Markets [Internet]. 2016 mars p. p3. Disponible sur: http://www.imshealth.com/files/web/IMSH%20Institute/Healthcare%20Briefs/Documents/IMS_Institute_Biosimilar_Brief_March_2016.pdf
27. IMS Institute for Healthcare Informatics. IMS Health The global use of medicines outlook through 2017 [Internet]. nov 2013. Disponible sur: http://www.imshealth.com/files/web/IMSH%20Institute/Reports/US_Use_of_Meds_2013/IIHI_Global_Use_of_Meds_Report_2013.pdf
28. Kurki P, Ekman N. Biosimilar regulation in the EU. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2015;8(5):649-59.
29. Inconnu. The global biologicals market. www.gabionline.net [Internet]. 2014. Disponible sur: <http://www.gabionline.net/Reports/The-global-biologicals-market>
30. Evers P. Global Markets for Generic Drugs [Internet]. fév 2017. Disponible sur: <https://www.bccresearch.com/market-research/pharmaceuticals/generic-drugs-markets-report-phm009h.html>
31. IMS Intelligence Applied. Shaping the biosimilars opportunity: A global perspective on the evolving biosimilars landscape [Internet]. déc 2011. Disponible sur: http://weinberggroup.com/pdfs/Shaping_the_biosimilars_opportunity_A_global_perspective_on_the_evolution_biosimilars_landscape.pdf
32. IMS Institute for Healthcare Informatics. Global Medicines Use in 2020: Outlook and Implications [Internet]. nov 2015. Disponible sur: <http://www.imshealth.com/en/thought-leadership/quintilesims-institute/reports/global-medicines-use-in-2020>
33. GIE-GERS. Le Marché Pharmaceutique France - Médicaments sur Prescription et Hors Prescription. 2015.

34. ANSM. Analyse des ventes de médicaments en France en 2013 [Internet]. juin 2014. p30. Disponible sur:
http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/3df7b99f8f4c9ee634a6a9b094624341.pdf
35. ANSM. Analyse des ventes de médicaments en France en 2013 [Internet]. juin 2014. p29. Disponible sur:
http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/3df7b99f8f4c9ee634a6a9b094624341.pdf
36. Pajares y Sanchez C, Saout C. Prix et accès aux traitements médicamenteux innovants [Internet]. CESE 04; jan 2017. p84. Report No.: n°9. Disponible sur:
http://www.lecese.fr/sites/default/files/pdf/Avis/2017/2017_04_acces_medicaments_innovants.pdf
37. Sécurité Sociale. Extrait du rapport de la Commission des comptes de la sécurité social [Internet]. 2013 sept. Disponible sur: http://www.securite-sociale.fr/IMG/pdf/fiche_eclairage_marche_generique.pdf
38. IMS Health. The global use of medicines outlook through 2021 [Internet]. 2016. Disponible sur:
http://www.imshealth.com/en/thought-leadership/quintilesims-institute/reports/outlook_for_global_medicines_through_2021
39. Smart Pharma Consulting. 2020 Pharma Trends & Marketing Challenges [Internet]. 2015. Disponible sur: <https://www.google.fr/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=2&ved=0ahUKEwixvKF5-jVAhVEZ1AKHYp6D-IQFggwMAE&url=http%3A%2F%2Fwww.smart-pharma.com%2Forder-publication.php%3Fpublication%3D170&usg=AFQjCNEJ0SslxvV9hTIUxSaxwCyBK4TFxg>
40. Coopération Santé. MÉDICAMENTS BIOSIMILAIRES : développer la confiance - Colloque [Internet]. 2016. Disponible sur: <http://www.uspo.fr/wp-content/uploads/2016/09/Actes-Biosimilaires-8-juin-2016.pdf>
41. Bocquet F, Paubel P, Fusier I, *et al.* Biosimilar granulocyte colony-stimulating factor uptakes in the EU-5 markets: a descriptive analysis. *Appl Health Econ Health Policy*. juin 2014;12(3):315-26.
42. Bocquet F, Paubel P, Fusier I, *et al.* Biosimilar versus patented erythropoietins: learning from 5 years of European and Japanese experience. *Appl Health Econ Health Policy*. fév 2015;13(1):47-59.
43. Le Pen C. L'effet économique de la concurrence des biosimilaires : l'exemple de l'infliximab [Internet]. jan 2017. Disponible sur:
https://www.apmnews.com/documents/201702071023100.MSD_EtudeRemicade1.pdf
44. Little A. L'optimisation de l'attractivité de la France pour la production biologique [Internet]. nov 2004. 2; LEEM. Disponible sur: http://www.leem.org/sites/default/files/import/presse/dossiers/1_51.pdf
45. Borget I, Grivel T. [Biosimilars and medico-economic aspects]. *Bull Cancer (Paris)*. mai 2010;97(5):589-95.
46. Levêque D. Biosimilar drugs in oncology. *Bull Cancer (Paris)*. mars 2016;103(3):294-8.
47. Silverman E. Biosimilars: what's in a name? *BMJ*. 17 janv 2014;348:g272.
48. Prugnaud J-L, Trouvin J-H. *Les Biosimilaires*. Springer. 2011.
49. Beck M, Michel B, Rybarczyk-Vigouret M-C, *et al.* Rheumatologists' Perceptions of Biosimilar Medicines Prescription: Findings from a French Web-Based Survey. *BioDrugs Clin Immunother Biopharm Gene Ther*. déc 2016;30(6):585-92.
50. Agence National de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM). Les médicaments biosimilaires Etat des lieux [Internet]. sept 2013. p2. Disponible sur:
http://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/6187b427efca64d2a15e496ff691158e.pdf
51. Dufresne C, Grange L, Lafarge D *et al.* Lettre ouverte / Biosimilaires du 22 décembre 2015 [Internet]. 2015. Disponible sur: http://polyarthrite-andar.com/IMG/pdf/lettre_ouverte_a_madame_la_minis_tre_de_la_sante_-ab_dernie_re_version.pdf

52. Ministère de l'économie et des finances, Ministère des affaires sociales et de la santé. Projet de loi de financement de la sécurité sociale pour 2017 [Internet]. ASSEMBLÉE NATIONALE; 2016. Disponible sur: <http://www.assemblee-nationale.fr/14/projets/pl4072.asp>
53. Dufresne C, Grange L, Lafarge D *et al.* Lettre ouverte / Biosimilaires du 7 octobre 2016 [Internet]. 2016. Disponible sur: http://polyarthrite-andar.com/IMG/pdf/lettre_ouverte_bs_oct_2016.pdf
54. Dufresne C, Grange L, Lafarge D *et al.* Objet : lettre ouverte / Biosimilaires du 8 novembre 2016 [Internet]. 2016. Disponible sur: <http://www.spondylarthrite.org/pdf/lettre-ouverte-ministre.pdf>
55. Beck M, Michel B, Rybarczyk-Vigouret M-C, *et al.* Knowledge, behaviors and practices of community and hospital pharmacists towards biosimilar medicines: Results of a French web-based survey. *mAbs.* mars 2017;9(2):383-90.
56. Jørgensen KK, Olsen IC, Goll GL, *et al.* Switching from originator infliximab to biosimilar CT-P13 compared with maintained treatment with originator infliximab (NOR-SWITCH): a 52-week, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet Lond Engl.* 10 2017;389(10086):2304-16.
57. Yoo DH, Hrycaj P, Miranda P, *et al.* A randomised, double-blind, parallel-group study to demonstrate equivalence in efficacy and safety of CT-P13 compared with innovator infliximab when coadministered with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: the PLANETRA study. *Ann Rheum Dis.* oct 2013;72(10):1613-20.
58. Park W, Yoo DH, Miranda P, *et al.* Efficacy and safety of switching from reference infliximab to CT-P13 compared with maintenance of CT-P13 in ankylosing spondylitis: 102-week data from the PLANETAS extension study. *Ann Rheum Dis.* févr 2017;76(2):346-54.
59. EMA, CE. Biosimilars in the EU - Information guide for healthcare professionals [Internet]. avril 2017. Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Leaflet/2017/05/WC500226648.pdf
60. Legrain Y. Les Biomédicaments : des opportunités à saisir pour l'industrie pharmaceutique [Internet]. Conseil Economique, Social et Environnemental; juin 2009. Disponible sur: <http://www.ladocumentationfrancaise.fr/var/storage/rapports-publics/094000280.pdf>
61. EFPIA - EFPIA Launches Robust Principles to Secure a Competitive European Off-Patent Biologic Medicines Market [Internet]. [cité 8 févr 2017]. Disponible sur: <http://www.efpia.eu/mediaroom/300/21/EFPIA-Launches-Robust-Principles-to-Secure-a-Competitive-European-Off-Patent-Biologic-Medicines-Market>
62. Harriet L. Will biosimilars revolutionise the future of health? août 2017; Disponible sur: <http://www.abpi.org.uk/our-work/news/Pages/Will-biosimilars-revolutionise-the-future-of-health.aspx>
63. Tabernero J, Vyas M, Giuliani R, Arnold D, Cardoso F, Casali PG, *et al.* Biosimilars: a position paper of the European Society for Medical Oncology, with particular reference to oncology prescribers. *ESMO Open.* 1 janv 2017;1(6):e000142.
64. Assurance Maladie. Améliorer la qualité du système de santé et maîtriser les dépenses - Propositions de l'Assurance Maladie pour 2018 [Internet]. juillet 2017. Disponible sur: https://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/cnamts_rapport_charges_produits_2018.pdf
65. Ministère des affaires sociales et de la santé. Journal Officiel de la République Française - Art. 27 [Internet]. 2016. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/jo_pdf.do?id=JORFTEXT000033285608
66. Rovira J, Espin J, Garcia L. The impact of biosimilars ' entry in the EU market [Internet]. Andalusian School of Public Health; 2011. Disponible sur: <http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/summary?doi=10.1.1.357.2218>
67. Code de la Sécurité Sociale. Journal Officiel de la République Française - Annexe - Contrat d'Amélioration de la Qualité et de l'Effizienz des Soins. Texte 33. Art. 10.3. Chap II. p8 [Internet]. 2017. Disponible sur:

<https://www.fhf.fr/content/download/127147/987721/version/1/file/Arret%C3%A9+27+avril+2017+Contrat+type+d%27amelioration+de+la+qualit%C3%A9+et+de+l%27efficience+des+soins.pdf>

68. GIE-GERS. Le Marché Pharmaceutique France - Médicaments sur Prescription et Hors Prescription. 2015.
69. GIE-GERS. Le Marché Pharmaceutique France - Médicaments sur Prescription et Hors Prescription. 2016.

ANNEXES

Annexe 1 : liste des biosimilaires évalués par l'EMA

Nom commercial	Substance active	Date d'autorisation / refus par la Commission Européenne	Statut
Omnitrope	somatropine	12/04/2006	Autorisé
Valtropin	somatropine	24/04/2006	Retiré
Alpheon	interferon alfa-2a recombinant humain	05/09/2006	Refusé
Abseamed	époétine alfa	28/08/2007	Autorisé
Binocrit	époétine alfa	28/08/2007	Autorisé
Epoetin Alfa Hexal	époétine alfa	28/08/2007	Autorisé
Retacrit	époétine zeta	18/12/2007	Autorisé
Silapo	époétine zeta	18/12/2007	Autorisé
Biograstim	filgrastim	15/09/2008	Retiré
Ratiograstim	filgrastim	15/09/2008	Autorisé
Tevagrastim	filgrastim	15/09/2008	Autorisé
Filgrastim ratiopharm	filgrastim	15/09/2008	Retiré
Filgrastim Hexal	filgrastim	06/02/2009	Autorisé
Zarzio	filgrastim	06/02/2009	Autorisé
Nivestim	filgrastim	08/06/2010	Autorisé
Inflectra	infliximab	10/09/2013	Autorisé
Remsima	infliximab	10/09/2013	Autorisé
Ovaleap	follitropine alfa	27/09/2013	Autorisé
Gastrofil	filgrastim	18/10/2013	Autorisé
Bemfola	follitropine alfa	27/03/2014	Autorisé
Abasaglar	Insuline glargine	09/09/2014	Autorisé
Accofil	filgrastim	18/09/2014	Autorisé
Solumarv	insuline human	19/11/2015	Refusé
Benepali	etanercept	14/01/2016	Autorisé
Flixabi	infliximab	26/05/2016	Autorisé
Inhixa	enoxaparine sodium	15/09/2016	Autorisé
Thorinane	enoxaparine sodium	15/09/2016	Autorisé
Terrosa	teriparatide	04/01/2017	Autorisé
Lusduna	insuline glargine	04/01/2017	Autorisé
Movymia	teriparatide	11/01/2017	Autorisé

Truxima	rituximab	17/02/2017	Autorisé
Solybic	adalimumab	22/03/2017	Autorisé
Amgevita	adalimumab	22/03/2017	Autorisé
Rixathon	rituximab	15/06/2017	Autorisé
Riximyo	rituximab	15/06/2017	Autorisé
Erelzi	etanercept	23/06/2017	Autorisé
Blitzima	rituximab	13/07/2017	Autorisé
Rituzena (previously Tuxella)	rituximab	13/07/2017	Autorisé
Ritemvia	rituximab	13/07/2017	Autorisé
Imraldi	adalimumab	24/08/2017	Autorisé
Ontruzan	trastuzumab	<i>Avis positif du CHMP le 14/09/2017</i>	<i>En cours</i>

Dernière mise à jour le 20/09/2017 ; disponible sur :

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124

Annexe 2 : chiffre d'affaires des 10 médicaments les plus coûteux à l'hôpital et en ville pour l'Assurance Maladie en 2014.

Chiffre d'affaires des 10 médicaments les plus coûteux à l'hôpital en 2014

Rang	Produit	DCI	CA CMA (M€)	Evolution	PdM
1	SOVALDI	sofosbuvir	879	1000,0%	9,1%
2	AVASTIN	bévacizumab	498	1,0%	5,1%
3	HERCEPTIN	trastuzumab	344	5,1%	3,5%
4	REMICADE	Infliximab	321	7,9%	3,3%
5	MABTHERA	rituximab	293	4,0%	3,0%
6	ADVATE	octocog alfa	224	23,6%	2,3%
7	CLAIRYG	immunoglobulines humaines	216	-6,1%	2,2%
8	REVLIMID	lénalidomide	197	11,2%	2,0%
9	PRIVIGEN	immunoglobulines humaines	158	53,2%	1,6%
10	ALIMTA	pemetrexed	150	-3,3%	1,6%

Source : Analyses du GIE-GERS – chiffres clés Janvier 2015 (année 2014)(68).

Légende : (en millions d'€) - CA valorisé en prix tarif ; DCI : Dénomination Commune Internationale ; PdM : Part de Marché ; Ig : Immunoglobuline.

Chiffre d'affaires des 10 médicaments les plus coûteux en ville en 2014

Rang	Produit	DCI	CA CMA (M€)	Evolution	PdM
1	HUMIRA	adalimumab	412	2,5	2,0
2	LUCENTIS	ranibizumab	286	4,4	1,4
3	DOLIPRANE	paracétamol	234	2,0	1,2
4	EYLEA	aflibercept	227	20,3	1,1
5	ENBREL	étanercept	208	-9,5	0
6	CRESTOR	rosuvastatine	208	-14,3	0
7	XARELTO	rivaroxaban	203	23,9	1,0
8	GLIVEC	imatinib	170	2,0	0,8
9	LANTUS	insulin glargine	167	-9,1	0,8
10	SERETIDE DISKUS	salmeterol + fluticasone	159	-8,5	0,8

Source : Analyses du GIE-GERS – chiffres clés Janvier 2015 (année 2014)(68).

Légende : (en millions d'€) - CA valorisé en prix tarif ; DCI : Dénomination Commune Internationale; PdM : Part de Marché

Annexe 3 : chiffre d'affaires des 10 médicaments les plus coûteux à l'hôpital et en ville pour l'Assurance Maladie en 2016.

Chiffre d'affaires des 10 médicaments les plus coûteux à l'hôpital en 2016

Rang	Produit	DCI	CA CMA (M€)	Evolution	PdM
1	AVASTIN	bévacizumab	486	-5,9%	4,5%
2	HARVONI	sofosbuvir + ledipasvir	388	-15,7%	3,6%
3	HERCEPTIN	trastuzumab	328	3,4%	3,0%
4	MABTHERA	rituximab	309	1,4%	2,8%
5	REVLIMID	lenalidomide	300	27,6%	2,7%
6	REMICADE	infliximab	272	-14,5%	2,5%
7	OPDIVO	nivolumab	251	368,6%	2,3%
8	ADVATE	octocog alfa	244	0,0%	2,2%
9	CLAIRYG	immunoglobulines humaines	225	4,2%	2,1%
10	PRIVIGEN	immunoglobulines humaines	221	16,5%	2,0%

Source : Analyses du GIE-GERS – chiffres clés Décembre 2016(69).

Légende : (en millions d'€) - CA valorisé en prix tarif ; DCI : Dénomination Commune Internationale ; PdM : Part de Marché.

Chiffre d'affaires des 10 médicaments les plus coûteux en ville en 2016

Rang	Produit	DCI	CA CMA (M€)	Evolution	PdM
1	HUMIRA	adalimumab	410	2,6%	2,0%
2	LUCENTIS	ranibizumab	283	2,1%	1,4%
3	DOLIPRANE	paracétamol	228	-4,3%	1,1%
4	EYLEA	aflibercept	224	20,7%	1,1%
5	CRESTOR	rosuvastatine	210	-14,4%	1,1%
6	ENBREL	étanercept	209	-10,5%	1,0%
7	XARELTO	rivaroxaban	200	23,5%	1,0%
8	GLIVEC	imatinib	172	3,1%	0,9%
9	LANTUS	insuline glargine	168	-9,7%	0,8%
10	SERETIDE DISKUS	salmeterol + fluticasone	159	-10,2%	0,8%

Source : Analyses du GIE-GERS – chiffres clés Décembre 2016(69).

Légende : (en millions d'€) - CA valorisé en prix tarif ; DCI : Dénomination Commune Internationale; PdM : Part de Marché

Annexe 4 : extraction GERS des données de volume et de chiffre d'affaire des biosimilaires et de leur médicament de référence, réalisée le 28 août 2017

Médicament - Marché de Ville	UN 2014	CA 2014	UN 2015	CA 2015	UN 2016	CA 2016
ENBREL®	301538	238 433 300 €	311299	233 190 259 €	313038	208 754 169 €
BENEPALI®	0	0 €	0	0 €	475	281 176 €
LANTUS®	3605955	179 701 439 €	3839857	185 787 302 €	3959044	167 700 821 €
ABASAGLAR®	0	0 €	0	0 €	24925	871 057 €
NEUPOGEN®	128410	11 886 332 €	116939	10 860 306 €	110807	10 280 709 €
ACCOFIL®	0	0 €	0	0 €	31	2 236 €
NIVESTIM®	114963	8 840 232 €	161980	12 478 017 €	208132	14 590 800 €
RATIOGRASTIM®	5231	431 565 €	517	50 362 €	0	0 €
TEVAGRSTIM®	91218	7 783 314 €	81558	6 959 631 €	71661	5 906 671 €
ZARZIO®	219961	20 650 620 €	177758	23 353 232 €	188548	27 278 625 €
EPREX®	244109	54 479 767 €	194415	42 454 248 €	161650	35 053 703 €
BINOCRIT®	59880	10 137 751 €	75494	12 619 423 €	103285	17 151 038 €
RETACRIT®	62672	10 705 014 €	60458	10 251 589 €	69122	11 677 437 €
GONAL-F®	261352	49 881 243 €	266254	50 912 233 €	259573	51 150 144 €
BEMFOLA®	0	0 €	32373	1 660 743 €	100990	5 760 195 €
OVALEAP®	0	0 €	0	0 €	2905	499 087 €
TOTAL MARCHÉ de Ville - médicament de référence	4541364	534 382 081 €	4728764	523 204 348 €	4804112	472 939 546 €
CROISSANCE du marché de ville – référence			4,1%	-2,1%	1,6%	-9,6%
TOTAL MARCHÉ de Ville - biosimilaires	553925	58 548 496 €	590138	67 372 997 €	770074	84 018 322 €
CROISSANCE du marché de ville - biosimilaires			6,5%	15,1%	30,5%	24,7%
Part de marché des biosimilaires en volume et en chiffre d'affaires	10,9%	9,9%	11,1%	11,4%	13,8%	15,1%

Médicament - Marché de l'hôpital	UCD 2014	CA 2014	UCD 2015	CA 2015	UCD 2016	CA 2016
ENBREL®	4948	880 218 €	4704	771 931 €	4748	683 667 €
BENEPALI®	0	0 €	0	0 €	8	1 184 €
REMICADE®	680564	323 049 768 €	732171	318 054 206 €	649021	271 931 923 €
FLIXABI®	0	0 €	0	0 €	0	0 €
INFLECTRA®	0	0 €	27785	12 069 841 €	129744	56 250 255 €
REMSIMA®	0	0 €	8582	3 728 032 €	45292	19 441 206 €
GENOTROPIN®	ND	ND	ND	ND	ND	ND
OMNITROPE®	89	18 546 €	76	15 881 €	97	22 541 €
TOTAL MARCHÉ de l'hôpital - médicament de référence	685512	323 929 986 €	736875	318 826 137 €	653769	272 615 590 €
CROISSANCE du marché de l'hôpital – référence			7,5%	-1,6%	-11,3%	-14,5%
TOTAL MARCHÉ de l'hôpital – biosimilaires	89	18 546 €	36443	15 813 754 €	175141	75 715 186 €
CROISSANCE du marché de l'hôpital – biosimilaires			40847,2%	85167,7%	380,6%	378,8%
Part de marché des biosimilaires en volume et en chiffre d'affaires	0,0%	0,0%	4,7%	4,7%	21,1%	21,7%

Légende : Base de donnée OFFICINE et HOPITAL ; CA : en € ; UN : unités ; UCD : unités

Annexe 5 : article 47 de la Loi n° 2013-1203 du 23 décembre 2013 de financement de la sécurité sociale pour 2014

Article L5121-1 (M) modifié par la Loi n° 2013-1203 du 23 décembre 2013

[...]

15° a) Sans préjudice des articles L. 611-2 et suivants du code de la propriété intellectuelle, médicament biologique similaire, tout médicament biologique de même composition qualitative et quantitative en substance active et de même forme pharmaceutique qu'un médicament biologique de référence mais qui ne remplit pas les conditions prévues au a du 5° du présent article pour être regardé comme une spécialité générique en raison de différences liées notamment à la variabilité de la matière première ou aux procédés de fabrication et nécessitant que soient produites des données précliniques et cliniques supplémentaires dans des conditions déterminées par voie réglementaire ;

Un médicament biologique ne peut être qualifié de médicament biologique de référence que si son autorisation a été délivrée au vu d'un dossier comportant, dans des conditions fixées par voie réglementaire, l'ensemble des données nécessaires et suffisantes à elles seules pour son évaluation ;

b) Groupe biologique similaire, le regroupement d'un médicament biologique de référence et de ses médicaments biologiques similaires, tels que définis au a du présent 15°. Ils sont regroupés au sein de la liste de référence des groupes biologiques similaires établie par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ; [...].

Article L5121-10-2 (V) modifié par la Loi n° 2013-1203 du 23 décembre 2013

Pour un médicament biologique similaire défini au a du 15° de l'article L. 5121-1, l'autorisation de mise sur le marché peut être délivrée avant l'expiration des droits de propriété intellectuelle qui s'attachent au médicament biologique de référence. Le demandeur de l'autorisation informe le titulaire de ces droits concomitamment au dépôt de sa demande.

Lorsque l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé a délivré une autorisation de mise sur le marché pour un médicament biologique similaire, elle en informe le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché du médicament biologique de référence.

Le directeur général de l'agence procède à l'inscription du médicament biologique similaire dans la liste de référence des groupes biologiques similaires prévue au b du même 15° au terme d'un délai de soixante jours, après avoir informé de la délivrance de l'autorisation de mise sur le marché le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché du médicament biologique de référence. La commercialisation du médicament biologique similaire ne peut intervenir qu'après l'expiration des droits de propriété intellectuelle du médicament biologique de référence, sauf accord du titulaire de ces droits.

Préalablement à la commercialisation, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché du médicament biologique similaire informe le directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé des indications, formes pharmaceutiques et dosages du médicament biologique de référence pour lesquels les droits de propriété intellectuelle n'ont pas expiré.

Aux seules fins d'en garantir la publicité, le directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé tient à la disposition du public la liste des titres de propriété intellectuelle attachés à un médicament biologique de référence si le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché de ce médicament la lui a communiquée à cet effet. Le laboratoire est seul responsable de l'exactitude des informations fournies.

Le présent article, à l'exception du troisième alinéa, s'applique également aux médicaments présentant des caractéristiques communes par rapport à un médicament de référence mais ne répondant pas à la définition du médicament générique en raison de différences portant sur un ou plusieurs éléments de cette définition nécessitant que soient produites des données supplémentaires dans des conditions déterminées par voie réglementaire

Article L5121-20 (V) modifié par la Loi n° 2013-1203 du 23 décembre 2013

[...]

19° La procédure d'inscription à la liste de référence des groupes biologiques similaires mentionnée au b du 15° de l'article L. 5121-1 et à l'article L. 5121-10-2 ainsi que le contenu de cette liste, précisant notamment le nom des médicaments biologiques concernés, leur dosage, leur posologie et leur indication thérapeutique.

Article L5125-23-2 (M) créé par la Loi n° 2013-1203 du 23 décembre 2013

Dans le cas où le prescripteur initie un traitement avec un médicament biologique, il porte sur la prescription la mention expresse "en initiation de traitement". Lors du renouvellement du traitement, sauf dans l'intérêt du patient, le même médicament biologique que celui initialement délivré au patient est prescrit et le prescripteur porte sur la prescription la mention expresse "non substituable, en continuité de traitement". Dans tous les cas, le prescripteur peut exclure, pour des raisons particulières tenant au patient, la possibilité de substitution par la mention expresse "non substituable" portée sur la prescription sous forme exclusivement manuscrite.

Article L5125-23-3 (M) créé par la Loi n° 2013-1203 du 23 décembre 2013

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

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

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

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

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

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

Le pharmacien assure la dispensation de ce même médicament biologique lors du renouvellement de la prescription ou d'une nouvelle ordonnance de poursuite de traitement.

Lorsqu'un grand conditionnement est disponible pour la forme biologique similaire du médicament et que le traitement en est prescrit pour une durée d'au moins trois mois, y compris par renouvellement multiple d'un traitement mensuel, le pharmacien délivre un grand conditionnement.

Les modalités d'application du présent article, et notamment les conditions de substitution du médicament biologique et d'information du prescripteur à l'occasion de cette substitution de nature à assurer la continuité du traitement avec le même médicament, sont précisées par décret en Conseil d'Etat.

Article L162-16 (M) modifié par la Loi n° 2013-1203 du 23 décembre 2013

[...] Lorsque le pharmacien d'officine délivre, en application du troisième alinéa de l'article L. 5125-23 ou de l'article L. 5125-23-3 du code de la santé publique, une spécialité figurant sur la liste mentionnée au premier alinéa de l'article L. 162-17 autre que celle qui a été prescrite, cette substitution ne doit pas entraîner une dépense supplémentaire pour l'assurance maladie supérieure à la dépense qu'aurait entraînée la délivrance de la spécialité générique ou du médicament biologique similaire le plus cher du même groupe [...].

Annexe 6 : article 50 du Projet de Loi de Financement de la Sécurité Sociale N°4072 pour 2017

Le chapitre V du titre II du livre I^{er} de la cinquième partie du code de la santé publique est ainsi modifié :

1° L'article L. 5125-23-2 est remplacé par les dispositions suivantes :

« *Art. L. 5125-23-2.* – Dans les cas où le prescripteur initie un traitement avec un médicament biologique ou un médicament administré par voie inhalée à l'aide d'un dispositif, il porte sur la prescription la mention expresse "en initiation de traitement".

« Lors de l'initiation ou du renouvellement du traitement, le prescripteur peut exclure, pour des raisons particulières tenant au patient, la possibilité de substitution par la mention expresse "non substituable" portée sur la prescription sous forme exclusivement manuscrite. » ;

2° Le septième alinéa de l'article L. 5125-23-3 est supprimé.

Exposé des motifs

Actuellement, la loi contraint le prescripteur et le pharmacien à avoir recours, en cours de traitement, au même médicament biologique que celui initialement délivré, ce qui limite significativement le développement des médicaments biologiques similaires (« bio-similaires »), c'est-à-dire pour lesquels la sécurité et l'efficacité attendue sont les mêmes que celles du traitement initialement proposé.

Dans un rapport de mai 2016, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a pris acte de l'évolution rapide des connaissances et de l'analyse continue des données d'efficacité et sécurité des médicaments biologiques similaires. L'agence ne s'oppose désormais plus à l'interchangeabilité en cours de traitement entre deux médicaments biologiques, et notamment entre un médicament biologique et l'un de ses biosimilaires, tant que des conditions minimales d'information et de consentement du patient, de surveillance médicale et de traçabilité, sont réunies.

Suivant l'évolution de la position de l'ANSM, la présente mesure vise à rendre possible, en cours de traitement, le changement d'un médicament biologique par un médicament biologique qui lui est similaire. Ce changement en cours de traitement est placé sous la responsabilité du prescripteur.

La mesure générera des économies pour l'assurance maladie, en permettant de tirer parti de l'arrivée dans le domaine public de nombreux brevets de médicament de référence issus des biotechnologies et en donnant la possibilité aux établissements de mieux adapter leurs appels d'offres à leurs choix de prescription et ainsi de faire pleinement jouer la concurrence entre les produits disponibles.

Enfin, en permettant de développer le marché des médicaments biosimilaires, cette mesure réduira les risques de rupture de stock et les éventuelles tensions qui peuvent exister sur le marché des médicaments biologiques, compte tenu des difficultés inhérentes à leur production.

Annexe 7 : article 96 de la Loi n° 2016-1827 du 23 décembre 2016 de financement de la sécurité sociale pour 2017

Article L5125-23-2 (V) modifié par la Loi n° 2016-1827 du 23 décembre 2016

Dans le cas où le prescripteur initie un traitement avec un médicament biologique ou un médicament administré par voie inhalée à l'aide d'un dispositif, il porte sur la prescription la mention expresse "en initiation de traitement". Le prescripteur peut exclure, pour des raisons particulières tenant au patient, la possibilité de substitution par la mention expresse "non substituable" portée sur la prescription sous forme exclusivement manuscrite.

Dans le cas où il initie un traitement avec un médicament biologique, le prescripteur informe le patient de la spécificité des médicaments biologiques et, le cas échéant, de la possibilité de substitution. Le prescripteur met en œuvre la surveillance clinique nécessaire.

Article L5125-23-3 (V) modifié par la Loi n° 2016-1827 du 23 décembre 2016

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

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

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

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

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

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

Lorsqu'un grand conditionnement est disponible pour la forme biologique similaire du médicament et que le traitement en est prescrit pour une durée d'au moins trois mois, y compris par renouvellement multiple d'un traitement mensuel, le pharmacien délivre un grand conditionnement.

Les modalités d'application du présent article, et notamment les conditions de substitution du médicament biologique et d'information du prescripteur à l'occasion de cette substitution de nature à assurer la continuité du traitement avec le même médicament, sont précisées par décret en Conseil d'Etat.

Serment de Galien

*« 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. »

RESUME en français

L'année 2015 marque le début de la commercialisation de biosimilaires d'anticorps monoclonaux. Des médicaments biologiques, tels que Enbrel[®], Humira[®], Mabthera[®], représentant des coûts de plusieurs centaines de millions d'euros pour l'Assurance Maladie, sont sur le point d'être concurrencés par leurs biosimilaires. L'enjeu économique du développement des biosimilaires en France devient ainsi majeur pour l'Assurance Maladie. Néanmoins, le marché des biosimilaires bien qu'encore immature, est hautement évolutif. Les économies des dépenses publiques pouvant être générées par l'arrivée sur le marché des biosimilaires devraient permettre une utilisation des ressources davantage tournée vers les innovations thérapeutiques coûteuses. Les obstacles à l'acceptation et à la prescription des biosimilaires sont encore nombreux au sein des professions de santé et chez les patients. Ils proviennent principalement d'un manque d'information, de connaissances et de transparence sur le développement, la traçabilité, et la démonstration de l'équivalence thérapeutique des biosimilaires avec leur médicament biologique de référence. Les pouvoirs publics doivent mettre en place une politique de santé favorisant l'accès des biosimilaires en levant les obstacles à leur prescription. Les recommandations présentées dans ce travail proposent des axes de réflexion pour élaborer une politique favorable à l'accès des biosimilaires en agissant sur les professionnels de santé, les sociétés savantes et les organes de santé à l'échelle nationale et locale.

TITRE et RESUME en anglais

State of play of reflection and perspective around biosimilars in France

The year 2015 marked the launch of monoclonal antibody biosimilars. Biotherapeutic medicines such as Enbrel[®], Humira[®], Mabthera[®] cost more than hundreds millions euros to the National Health Insurance. They are now about to be challenged by face competition from their biosimilars. The economic stake represented by the development of biosimilars in France is also a major issue for the National Health Insurance. Nevertheless, the biosimilar market, although still immature, is highly dynamic. The cumulative potential savings that can be generated by the arrival of biosimilars, should allow resources to be oriented towards costly pharmaceutical innovation. Barriers to the acceptance and prescription of biosimilars are still numerous among physicians and patients. They are mainly due to the lack of information, knowledge and transparency on the development, traceability and demonstration of the therapeutic equivalence of biosimilars with their reference biological medicinal product. Public authorities should adopt policies favoring the access to biosimilars by removing obstacles to their prescription. The recommendation presented in this thesis should provide tools for the development of a new policy in favor of the use of biosimilars by acting on healthcare professionals, medical organizations, and health technology assessment bodies at a national and local level.

Mots-clés : biosimilaires, économies, accès au marché, prescripteurs, médicament biologique, politique de santé, enjeux

Key-words: biosimilars, economy, market access, physicians, biologics medicines, health technology assessment, health policy

INTITULE et ADRESSE de L'UFR ou du laboratoire :

U.F.R. des Sciences Pharmaceutiques

146 rue Léo Saignat

33076 Bordeaux Cedex