



**HAL**  
open science

# Enjeux et freins à l'utilisation du premier biosimilaire de l'insuline glargine en milieu hospitalier

Louis Laporte

## ► To cite this version:

Louis Laporte. Enjeux et freins à l'utilisation du premier biosimilaire de l'insuline glargine en milieu hospitalier. Sciences pharmaceutiques. 2017. dumas-01682989

**HAL Id: dumas-01682989**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01682989v1>**

Submitted on 12 Jan 2018

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

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

**Université de Bordeaux**  
**U.F.R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

Année 2017

N°100

Thèse pour l'obtention du  
DIPLOME d'ETAT de DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

Le 30/11/2017 à Bordeaux

Par Laporte Louis

Né le 26/07/1986 à Angers

**Enjeux et freins à l'utilisation du premier biosimilaire de  
l'insuline glargine en milieu hospitalier**

Directeur de thèse :

Monsieur Estéphan CAMPOS

Jury :

Madame le Professeur Dominique BREILH	Pharmacien PU-PH	Président
Monsieur le Docteur Antoine DUPUIS	Pharmacien MCU-PH	
Monsieur le Professeur Vincent RIGALLEAU	Médecin PU-PH	
Madame le Docteur Sandra SABLE	Pharmacien résident	



## **REMERCIEMENTS :**

A ma présidente de thèse, Madame le Professeur Dominique Breilh, cheffe de service de la pharmacie au CHU de Bordeaux et professeur à la faculté de pharmacie de Bordeaux. Pour l'honneur que vous me faites de présider cette thèse et pour votre accueil durant mes deux semestres passés à Haut-Lévêque, veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

A Monsieur le Docteur Antoine Dupuis, praticien hospitalier au CHU de Poitiers et maître de conférence à la faculté de pharmacie de Poitiers. Pour l'honneur de vous compter parmi les membres de mon jury.

A Monsieur le Professeur Vincent Rigalleau, endocrinologue au CHU de Bordeaux et professeur à la faculté de médecine de Bordeaux. Pour l'honneur de vous compter parmi les membres de mon jury.

A mon directeur de thèse, Monsieur Estephan Campos, pour avoir accepté de diriger ce travail et pour le temps que tu m'as accordé. Au-delà de la thèse, je te remercie pour ces deux années passées chez Lilly et ton encadrement au quotidien. C'est une chance que d'avoir pu travailler avec toi.

A Madame le Docteur Sandra Sablé, pour avoir accepté de participer à mon jury de thèse. Je n'ai jamais eu le plaisir de travailler avec toi, mais tu es devenue une amie qui m'est chère. Encore merci pour ton accueil à Toulouse, ton rire communicatif et ton amitié.

A mes parents, pour m'avoir soutenu tout au long de ces années d'études et pour m'avoir toujours conseillé et encouragé. Merci pour votre patience !

A ma sœur et à mes frères, pour votre soutien, tous les moments passés ensemble et votre grande patience.

A mes amis,

*D'Angers* : Agnès, Olivier, Julien, Martin, Quentin, Marie-Ange, Matthieu... Pour nos belles années de lycée, votre bonne humeur, nos parties de belote, les cours d'allemand séchés, nos

week-end au bord de l'Oudon, le Zénith de Combrée... Le temps nous a malheureusement un peu séparé, mais je garde pour vous une affection particulière.

*De Tours* : Paul-Olivier, Julie, Aurélien, Agnès, Guillaume, Victor, Anne-Laure, Camille, Adeline, Alexandra, Claire, Laure, Henri, Emilie, Alexandre, Jessie, Quentin... Pour ces belles années de Fac, nos révisions à la BU (parfois), nos pintes place Plum' (souvent), les ragots (toujours), nos soirées pharma, nos TP du lendemain, nos tournois de mer, la Corpo, nos week-end d'hier, nos vacances de demain... Malgré l'éloignement, les mariages et les premiers enfants, vous êtes toujours au rendez-vous des copains.

*De Bordeaux* : Julien, Angéline, Laurent, Candice, Clément M, Fanny, Clément B, Richard, Brice, Olivia, Thomas, Anne, Floriane, Louis, William, Raphaël. Pour ces folles années d'internat, nos virées au Ferret, les huitres de l'Herbe, nos soirées à l'internat, les dimanches aux Chartrons, nos lendemains de garde à la plage, les quais de la Garonne, nos week-end surf, la Suite, Barcelone...

*From London*: Rodolphe, Tereza, Dion, Victor, Audrey, Ana, Dennis, Deepa, Alfredo, Agathe, Deniz, Fey, Tony, Olivier, Dominique. For the crazy gap year I spent with you, our shitty jobs, our sleepless nights, our too long working days, Angel, Shoreditch, Hammersmith, our endless talks, our accents, Bounce... Far from my family and my friends, I could always rely on you for your help, your energy, your sunny mood and your friendship. Four years already and it seems for me like yesterday.

*De Toulouse* : Diane, Patrick, Camille, Alissia, Jennifer, Laure, Léa. Pour ces 6 mois passés à l'internat de Ranguel, votre humour, les ballons, la discussion Facebook qui a fait trembler toute l'interrégion, la polenta-frites, le Shanghai, les Carmes, les week-end ski... Qu'aurait été la ville rose sans vous ?

*De Paris* : Aldric, Frédérique, Marion, Delphine, Nicolas, Ana, Sylvain, Sophie, Thibaut, Jeanne, Lisa, Florian, Pierre-Alain... Pour nos folles nuits parisiennes, les concerts, les terrasses, Bourges, et pour tous les bons moments passés et à venir...

# Table des matières

Introduction .....	11
Partie 1 : L'insuline glargine, un traitement de référence du diabète .....	13
1. Les analogues de l'insuline : une révolution dans la prise en charge du diabète .....	13
1.1. Des extraits pancréatiques aux analogues de l'insuline : histoire et évolutions de l'insulinothérapie.....	13
1.2. Structure et caractéristiques des analogues de l'insuline.....	18
2. Place de l'insuline glargine dans la stratégie thérapeutique du diabète .....	25
2.1. Recommandations et évaluation .....	25
2.2. Utilisation de l'insuline glargine en vie réelle .....	30
Partie 2 : Du médicament biologique au biosimilaire .....	33
1. Médicaments biologiques et biosimilaires .....	33
1.1. Le médicament biologique.....	33
1.2. Le médicament biosimilaire.....	39
2. Le biosimilaire de l'insuline glargine : Abasaglar® .....	44
2.1. Présentation.....	44
2.2. Validité du développement clinique : les principaux résultats .....	45
2.3. Evaluation et prix.....	50
Partie 3 : Quels enjeux pour le système de santé ?.....	53
1. Coût de l'insulinothérapie .....	53
2. Des économies essentiellement en ville .....	54
3. Substituabilité et interchangeabilité des biosimilaires .....	57
3.1. Substitution des biosimilaires et article 47 de la LFSS pour 2014 .....	57
3.2. Interchangeabilité et article 96 de la LFSS pour 2017.....	58
4. Les enjeux de l'initiation hospitalière .....	59
4.1. L'hôpital : une structure privilégiée pour l'instauration de l'insulinothérapie .....	60
4.2. « Effet source » hospitalier .....	60

5. Les enjeux des PHEV pour les établissements de santé.....	61
Partie 4 : Freins et réticences des acteurs hospitaliers .....	63
Introduction – constat en juin 2017 .....	63
1. Freins à l'accès au marché hospitalier.....	64
1.1. Evaluation par la COMEDIMS et référencement .....	64
1.2. Procédure d'achat et stratégie allotissement .....	68
2. Freins liés à la forme pharmaceutique du biosimilaire .....	70
2.1. Absence de flacon .....	70
2.2. Dose maximale de 60UI.....	70
3. Freins cliniques à la prescription.....	71
3.1. Doutes quant à l'efficacité et à l'équivalence thérapeutique .....	71
3.2. Préoccupations liées au profil de sécurité et au risque de réaction immune.....	72
4. Freins patients .....	74
5. Commercialisation de l'insuline glargine 300UI/ml Toujeo® .....	74
Conclusion.....	79
Références .....	81
Serment de Galien .....	94

## TABLE DES FIGURES

Figure 1. Structure primaire de l'insuline humaine.....	14
Figure 2. Sécrétion physiologique d'insuline.....	15
Figure 3. Absorption sous-cutanée de l'insuline.....	16
Figure 4. La structure tridimensionnelle de la molécule d'insuline.....	17
Figure 5. Structure primaire des trois analogues rapides.....	19
Figure 6. Profil pharmacocinétique de l'insuline lispro.....	20
Figure 7. Structure primaire de l'insuline glargine.....	22
Figure 8. Comparaison des profils pharmacocinétiques des différentes insulines.....	23
Figure 9. Structure primaire de l'insuline détémir.....	24
Figure 10. Structure primaire de l'insuline dégludec.....	25
Figure 11. Stratégie séquentielle d'insulinothérapie dans le diabète de type 2.....	29
Figure 12. Parts de marchés des différentes insulines basales en France en 2015 (en nombre d'UI remboursées, base de données Medic'AM).....	31
Figure 13. Différence de taille des médicaments biologiques et chimiques.....	34
Figure 14. Les quatre niveaux d'organisation d'une protéine.....	35
Figure 15. Deux méthodes sont employées pour la production d'insuline.....	37
Figure 16. Processus de production d'un médicament biologique par technique de l'ADN recombinant.....	38
Figure 17. Guidelines européennes pour le développement de biosimilaires.....	41
Figure 18. Vue d'ensemble des requis pour l'approbation d'un biosimilaire comparée au produit de référence et à un générique.....	42
Figure 19. Les différents paramètres pharmacocinétiques $C_{max}$ , $t_{max}$ et AUC ou ASC.....	44
Figure 20. Part de marché en ville des différentes spécialités d'insuline glargine (en nombre d'UI- données Medic'AM).....	63
Figure 21. Part de marché à l'hôpital et des PHEV des différentes spécialités d'insuline glargine en juin 2017 (en nombre d'UI - données GERS et Medic'AM).....	64
Figure 22. Profil pharmacodynamique de l'insuline glargine 300 UI/ml et 100 UI/ml chez des patients DT1 dans une étude de clamp euglycémique de 36 heures.....	76

## TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1. Caractéristiques pharmacocinétiques des analogues rapides de l'insuline .....	20
Tableau 2. Caractéristiques pharmacocinétiques des analogues lents de l'insuline .....	23
Tableau 3. Analyse statistique des moyennes des paramètres PK/PD chez tous les sujets des études (ratio des moyennes et IC90% du ratio des moyennes obtenues par la méthode des moindres carrés) .....	47
Tableau 4. Doctrine de fixation du prix des génériques et du princeps à l'échéance brevetaire .....	51
Tableau 5. Comparatif des PFHT et PPTTC des insulines glargine .....	52
Tableau 6. Les 10 DCI présentant les dépenses remboursées en ville les plus élevées en 2015 (données Medic'AM) .....	54
Tableau 7. Remboursements des différentes spécialités d'insulines en 2015 (données Medic'AM).....	54
Tableau 8. Volumes d'insuline glargine remboursés en ville et commandés par les établissements de santé en 2015 (données Medic'AM et GERS).....	55
Tableau 9. Economies potentielles en fonction de la pénétration du biosimilaire à partir des volumes remboursés en ville 2015 (source Medic'AM).....	57
Tableau 10. Les DCI présentant les dépenses les plus élevées, prescrites à l'hôpital et comptabilisées dans l'enveloppe « soins de ville », hors rétrocession, en 2015 (données Medic'AM).....	62

## LISTE DES ABREVIATIONS

AA : acide aminé

AO : Appel d'offre

ADN : Acide désoxyribonucléique

AMM : Autorisation de mise sur le marché

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

ASMR : Amélioration du service médical rendu

AUC : Area under curve / Aire sous la courbe (ASC)

CAQES : Contrat d'amélioration de la qualité et de l'efficacité des soins

CEPS : Comité économique des produits de santé

CHMP : Committee for Medicinal Products for Human Use / Comité des médicaments à usage humain

CNAM ou 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

DGOS : Direction Générale de l'Offre de Soins

DCI : Dénomination commune internationale

DSS : Direction de la Sécurité Sociale

DT1 : Diabète de type 1

DT2 : Diabète de type 2

EMA : European medicines agency

EPO : Érythropoïétine

ETP : Education thérapeutique du patient

FDA : Food and Drug Administration

GCS-F : Granulocyte colony-stimulating factor

GLP-1 : Glucagon-like peptide-1

HAS : Haute autorité de santé

HbA1c : Hémoglobine glyquée

IC : Intervalle de confiance

JO : Journal officiel

LFSS : Loi de financement de la sécurité sociale

MN : Marché négocié

NPH : Neutral protamine Hagedorn / insuline isophane

PD : Pharmacodynamie

PFHT : Prix fabricant hors taxe

PGR : Plan de gestion des risques

PHEV : Prescription hospitalière exécutée en ville

PIB : Produit intérieur brut

PK : Pharmacocinétique

PPTTC : Prix public toutes taxes comprises

ROSP : Rémunération sur objectifs de santé publique

SC : Sous-cutanée

SMR : Service médical rendu

SNIRAM : Système national d'information inter-régimes de l'Assurance maladie

UE : Union européenne

VHC : Hépatite C

## INTRODUCTION

Commercialisée par le laboratoire Sanofi-Aventis au début des années 2000, l'insuline glargine Lantus® a participé, avec les autres analogues, à révolutionner la prise en charge du diabète. Sa cinétique plus physiologique et sa commodité d'emploi ont contribué à redéfinir les standards de traitement et à l'imposer progressivement comme l'insuline basale de référence. Elle est aujourd'hui l'insuline basale la plus prescrite et l'insuline la plus vendue au monde. Avec plus de 6,5 milliards d'euros de chiffre d'affaire dans le monde en 2015<sup>1</sup>, Lantus® représente également un poste de dépenses très élevé pour les systèmes de santé.

Mais après l'hormone de croissance, l'EPO, les G-CSF puis l'inflximab, c'est au tour de l'insuline glargine d'être copiée. Le brevet de Lantus® a expiré fin 2015, et l'arrivée du concurrent Abasaglar® promet des économies substantielles. Et dans le contexte actuel de contraction des ressources financières et avec l'arrivée d'innovations majeures particulièrement onéreuses, les enjeux économiques n'ont jamais été aussi importants. Mais le médicament biosimilaire n'est pas une copie ordinaire. Les médicaments biologiques sont complexes par nature, et le concept de médicament générique, copie de médicaments chimiques, ne s'applique pas ici. Plus encore que pour les génériques, des freins à l'utilisation des biosimilaires existent. Ces derniers devront être levés pour générer des économies significatives, notamment en milieu hospitalier, car l'hôpital est aujourd'hui encore une structure clef dans la prise en charge des patients diabétiques.

Préambule nécessaire, la première partie décrit la place de l'insuline glargine dans la stratégie thérapeutique actuelle. Y sont rappelés les éléments historiques, scientifiques et cliniques qui ont conduit à son succès incontestable. Après être revenu sur les concepts de médicaments biologiques et biosimilaires en deuxième partie, la troisième partie s'intéresse aux enjeux essentiellement économiques liés à l'arrivée du concurrent Abasaglar® et au rôle prépondérant de l'hôpital comme levier d'économie. Enfin, la quatrième partie tentera d'analyser les différentes entraves qui peuvent exister en milieu hospitalier et qui pourront faire obstacle à la pénétration du biosimilaire de la glargine.

---

<sup>1</sup> Source : communiqué de presse Sanofi du 9 février 2016



# **PARTIE 1 : L'INSULINE GLARGINE, UN TRAITEMENT DE REFERENCE DU DIABETE**

## **1. Les analogues de l'insuline : une révolution dans la prise en charge du diabète**

### **1.1. Des extraits pancréatiques aux analogues de l'insuline : histoire et évolutions de l'insulinothérapie**

En 1921, dans le laboratoire de physiologie de John Mac Leod à Toronto, Frederick G. Banting et Charles H. Best confirment l'existence d'un composé antidiabétique contenu dans un extrait pancréatique de chien [1]. Ils confirment ainsi l'hypothèse postulée 10 ans plus tôt selon laquelle les îlots de Langerhans sécrètent une hormone hypoglycémiante : l'insuline (du latin *insula*, « île ») [2]. La même année, le premier patient diabétique est traité par une préparation obtenue par extraction alcoolique du pancréas de bœuf. Ces travaux valent à Banting et Mac Leod le prix Nobel de médecine en 1923.

A partir de 1923, le laboratoire Eli Lilly aux Etats-Unis développe à l'échelle industrielle la production d'insuline à partir d'extrait pancréatique de bœuf et de porc. Il sera rapidement suivi de Connaught au Canada et Nordisk Insulin Laboratorium au Danemark. Dès lors, la mise au point des préparations insuliniques va faire l'objet d'une évolution incessante en termes de production, purification, formulation et méthodes d'administration [3].

#### *1.1.1. Les premiers progrès*

L'insuline est cristallisée pour la première fois en 1925 par le biochimiste et pharmacologiste John Abel à Baltimore. Quelques années plus tard, David Aylmer Scott des laboratoires Connaught montre que la cristallisation de l'insuline est plus facilement obtenue en présence de zinc [4].

L'insuline sécrétée par la cellule  $\beta$  circule sous la forme d'une molécule isolée appelée monomère, qui est la forme active de la molécule. A concentration plus élevée, deux monomères d'insuline se condensent spontanément en dimères, puis trois dimères en hexamères de six molécules autour de 2 atomes de zinc. Les hexamères d'insuline moins solubles, cristallisent et s'organisent alors en cristaux rhomboédriques. Cette forme est la

forme de stockage dans les granules des cellules  $\beta$ , ainsi que dans les formulations classiques d'insuline.

Il faut attendre 1955 et les travaux du biochimiste anglais Frederick Sanger pour que l'insuline soit complètement séquencée. De masse moléculaire de 5 808 Da, l'insuline est constituée de 51 acides aminés répartis en deux chaînes A (21 AA) et B (30 AA) reliées par deux ponts disulfures, un autre pont disulfure intrachaîne relie 2 AA de la chaîne A [5].

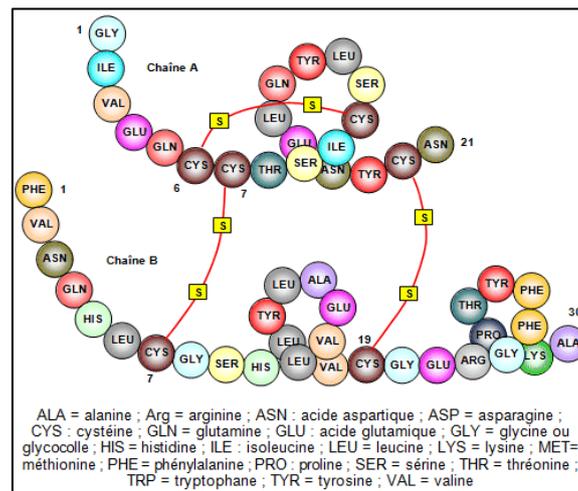
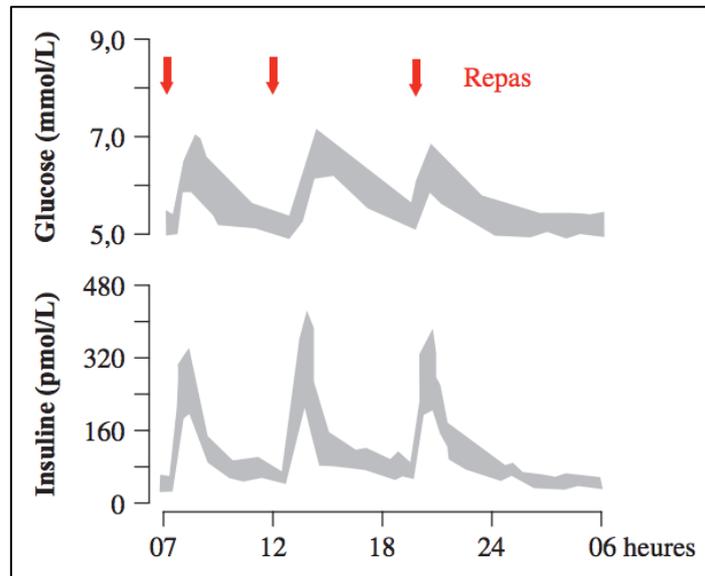


Figure 1. Structure primaire de l'insuline humaine

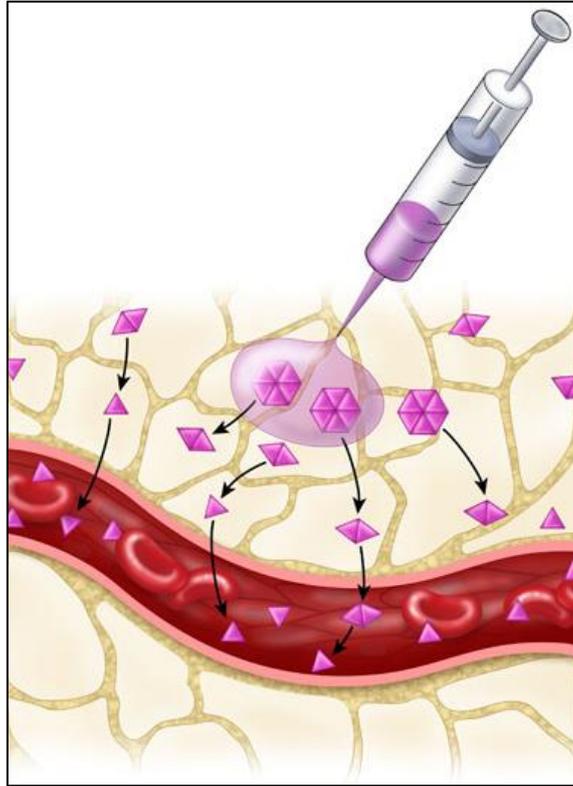
A l'époque, les insulines utilisées sont encore toutes d'origine animale. La séquence des acides aminés de l'insuline varie d'une espèce animale à une autre : elle diffère de 3 AA chez le bœuf et de seulement 1 AA chez le porc, mais elle garde son action hypoglycémisante quelle que soit l'espèce car ces différences portent sur des régions de la chaîne A ou sur la thréonine en position B30 et ne modifient pas la liaison de l'insuline à son récepteur.

Afin d'éviter les injections répétées, on a tout d'abord recherché à prolonger la durée d'action relativement courte de l'insuline, qui peut nécessiter 4 à 6 administrations par jour. Hans Christian Hagedorn, médecin et cofondateur de Nordisk Insulin Laboratorium, y parvient pour la première fois en 1934 en combinant l'insuline avec la protamine, une protéine riche en arginine issue du sperme de poisson : c'est l'insuline isophane ou NPH (Neutral Protamine Hagedorn), encore largement utilisée de nos jours. En 1937, David Aylmer Scott prolonge encore la durée d'action en ajoutant du zinc : c'est l'insuline protamine zinc [6] (IPZ) qui n'est plus commercialisée en France de nos jours. Une à deux injections quotidiennes deviennent alors suffisantes.

Les injections unquotidiennes d'insuline d'action lente n'étant pas appropriées à l'adaptation rapide du métabolisme aux variations extérieures (repas, efforts musculaires...) et reproduisant mal l'insulinosécrétion naturelle, les premiers schémas thérapeutiques ont évolué de façon à dissocier la composante basale et prandiale de la sécrétion d'insuline par association d'une insuline lente et une insuline rapide.



L'insuline classique d'action « rapide » disponible alors, ne présente pas un profil pharmacocinétique optimal pour mimer la composante prandiale, en raison notamment d'un temps de latence avant effet. Quand elle est administrée en sous cutanée, l'insuline localement concentrée est présente sous sa forme hexamérique principalement. Elle forme alors un dépôt à partir duquel l'hexamère va se dissocier lentement en dimères d'insuline puis en monomères. Les hexamères (et les dimères) d'insuline pénétrant moins bien dans la paroi capillaire que le monomère biologiquement actif, l'absorption d'insuline à partir du dépôt est en partie retardée. D'où la nécessité d'administrer ces insulines 30 minutes avant les repas.



*Figure 3. Absorption sous-cutanée de l'insuline [8]*

*Pour atteindre la circulation générale, les hexamères doivent se dissocier en dimères puis en monomères, seuls capables de diffuser à travers la paroi des capillaires.*

Enfin, l'insuline classique est de plus soumise à une importante variabilité inter et intra-individuelle rendant sa pharmacocinétique très peu reproductible. De nombreux paramètres mécaniques et physico-chimiques tels que : massage au site d'injection, volume d'injection, activité physique, aspect de la solution injectée (trouble, limpide...), peuvent modifier l'absorption et donc sa pharmacocinétique [9].

### *1.1.2. Les apports de la biochimie et de la biologie moléculaire*

La structure tridimensionnelle de l'insuline est déterminée par la chimiste britannique Dorothy Crowfoot Hodgkin en 1969. Elle est composée de deux hélices  $\alpha$  antiparallèles sur la chaîne A et une seule hélice  $\alpha$  suivie d'un feuillet  $\beta$  sur la chaîne B. Ce sont elles qui structurent l'insuline dans l'espace en lui donnant sa forme tridimensionnelle [10].

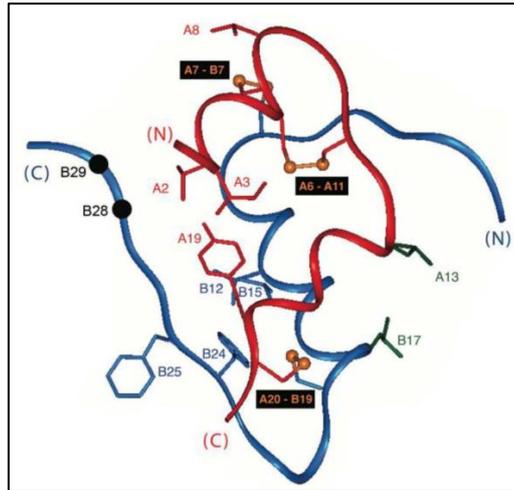


Figure 4. La structure tridimensionnelle de la molécule d'insuline [11]

Elle révélera plus tard trois régions d'importance particulière :

- La partie C terminale de la chaîne B (B28 et B29) est impliquée dans le phénomène d'auto-association. Des modifications de cette région seront mises à profit dans le développement des analogues de l'insuline;
- La partie C terminale de la chaîne B et les parties N terminales des chaînes A et B régulent le point isoélectrique des insulines. Cette propriété sera mise à profit pour développer l'insuline glargine ;
- Les positions B10, B24 et B25 sont impliquées dans l'augmentation (B10) ou la diminution (B24 et B25) de la liaison au récepteur à l'insuline, mais également au récepteur à l'IGF-1, responsable de l'activité mitogène de l'insuline in vitro. Certains analogues de l'insuline, dont les insulines glargine, ont été suspectés d'avoir un effet mitogène plus important que l'insuline humaine.

Le dosage radio-immunologique de l'insuline circulante en 1960 par Solomon Bergson et Rosalyn Yalow va permettre de calculer les quantités d'insuline sécrétée et de décrire avec précision la cinétique de la concentration d'insuline et du peptide-C dans toutes les situations physiologiques : repas, jeûne, exercice physique... Ces travaux ont permis l'évaluation précise sur le plan quantitatif et cinétique des besoins en insuline, de la réponse aux apports alimentaires et de la sécrétion basale [12].

### 1.1.3. L'ère de la génétique et l'avènement des analogues

En 1978, Herbert Boyer, scientifique et cofondateur de Genentech, clone pour la première fois le gène codant pour l'insuline humaine et réalise avec succès la même année, la synthèse

d'insuline humaine par E. coli. La production industrielle d'insuline humaine recombinante devient alors possible et en 1982, Humulin® (Eli Lilly) est commercialisée [13]. Toutes les insulines commercialisées de nos jours en France sont obtenues par génie génétique, procédé qui permet de disposer de quantités illimitées d'insuline et de ne plus dépendre d'une source animale.

Dans les années 90, deux larges études de suivi à long terme, l'étude DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) [14] pour le diabète de type 1 et UKPDS (UK Prospective Diabetes Study) [15] pour le diabète de type 2 ont confirmé le rôle fondamental d'un bon équilibre glycémique pour prévenir l'apparition et/ou l'évolution des complications micro- et macro-angiopathiques du diabète. L'apport essentiel de l'autosurveillance sanguine, la place grandissante du schéma d'insulinothérapie de type « basal – bolus » et la problématique des hypoglycémies ont mis en évidence les limites pharmacocinétiques des insulines classiques. Ceci a mené à partir du milieu des années 90 au développement d'insulines aux séquences d'acides aminés modifiées pour en moduler les propriétés pharmacocinétiques. Leur conception repose sur les principes suivants [16, 17] :

- Les AA impliqués dans la liaison au récepteurs sont préservés de façon à maintenir la structure tridimensionnelle de la molécule et son activité biologique.
- Les AA impliqués dans le phénomène d'auto-association sont modifiés :
  - o De façon à maintenir l'insuline sous forme monomérique en inhibant sa dimérisation par répulsion et donc accélérer sa résorption et son activité biologique ; ce sont les analogues rapides
  - o Ou au contraire, stabiliser l'hexamère d'insuline pour retarder sa solubilisation et donc prolonger sa résorption et son activité biologique ; ce sont les analogues lents.

En 1996, le premier analogue de l'insuline est commercialisé par le laboratoire Eli Lilly : c'est l'analogue d'action rapide lispro Humalog®.

## 1.2. Structure et caractéristiques des analogues de l'insuline

### 1.2.1. Les analogues rapides, dits « ultra-rapides »

Ils sont obtenus par modification de la structure primaire de l'insuline humaine afin de réduire leur tendance à l'auto-association en dimère et en hexamère et accélérer ainsi leur absorption. Ces analogues se présentant sous forme monomérique principalement, ce qui explique leur

profil d'action rapide et bref. Ces changements, principalement localisés à l'extrémité C-terminale de la chaîne B, ont peu d'effets sur l'ensemble de la conformation de la molécule et préservent donc l'activité biologique de l'insuline.

Trois analogues rapides sont actuellement commercialisés en France:

- L'insuline lispro, Humalog<sup>®</sup> rapide (Eli Lilly) obtenue par inversion de la lysine en B29 par la proline en B28 entraînant un changement conformationnel le l'extrémité C-terminale. Cette nouvelle configuration provoque un empêchement stérique avec les molécules adjacentes inhibant leur polymérisation en hexamère [18].
- L'insuline asparte, NovoRapid<sup>®</sup> (Novo Nordisk) obtenue par substitution de la proline B28 par de l'aspartate, chargé négativement. Les molécules se dissocient par répulsion de charge [19].
- L'insuline glulisine, Apidra<sup>®</sup> (Sanofi) obtenue par substitution de la lysine B29 par l'acide glutamique et l'asparagine B3 par de la lysine. Ici encore, ces modifications limitent la polymérisation en dimère et en hexamères [20].

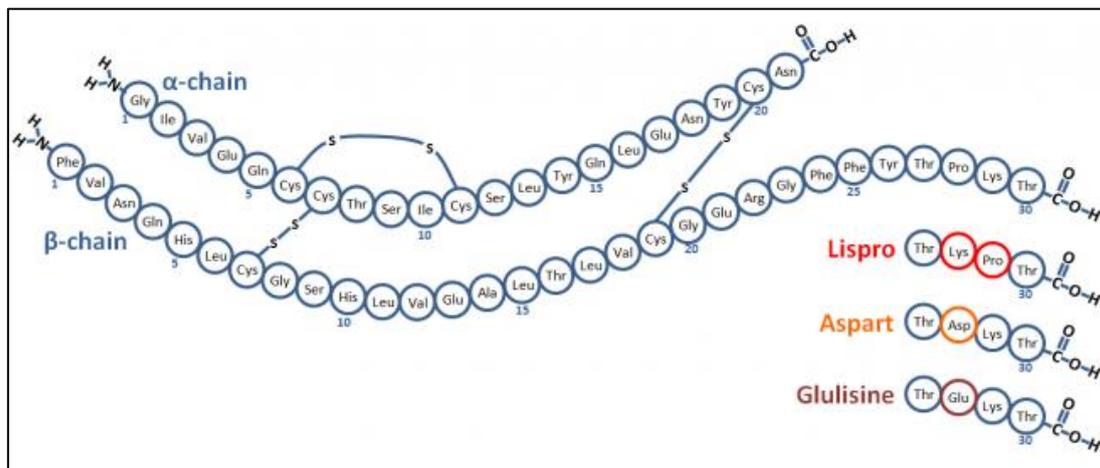


Figure 5. Structure primaire des trois analogues rapides

Par rapport à l'insuline ordinaire, l'absorption SC des analogues rapides est plus rapide avec une concentration maximale ( $C_{max}$ ) atteinte deux fois plus rapidement ( $t_{max}$ ) et une  $C_{max}$  deux fois plus élevée. Les résultats obtenus avec les trois analogues étaient comparables [21, 22, 23].

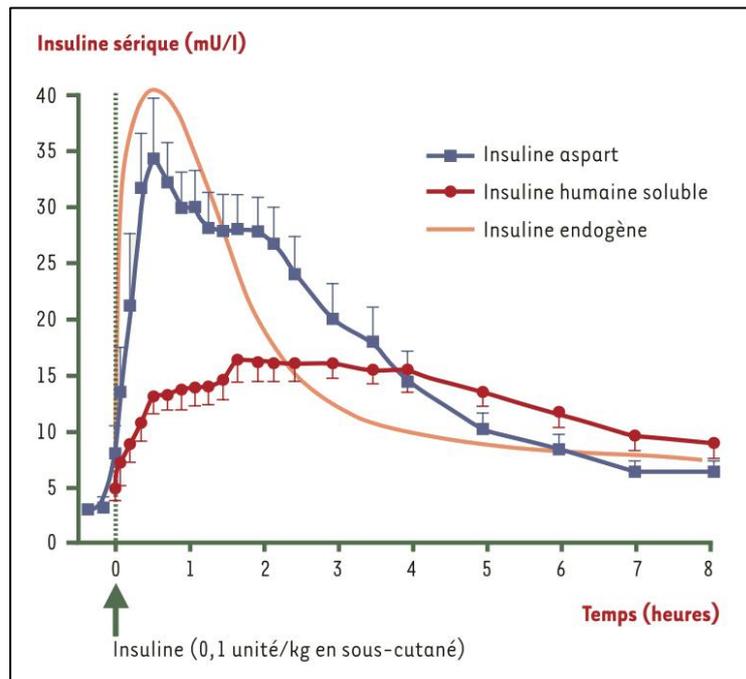


Figure 6. Profil pharmacocinétique de l'insuline aspart

	Lispro	Aspart	Glulisine	Insuline ordinaire
<b>Début d'action</b>	5 à 15 min	5 à 15 min	5 à 15 min	30 à 60 min
<b>Durée</b>	4 à 6 h	4 à 6 h	4 à 6 h	8 à 10 h
<b>Pic</b>	30 à 90 min			

Tableau 1. Caractéristiques pharmacocinétiques des analogues rapides de l'insuline

Contrairement à l'insuline ordinaire qui doit, compte tenu de la période de latence, être administrée 30 minutes avant le repas, les analogues peuvent être injectés juste avant le début du repas [24].

Les analogues rapides de l'insuline ont également une variabilité inter et intra-individuelle plus faible que l'insuline ordinaire, et le délai d'action n'est pas influencé par le site d'injection [25]. Cette meilleure prédictibilité de leur durée d'action permet de mieux définir la dose nécessaire au contrôle glycémique tout en limitant les hypoglycémies.

La puissance hypoglycémisante totale des analogues, évaluée par l'absorption totale (AUC) et la réponse métabolique mesurée par clamp glycémique est comparable à celle de l'insuline ordinaire. Les analogues et l'insuline ordinaire sont donc équipotentes [26].

Les essais cliniques comparant l'efficacité des analogues versus insuline ordinaire sont des essais ouverts en raison du délai d'environ 30 minutes entre l'administration de l'insuline ordinaire et le repas. Ces essais ont montré un meilleur contrôle des glycémies postprandiales sans retentissement sur l'HbA1c [18]. On retrouve parfois une diminution de la fréquence des hypoglycémies, essentiellement nocturnes [27].

### *1.2.2. Les analogues lents*

Le rôle de la sécrétion basale d'insuline est de réguler la sécrétion hépatique de glucose. L'insuline basale idéale doit avoir un profil d'action plat, une absorption sous-cutanée reproductible avec le minimum d'administrations quotidiennes possibles.

Les premières insulines lentes de type NPH ont une absorption SC variable, possèdent un pic d'action à l'origine d'hypoglycémies à jeun ou nocturne et leur durée d'action nécessite le plus souvent 2 injections quotidiennes. L'arrivée des premiers analogues lents de l'insuline va résoudre en partie les insuffisances des insulines jusqu'alors disponibles.

#### *1.2.2.1. L'insuline glargine*

L'insuline glargine ou 21A-Gly-30Ba-L-Arg-30Bb-L-Arg-insuline humaine, est commercialisée en France à la concentration de 100UI/ml depuis 2004 pour Lantus® (Sanofi) et depuis 2016 pour son biosimilaire Abasaglar® (Eli Lilly). Depuis 2016, elle est également commercialisée à la concentration de 300UI/ml pour la spécialité Toujeo® (Sanofi) dont nous présenterons les caractéristiques dans un chapitre spécifique.

L'insuline glargine est obtenue par l'addition de deux arginine en B30 qui provoque un déplacement du point isoélectrique d'un pH de 5,4 à un pH de 6,7, rendant l'insuline glargine insoluble à pH physiologique, pour lequel elle précipite [28].

La substitution de l'asparagine en B21 par la glycine stabilise l'insuline en pH acide [29]. L'insuline glargine est injectée en solution acide pH 4,0 et précipite sous la peau pour former des dépôts à partir desquels l'insuline est lentement libérée [27]. La cinétique de la forme trois

fois concentrée est un peu plus longue car le dépôt sous cutané, plus compact, ralenti encore la libération de l'insuline.

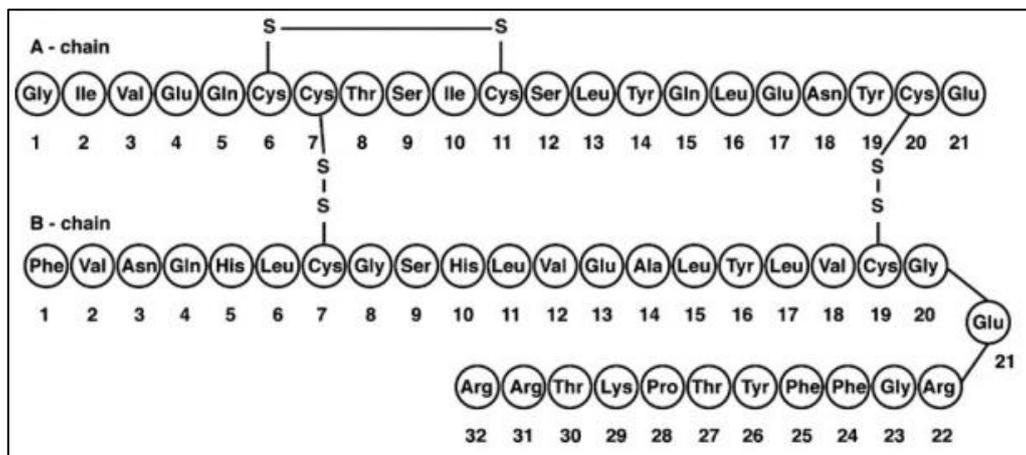


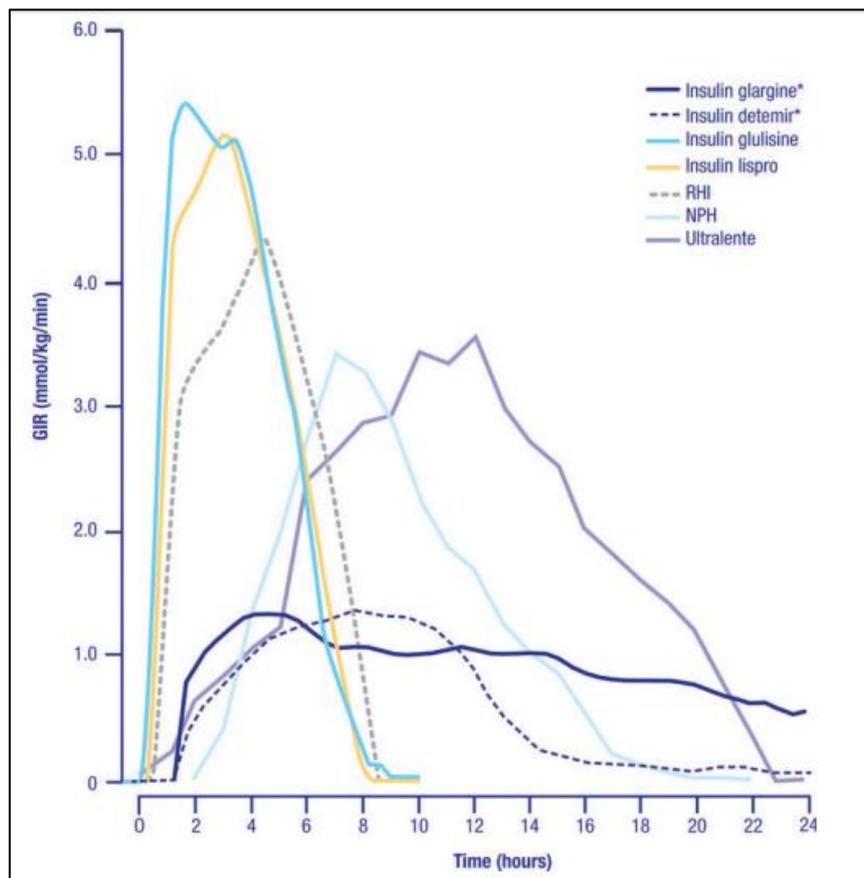
Figure 7. Structure primaire de l'insuline glargine [30]

Contrairement à l'insuline NPH, l'insuline glargine n'a pas de pic d'action observé 3 à 6 heures après injection. Après injection SC d'insuline glargine 100UI/ml, les concentrations plasmatiques sont 3 à 4 fois inférieures à celles mesurées au pic d'action d'une même dose de NPH. Et le site d'injection ne semble pas influencer sur les paramètres pharmacocinétiques. Sa durée d'action, qui couvre le nyctémère, autorise une seule administration par jour.

L'affinité de l'insuline glargine pour le récepteur de l'insuline est environ 2 fois plus faible que celle de l'insuline ordinaire. Par contre, l'affinité pour le récepteur de l'IGF-1 est in vitro jusqu'à 12 fois supérieure à celle de l'insuline, laissant suspecter que l'insuline glargine aurait un effet mitogène plus important que l'insuline humaine. En 2009, à la suite de la publication des résultats de plusieurs études épidémiologiques dont certaines suggéraient un lien possible entre la prise d'analogues de l'insuline (notamment l'insuline glargine) et le risque de cancer, l'EMA avait mis en place un PGR européen visant à évaluer ce risque spécifique. Ce PGR comprenait entre autres 3 études épidémiologiques. A la publication des résultats 4 ans plus tard, aucun lien causal entre la survenue de cancer et un traitement par insuline glargine n'a pu être mis en évidence [31].

Dans plusieurs essais cliniques conduits versus insuline NPH associée à une insuline prandiale type analogue ou ordinaire, on observe une moindre variabilité des glycémies et une réduction du nombre d'hypoglycémies, en particulier nocturnes. Les essais cliniques initiaux, conduits en ouvert en raison de l'aspect de l'insuline (claire pour la glargine versus trouble pour la NPH)

n'ont pas montré de différence en faveur de l'insuline glargine en termes de contrôle glycémique [17].



RHI : Regular Human Insulin / Ultralente : Insuline Protamine Zinc

Figure 8. Comparaison des profils pharmacocinétiques des différentes insulines

	<b>Glargine 100UI/ml</b>	<b>Glargine 300 UI/ml</b>	<b>Détémir</b>	<b>Dégludec</b>	<b>Insuline NPH</b>
<b>Début d'action</b>	2 à 4 h	2 à 4 h	1 à 2 h	30 à 90 min	2 à 4 h
<b>Durée</b>	20 à 24 h	Plus de 24 h	6 à 23 h	Plus de 24 h	12 à 18 h
<b>Pic</b>	-	-	-	-	4 à 10 h

Tableau 2. Caractéristiques pharmacocinétiques des analogues lents de l'insuline

### 1.2.2.2. Les insulines acylées détémir et dégludec

Les insulines détémir Lévémir® et l'insuline dégludec Tresiba®, plus récente, sont deux analogues solubles d'action prolongée développées par le laboratoire NovoNordisk. Seule la détémir est commercialisée aujourd'hui en France. La dégludec n'est toujours pas disponible seule malgré une AMM européenne, et ce en raison d'un désaccord avec le CEPS sur le prix. La dégludec est toutefois commercialisée sous le nom Xultophy®, en association à dose fixe à l'analogue du GLP1 liraglutide.

Elles sont obtenues par élimination de la thréonine B30 et par acylation de la lysine B29 par un acide gras à 14 atomes de carbone pour l'insuline détémir et à 16 atomes de carbone pour l'insuline dégludec [32]. Ces modifications permettent de prolonger le temps d'absorption à partir du dépôt sous-cutané : les chaînes d'acide gras stabilisent les hexamères, leur conférant même la faculté de former des multi hexamères, et interfèrent avec la fixation réversible des molécules à l'albumine interstitielle, c'est à dire au niveau du tissu sous-cutané. Elles sont solubles à pH neutre ce qui leur permet de rester sous forme liquide et d'avoir une absorption plus reproductible. Une fois dans la circulation sanguine, les monomères se fixent de façon réversible à l'albumine plasmatique (plus de 98%) prolongeant encore l'action de l'insuline.

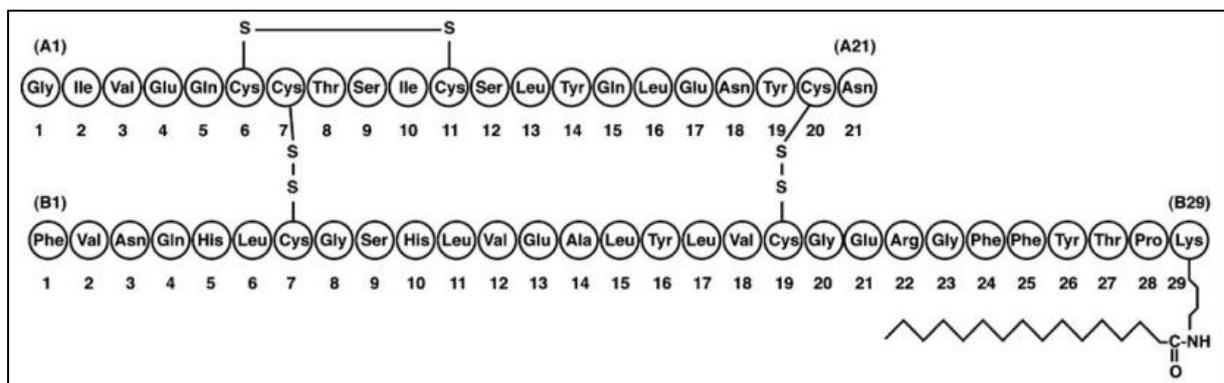


Figure 9. Structure primaire de l'insuline détémir

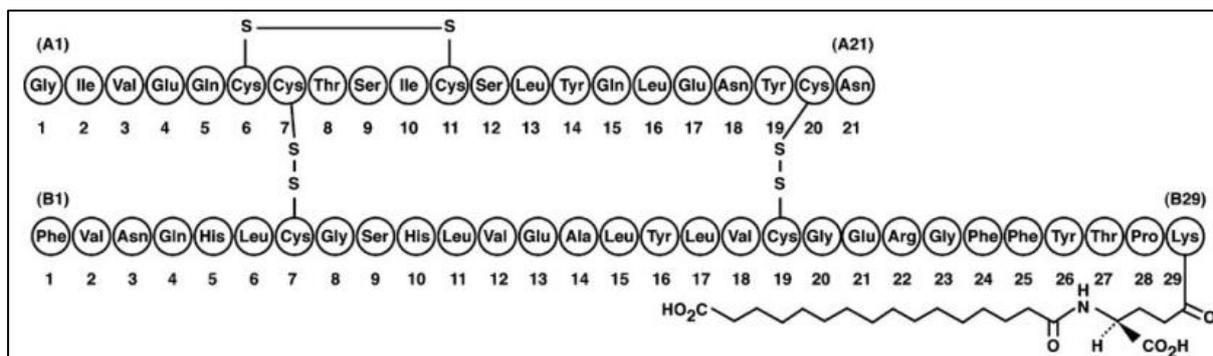


Figure 10. Structure primaire de l'insuline dégludec

Comme la glargine, l'insuline détémir et la dégludec ont un profil pharmacocinétique plus « plat » que la NPH avec une absence de pic d'action. Les données de pharmacocinétiques indiquent que chez la plupart des patients, l'insuline détémir doit être administrée en deux injections quotidiennes alors qu'une seule est nécessaire pour l'insuline dégludec.

La liaison de ces deux insulines à l'albumine n'affecte pas et n'est pas affectée par d'autres médicaments [33].

Les essais cliniques, conduits en ouvert à l'instar de l'insuline glargine, n'ont pas montré de différence significative en faveur de la détémir ou de la dégludec en termes de contrôle glycémique (en pourcentage d'HbA1c). La plupart des essais rapportent néanmoins une moindre variabilité de la glycémie, une diminution des hypoglycémies nocturnes et une prise de poids plus faible [34].

## 2. Place de l'insuline glargine dans la stratégie thérapeutique du diabète

### 2.1. Recommandations et évaluation

#### 2.1.1. Dans le diabète de type 1

Le traitement du diabète de type 1 repose sur l'insulinothérapie palliative à vie [35]. Le contrôle glycémique est plus facile à obtenir dans le DT1 avec un schéma « basal-bolus » plutôt qu'avec des insulines prémélangées. Ceci est dû à la nature du déficit en insuline et à l'absence de résistance significative à l'insuline dans le DT1.

Plusieurs schémas d'insulinothérapie sont possibles dont le choix dépend des objectifs glycémiques de chaque patient, de ses préférences et de son mode de vie :

- Traitement à 2 injections par jour : d'un mélange d'insuline d'action rapide (ou analogue d'action rapide) et d'insuline d'action intermédiaire (2 fois par jour).
- Traitement à 3, 4 ou 5 injections par jour : injections d'un mélange d'insuline d'action rapide (ou analogue d'action rapide) et d'insuline d'action intermédiaire (2 fois par jour), et d'une insuline d'action rapide (ou analogue d'action rapide) (1 fois par jour).
- Traitement « basal-bolus » à 3, 4 ou 5 injections par jour : une « insuline basale » d'action intermédiaire (2 fois par jour) ou un analogue à longue durée d'action (1 à 2 fois par jour) est associée à une « insuline prandiale » d'action rapide (ou analogue d'action rapide) injectée en bolus avant chacun des principaux repas (3 fois par jour).
- Traitement par pompe portable SC (perfusion continue avec débit de base fixe ou variable selon les horaires de la journée ou de la nuit et bolus au moment des repas). L'administration par pompe nécessite l'utilisation d'insuline d'action rapide (ou analogue d'action rapide).

Avec l'avènement des analogues rapides puis lents de l'insuline, dont l'insuline glargine, le schéma « basal-bolus » s'est progressivement imposé comme le schéma d'administration de référence chez le patient adulte.

Chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant à partir de 6 ans, l'insuline glargine est un traitement de première intention au même titre que l'insuline détémir et l'insuline NPH. En tant qu'analogue à longue durée d'action, elle peut être utilisée comme insuline basale dans un schéma basal-bolus, en association avec une insuline d'action rapide ou un analogue d'action rapide [31]. L'évaluation clinique de l'insuline glargine chez l'adolescent et l'adulte DT1 repose sur les données de plusieurs études comparatives versus insuline NPH et versus insuline détémir. Globalement, aucune différence en faveur de l'insuline glargine n'a été démontré en termes de contrôle glycémique (variation de l'HbA1c) et de risque d'hypoglycémies, même si plusieurs études suggèrent une réduction du risque d'hypoglycémie nocturne [36, 37, 38, 39].

Chez l'enfant de 2 à 5 ans, l'insuline glargine est un traitement de deuxième intention. Chez la majorité des enfants, le contrôle glycémique est obtenu par un schéma basal-bolus incluant, en première intention, une insuline NPH comme insuline basale. Chez un faible nombre d'enfants, non contrôlés par l'insuline NPH et/ou ayant des hypoglycémies nocturnes préoccupantes, les analogues lents de l'insuline, dont l'insuline glargine peuvent représenter des alternatives

thérapeutiques à l'insuline NPH, en association avec une insuline d'action rapide ou un analogue d'action rapide. Ainsi, la HAS estime que l'intérêt thérapeutique de l'insuline glargine dans la population pédiatrique est mal établi au vu des données cliniques limitées reposant sur les résultats d'une seule étude de tolérance versus insuline NPH et de l'absence de données comparatives versus insuline détémir. Dans cette étude de tolérance « PRESCHOOL », conduite chez 165 enfants âgés de 2 et 5 ans, la non infériorité de l'insuline glargine par rapport à l'insuline NPH n'a pas été démontrée sur le critère principal « taux d'hypoglycémies composite ».

### *2.1.2. Dans le diabète de type 2*

Même si la majorité des patients diabétiques de type 2 maintient une insulinosécrétion résiduelle non négligeable, la plupart d'entre eux auront besoin à terme d'une insulinothérapie en raison du déclin progressif du fonctionnement des cellules bêta [40]. Celle-ci sera instaurée en association à d'autres antidiabétiques.

En association aux règles hygiéno-diététiques (perte de poids, alimentation saine et activité physique), la stratégie d'introduction des antidiabétiques est la suivante [41] (Annexe 1):

1. Monothérapie par metformine
2. Puis, si l'écart à l'objectif est inférieur à 1%, bithérapie associant la metformine et un sulfamide hypoglycémiant
3. Puis, si l'écart à l'objectif est inférieur à 1%, trithérapie associant la metformine, un sulfamide hypoglycémiant et un inhibiteur des alpha-glucosidases ou un inhibiteur de la DPP-4
4. Puis, si l'objectif glycémique n'est pas atteint, l'insuline est introduite en association à la metformine et à un sulfamide hypoglycémiant. Les analogues du GLP-1 sont une alternative possible à l'insuline si l'IMC est supérieur à 30 ou si la prise de poids sous insuline est une situation préoccupante.

L'insuline peut être initiée d'emblée dans les situations particulières suivantes :

- Au stade de la trithérapie si l'écart à l'objectif est supérieur 1 % d'HbA1c avec la bithérapie.
- Au stade de la bithérapie en cas d'intolérance ou de contre-indication aux sulfamides hypoglycémians ou à la metformine, en association à l'un ou l'autre si l'écart à

l'objectif est supérieur à 1 % d'HbA1c sous monothérapie, et en cas d'échec de la bithérapie orale.

- Au stade de la monothérapie, l'insuline n'est pas recommandée en dehors de situations particulières telles que la grossesse et si l'objectif glycémique n'est pas atteint malgré une monothérapie par répaglinide, inhibiteur des alphaglucosidases ou inhibiteur de la DPP-4 et si la metformine et le sulfamide hypoglycémiant sont non tolérés ou contre-indiqués.

Lors de la mise en place de l'insulinothérapie, et sauf en cas d'hyperglycémie très marquée et/ou symptomatique, une insuline basale seule est prescrite en première intention [42]. Elle permet de contrôler la glycémie en supprimant la production hépatique du glucose entre les repas et durant le sommeil. Plusieurs formulations d'insuline peuvent être utilisées : les insulines d'action intermédiaire NPH ou les analogues d'action longue (insuline glargine, détémir ou dégludec).

Dans ses recommandations de 2013, la HAS recommande de débiter de préférence par une insuline d'action intermédiaire NPH au coucher. Les analogues à longue durée d'action pouvant être prescrits en deuxième intention, en cas de risque d'hypoglycémie nocturne préoccupant.

Chez certains patients, la diminution progressive de leur capacité à sécréter de l'insuline va nécessiter l'ajout une insulinothérapie prandiale avec des insulines de courte durée d'action : l'insulinothérapie est alors intensifiée selon une stratégie séquentielle. Plusieurs schémas sont possibles :

- Le schéma basal-bolus : insuline d'action lente ou analogue à longue durée d'action et insuline ou analogue rapide ou ultrarapide avant un ou plusieurs repas de la journée. Le schéma de référence, plus précis et plus flexible mais qui nécessite une individualisation en fonction des objectifs glycémiques à atteindre, de l'excès pondéral et de la capacité du patient ;
- Le schéma de 1 à 2 injections par jour d'insuline biphasique ou Prémix (mélange d'insuline à action rapide ou ultrarapide et d'insuline à action intermédiaire ou lente), moins souple. Plus efficace sur le contrôle glycémique que l'insuline basale seule, mais au prix d'un risque d'hypoglycémie légèrement supérieur. Ce schéma peut être néanmoins appropriée pour certains patients dont les repas sont à horaires réguliers.

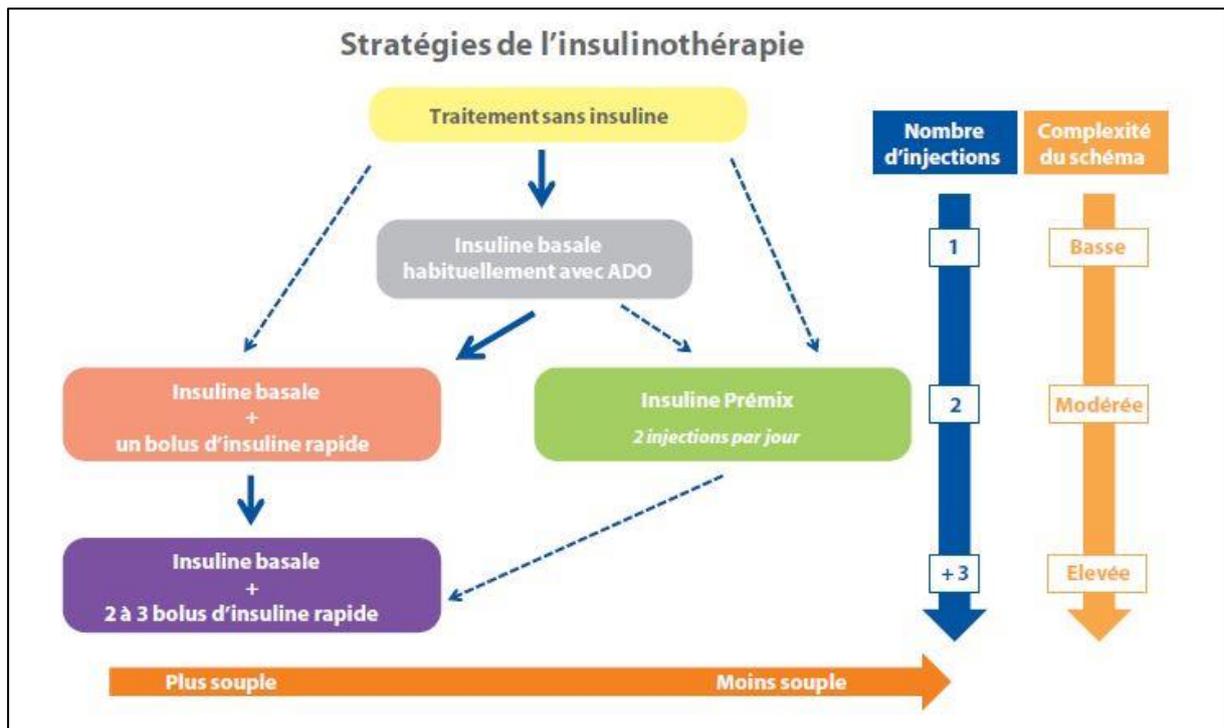


Figure 11. Stratégie séquentielle d'insulinothérapie dans le diabète de type 2 [43]

Un schéma insulinique intensifié peut être instauré d'emblée, notamment en cas de diabète très déséquilibré (glycémies supérieures à 3 g/l répétées et/ou une HbA1c > 10 %), mais ce type de schémas ne doivent pas être systématiquement privilégiés. L'objectif glycémique doit tenir compte avant tout du bénéfice et des risques potentiels de l'intensification en particulier chez les patients âgés et/ou ayant des comorbidités en particulier cardiovasculaires et rénales.

L'évaluation clinique de l'insuline glargine chez l'adulte DT2 a reposé sur plusieurs études comparatives versus insuline NPH, versus insuline détémir et versus insulines mélangées [31]. Globalement, l'efficacité sur le contrôle glycémique de l'insuline glargine n'apparaît pas différente avec celle des autres insulines. Il n'est pas démontré non plus que le risque d'hypoglycémie symptomatique, sévère ou non, soit réduit avec l'insuline glargine par rapport à l'insuline NPH même si plusieurs études suggèrent une réduction du risque d'hypoglycémie nocturne. L'effet de l'insuline glargine et de l'insuline NPH sur la prise de poids a été semblable. La sécurité cardio-vasculaire de l'insuline glargine a néanmoins été démontrée au cours de l'essai ORIGIN conduit chez plus de 12 000 patients DT2 à haut risque cardiovasculaire. Dans cet essai, l'insuline glargine n'a pas modifié le risque relatif de maladie cardiovasculaire ou de mortalité cardiovasculaire par rapport au traitement standard [44].

Enfin, la HAS estime qu'il n'est pas établi que la différence de commodité d'emploi avec l'insuline glargine ait un impact en termes d'efficacité, de tolérance, ou de qualité de vie pour le patient. Pour rappel, dans le diabète de type 1 et dans le cadre d'un schéma d'insulinothérapie de type basal-bolus, l'insuline glargine est prescrite à raison de 1 injection par jour, alors que l'insuline NPH est prescrite à raison de 2 injections par jour et l'insuline détémir à raison de 1 ou de 2 injections par jour.

## 2.2. Utilisation de l'insuline glargine en vie réelle

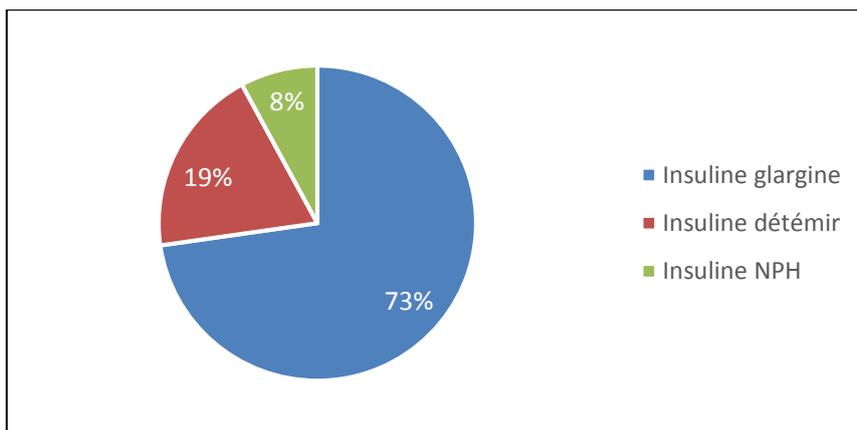
Nous l'avons vu précédemment, l'insuline glargine est un traitement de 1<sup>ière</sup> intention, au même titre que l'insuline NPH et l'insuline détémir, chez l'adulte et l'adolescent DT1 et un traitement de deuxième intention, après l'insuline NPH, chez l'enfant DT1 et le patient DT2.

Certains auteurs estiment que le choix des experts de la HAS pour l'insuline NPH repose avant tout sur des critères économiques, le coût journalier de traitement étant moins élevé que celui des analogues [45].

En pratique, ces recommandations ne sont que rarement suivies. Les praticiens utilisent souvent l'insuline glargine ou la détémir en première intention chez le patient DT2 notamment en raison de leur supériorité par rapport à l'insuline NPH sur le taux d'hypoglycémies (nocturnes et sévères) et sur la variabilité glycémique intra- et inter-individuelle.

De plus, le choix des cliniciens se porte plus volontiers sur l'insuline glargine que sur l'insuline détémir. En effet, si ces analogues sont équivalents en termes de contrôle glycémique et de risque hypoglycémique, l'utilisation de l'insuline détémir nécessite le plus souvent deux injections quotidiennes et avec des doses moyennes plus élevées. Ce faisant, l'insuline détémir est l'analogue de l'insuline d'action prolongée dont le coût de traitement journalier est le plus élevé. En termes profil de tolérance, les cliniciens reconnaissent la sécurité cardiovasculaire de l'insuline glargine, démontrée chez le patient DT2 à haut risque cardiovasculaire, et les effets indésirables au point d'injection moins fréquents [46, 47].

L'étude des remboursements en ville des différentes insulines le confirme : l'insuline glargine est très majoritairement prescrite et représente près des 3/4 des volumes d'insuline basale. L'insuline NPH ne représentant que 8% des volumes remboursés (voir Figure 12).



*Figure 12. Parts de marchés des différentes insulines basales en France en 2015 (en nombre d'UI remboursées, base de données Medic'AM)*



## **PARTIE 2 : DU MEDICAMENT BIOLOGIQUE AU BIOSIMILAIRE**

Apparus en France en 2007 et concernant aujourd'hui de nombreux domaines thérapeutiques, les médicaments biosimilaires sont au cœur de l'actualité. Souvent confondus avec les médicaments génériques, ils sont pourtant loin d'être de simples « copies ». Ce sont des molécules complexes et hétérogènes produites à l'aide des mêmes technologies que les médicaments biologiques de référence, et leur développement est long et coûteux. Après l'hormone de croissance, l'EPO, les G-CSF puis l'infliximab, c'est au tour de l'insuline glargine d'être copiée.

### **1. Médicaments biologiques et biosimilaires**

Le médicament biologique ou biothérapie est défini dans la directive européenne 2001/83 modifiée par la directive 2003/63/CE. Il inclut les vaccins, les médicaments dits de « biotechnologie », les médicaments dérivés du sang et du plasma humain ainsi que toute substance extraite de fluides ou tissus animaux ou humains et les médicaments de thérapie innovante. L'approche des biosimilaires n'ayant aujourd'hui été appliquée qu'à la « copie » de protéines recombinantes et par souci de simplification nous considérerons ici les molécules biologiques comme des protéines recombinantes.

#### **1.1. Le médicament biologique**

##### *1.1.1. Complexité de structure*

Les molécules biologiques, et par simplification les protéines, sont des structures moléculaires complexes de dimensions 100 à 10 000 fois supérieures à celles des molécules chimiques [48, 49]. Il est difficile voire impossible de les obtenir par synthèse chimique ce qui explique le recours à des sources biologiques pour les produire.

Les protéines répondent à des caractéristiques structurales qui conditionnent leur activité biologique, leur demi-vie, et leur capacité à être identifiée par l'organisme comme élément du soi ou du non soi et déclencher ou non une réponse immunitaire.

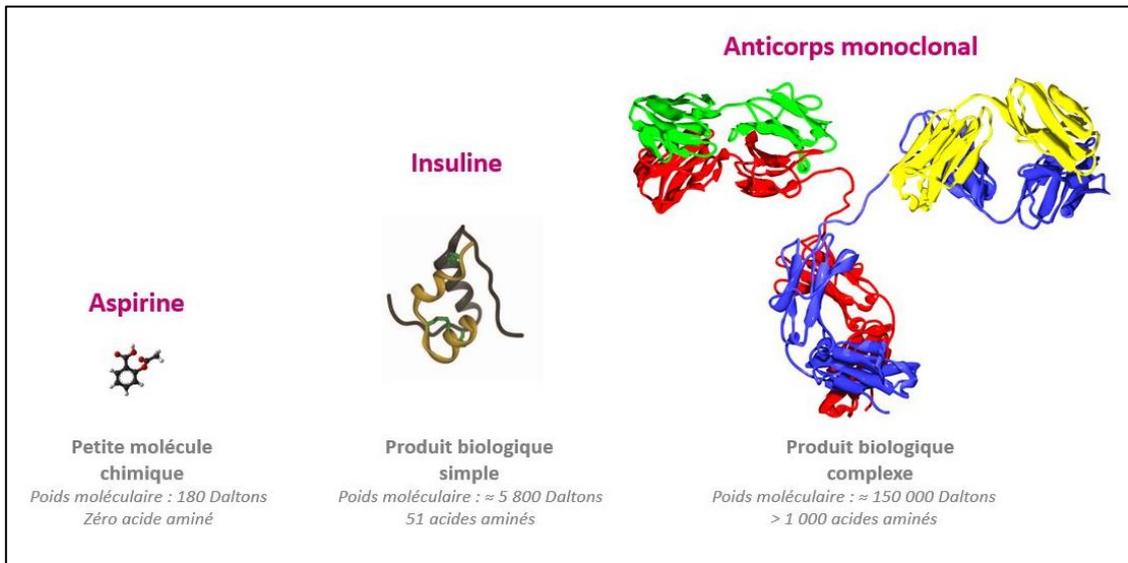


Figure 13. Différence de taille des médicaments biologiques et chimiques.

Bien que complexe, l'insuline est un petit peptide en comparaison des anticorps monoclonaux.

Une protéine se définit par quatre niveaux d'organisation structurale qui vont conditionner la structure tridimensionnelle de la molécule, indispensable à l'activité biologique et donc son activité thérapeutique et à son immunogénicité.

- La structure primaire d'une protéine correspond à la séquence d'acides aminés, c'est-à-dire l'enchainements déterminés et linéaire des acides aminés la constituant. Elle est déterminée par le gène codant pour la protéine d'intérêt. Des variations minimales dans la séquence d'acides aminés peuvent modifier profondément la structure tridimensionnelle de la protéine et donc avoir une influence sur son activité intrinsèque, son efficacité ou sa tolérance.
- La structure secondaire d'une protéine correspond au repliement local de la chaîne d'acides aminés en deux structures principales : l'hélice  $\alpha$  et le feuillet  $\beta$  pouvant se répéter ou alterner tout au long de la séquence d'acides aminés. Elle est le résultat de la rigidité des liaisons amides et de la maximisation des interactions par liaisons hydrogène au sein de la chaîne. Ces structures sont fragiles et interagissent en permanence avec l'environnement physicochimique au cours du procédé de production des molécules qui peut être à l'origine d'altérations ou de dénaturations de la protéine d'intérêt.
- La structure tertiaire correspondant à un niveau supplémentaire de repliement de la chaîne polypeptidique avec passage à une configuration tridimensionnelle. Elle est maintenue par différentes forces de cohésion : des interactions covalentes (ponts disulfures), électrostatiques, interactions de Van der Waals qui

contraignent la protéine à adopter une conformation tridimensionnelle compacte et rigide indispensable à son activité.

- Les structures quaternaires ne concernent pas toutes les protéines. Elles désignent l'association d'au moins deux chaînes polypeptidiques par des liaisons dites « faibles ». Ces associations de chaînes constituent des monomères. L'ensemble est un multimère. Là encore, le repliement correct des protéines dans l'espace est la condition sine qua non de leur activité biologique et donc de leur activité thérapeutique, mais également de leur faible pouvoir immunogène.

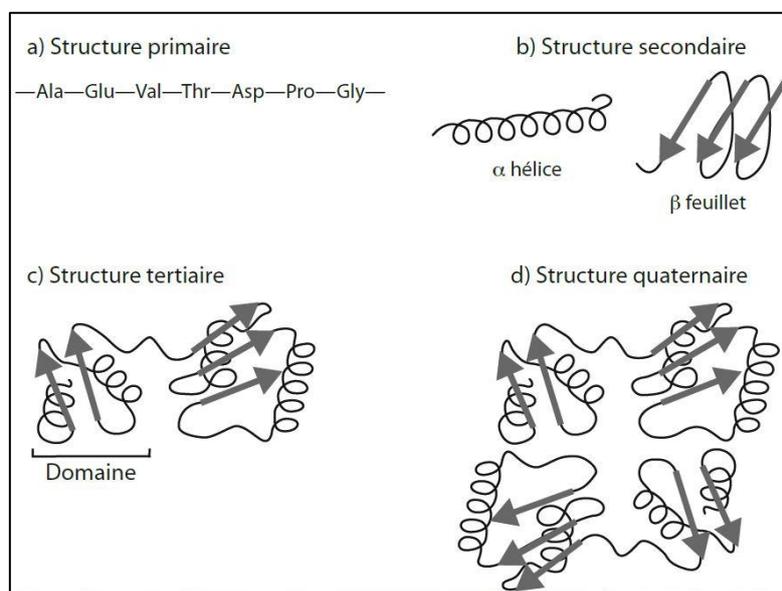


Figure 14. Les quatre niveaux d'organisation d'une protéine [50]

Au-delà de sa conformation spatiale, une protéine possède également des caractéristiques additionnelles conférées à l'issue de la synthèse protéique et indépendamment de l'expression des gènes initiaux codant pour ces protéines : ce sont les modifications post-traductionnelles. Des groupements chimiques tels des sucres (glycosylation), des groupements phosphates (phosphatation) ou sulfates (sulfatation), se greffent sur la structure primaire ou tertiaire de la protéine, et modifient le profil isoélectrique de la molécule.

Les modifications sont spécifiques à chaque espèce cellulaire synthétisant la molécule et sont fonction des enzymes de la lignée cellulaire utilisée pour la production. Il est important de noter que ces modifications post-traductionnelles sont absentes chez les procaryotes (comme les bactéries) et quasi absentes chez les micro-organismes eucaryotes inférieurs (comme les levures). Une protéine médicament comme l'insuline, synthétisée quasi exclusivement par

*Escherichia coli* et *Saccharomyces cerevisiae*, n'est pas glycosylée. Le concept d'isoforme ne s'applique donc pas ici.

### *1.1.2. Complexité de production*

De par leur complexité, les médicaments biologiques ne peuvent être produits qu'à partir d'organismes vivants ou de leurs composants cellulaires. Les procédés utilisés diffèrent largement des procédés de fabrication des molécules chimiques, beaucoup plus simples à mettre en œuvre et très reproductibles. La production de biologiques recourt à des technologies issues du génie génétique, notamment :

- La technologie de l'ADN recombinant consistant à introduire un gène étranger et à le faire exprimer dans un micro-organisme, dans des cellules animales, végétales ou dans un organisme supérieur,
- L'expression contrôlée de gènes qui codent des protéines biologiquement actives dans des procaryotes ou eucaryotes,
- Les méthodes à base d'hybridomes pour la production d'anticorps monoclonaux.

Les insulines commercialisées en France sont toutes produites par génie génétique en utilisant la technique de l'ADN recombinant. On peut distinguer plusieurs étapes dans la production, dont chacune aura un impact sur la qualité du produit fini :

- 1- Le gène codant pour la protéine d'intérêt, le transgène, est inséré dans le génome de la cellule hôte, appelé aussi système d'expression. Le choix du système d'expression est conditionné par la nature de la protéine à produire, notamment la nécessité ou non de modifications post-traductionnelles. Pour la production des insulines, on utilise le plus souvent *Escherichia coli* (Eli Lilly et Sanofi) ou *Saccharomyces cerevisiae* (Novo Nordisk). Comme nous l'avons vu précédemment, les bactéries et les levures ne possèdent pas le système enzymatique nécessaire aux modifications post-traductionnelles. L'insuline médicament produite par génie génétique n'est donc pas glycosylée. Selon la méthode employée, le transgène peut coder pour la chaîne A, la chaîne B ou la pro insuline (voir Figure 15).

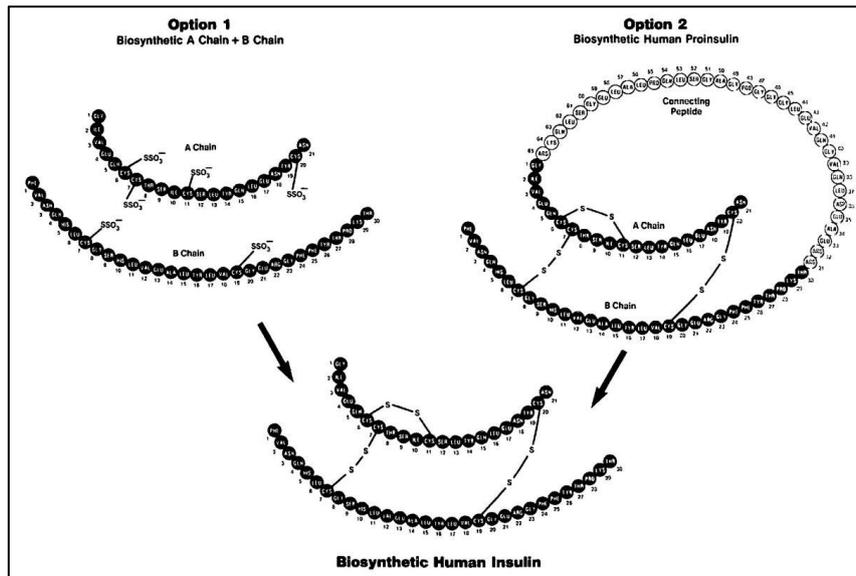


Figure 15. Deux méthodes sont employées pour la production d'insuline [51].

Dans l'approche 1, les chaînes A et B sont produites et purifiées séparément avant d'être mélangées dans des conditions optimales pour permettre leur fusion par la formation des ponts disulfures. Dans l'approche 2, le transgène utilisé code pour la proinsuline (insuline + peptide C). Le peptide C est ensuite excisé par une peptidase pour libérer l'insuline.

- 2- Les systèmes d'expression (ici bactéries ou levures) sont placés dans des fermentateurs aux conditions de culture (oxygénation, pH, nutrition, etc...) étroitement monitorées car ce sont des éléments déterminants au rendement et à la qualité de la production. Les cellules se multipliant sont transférées régulièrement dans des bioréacteurs de volume croissant, jusqu'à des capacités de plusieurs milliers de litres.
- 3- On récolte le milieu de culture dans lequel la protéine d'intérêt se trouve par prélèvements réguliers au sein du bioréacteur.
- 4- La protéine d'intérêt est ensuite extraite du milieu de culture et purifiée dans le but d'éliminer l'ensemble des substances « contaminantes » issues des cellules hôtes ainsi que les agents pathogènes potentiellement transmissibles. L'intégrité moléculaire de la protéine doit être maintenue tout au long du processus. On obtient au final une protéine purifiée sous forme « vrac » dont le niveau de qualité doit être qualifié et vérifié.
- 5- On procède enfin à la mise en forme pharmaceutique par formulation galénique puis au conditionnement. Les excipients choisis doivent assurer la meilleure solubilisation possible de la protéine, le maintien de son intégrité physico-chimique et sa stabilité au cours du temps. L'insuline glargine est formulée dans une solution tampon à pH = 4 pour permettre sa solubilisation, à laquelle on ajoute, entre autres, du chlorure de zinc et des phénols (méta-

crésol) pour stabiliser les hexamères. Elle est ensuite conditionnée en flacons, cartouches et stylos pré-remplis.

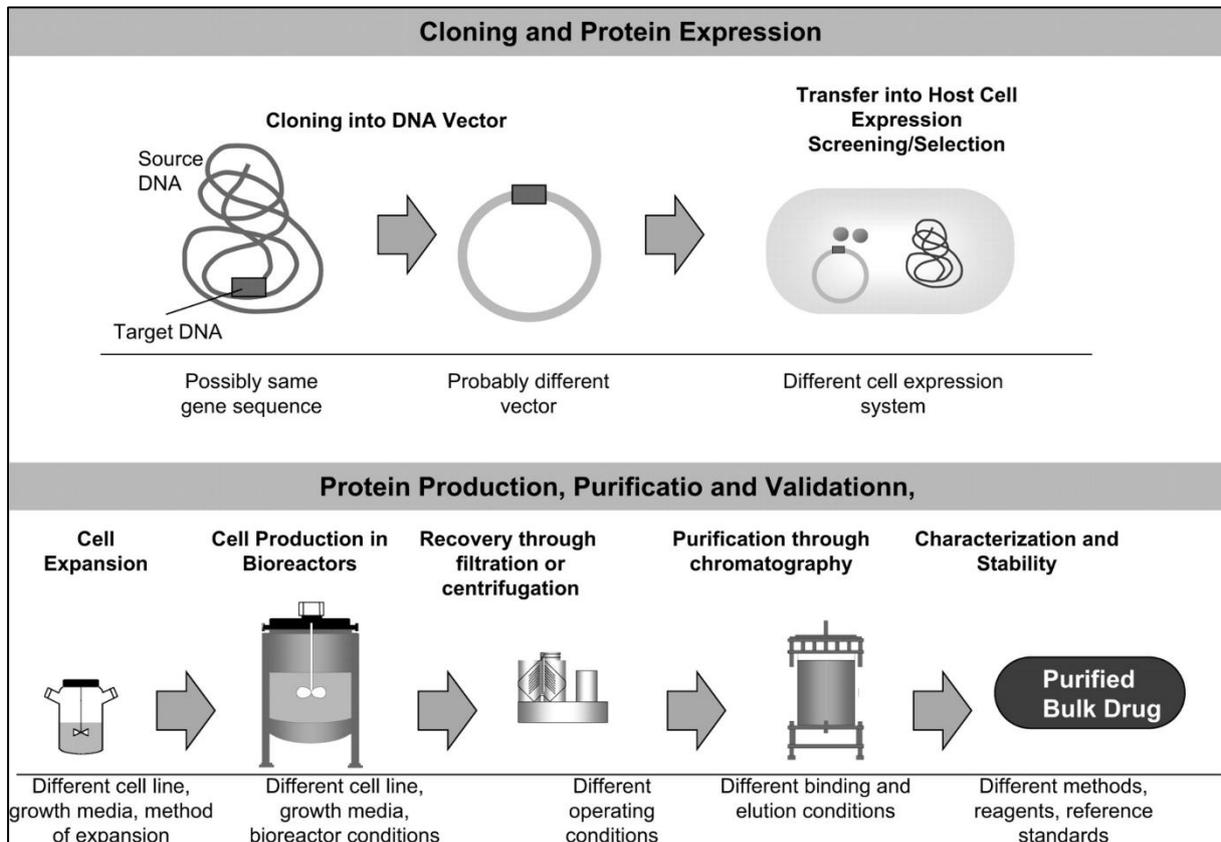


Figure 16. Processus de production d'un médicament biologique par technique de l'ADN recombinant [52]

Contrairement à la synthèse chimique, la production de molécules biologiques ne conduit pas à une entité moléculaire pure et unique, mais à une population mixte et hétérogène de molécules structurellement proches dont la répartition qualitative et quantitative est variable, avec des limites de variabilité encadrées et contrôlées par la maîtrise des procédés. On retrouve donc au sein d'un lot de production :

- La forme moléculaire majoritaire, ses variants (chaîne peptidique différente) et ses isoformes le cas échéant (chaîne identique mais modifications post traductionnelles différentes). Ils possèdent tous une activité biologique proche.
- Les impuretés liées au produit lui-même, sans activité biologique.
- Les impuretés liées au procédé de production et de purification.

## 1.2. Le médicament biosimilaire

Le médicament biosimilaire correspond à l'application du concept de médicament générique aux médicaments biologiques. Comme tous les médicaments, les médicaments biologiques sont protégés par des brevets qui expirent 20 ans après leur dépôt. Lorsqu'un médicament biologique tombe dans le domaine public, il est possible d'en proposer une version similaire (et non identique) à l'original en vue de sa commercialisation. Ces « copies » sont appelées « génériques » dans le cas des molécules chimiques, et « biosimilaires » dans celui des médicaments biologiques. Un médicament biosimilaire est donc un médicament biologique, similaire à sa spécialité de référence.

### 1.2.1. Cadre réglementaire

La directive 2004/27/CE donne une définition du biosimilaire : *« 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 de différences liées à la matière première ou de différences 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 ».*

Cette définition européenne des médicaments biologiques similaires a été transposée en droit français par la loi n°2007-248 du 26 février 2007 et insérée dans le code de santé publique. L'article L.521-1 du CSP dispose 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 prévues 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 qu'aient été produites des données précliniques et cliniques supplémentaires dans des conditions déterminées par voie réglementaire ».*

La réglementation européenne donne une voie d'accès au marché sur la base d'une AMM spécifique pour les biosimilaires. A la différence des médicaments génériques conventionnels, un plan de développement préclinique et clinique dédié est requis. Les données précliniques et cliniques permettront de montrer la comparabilité de la copie et du princeps sur le plan de l'utilisation thérapeutique, et les données de qualité seront évaluées pour établir que le procédé de fabrication de la copie fournit un biomédicament le plus proche possible de l'original.

### *1.2.2. Modalités particulières d'obtention de l'AMM*

La procédure européenne d'AMM d'un médicament biosimilaire fait, comme pour tous les médicaments biologiques, l'objet d'une procédure centralisée. Dans le cadre de cette procédure, l'EMA est la seule agence habilitée à émettre l'avis scientifique sur lequel se base la Commission européenne pour autoriser un médicament au sein de l'UE. Une décision de la Commission européenne contraignante et applicable dans tous les pays membres de l'UE s'ensuit. Les Etats membres ont la possibilité de s'opposer à cette décision s'ils estiment qu'avec le produit évalué et autorisé par l'EMA il existe un risque majeur de santé publique.

Pour un médicament générique de type chimique, il est suffisant de démontrer une qualité comparable (par exemple, de contenu et de pureté) et un profil pharmacocinétique clinique comparable (par exemple, une biodisponibilité/bioéquivalence relative par rapport à un produit de référence) pour obtenir l'approbation réglementaire [53]. La procédure européenne d'AMM d'un biosimilaire est plus complexe. Comme les biosimilaires ne rentrent pas dans la définition des génériques, ils ne peuvent pas bénéficier d'une procédure d'AMM allégée. Les seules données pharmaceutiques, chimiques, biologiques et les études de biodisponibilité, à fournir sont insuffisantes.

#### **1.2.2.1. Les directives générales de l'EMA**

Les grands principes du développement des biosimilaires sont définis dans une ligne directrice générale qui introduit le concept de biosimilarité, basé sur la démonstration de la comparabilité des caractéristiques du produit testé et de celles du médicament de référence particulièrement en termes de qualité (comparabilité physico-chimique), de sécurité (comparabilité pharmacodynamique et toxicologique) et d'efficacité (comparabilité clinique) [54].

Ces différents aspects sont approfondis dans des directives générales (Figure 17) dans lesquelles l'Agence européenne des médicaments requiert non seulement une qualité comparable et des études pharmacocinétiques cliniques, mais aussi des études non cliniques, des études pharmacodynamiques toxicologiques, une efficacité clinique comparative et des études de tolérance (notamment immunogénicité) [55, 56].

Les directives pour les requis de qualité d'un produit biosimilaire précisent que la démonstration de la similarité requiert des exercices de comparabilité par rapport au produit de référence choisi. Cela implique l'utilisation de méthodes analytiques sélectionnées qui sont

capables de détecter « de faibles différences importantes pour l'évaluation de la qualité ». Ces exercices de comparabilité incluent également l'évaluation comparative des paramètres physicochimiques, l'évaluation de l'activité biologique en utilisant des essais biologiques appropriés et une évaluation comparative qualitative et quantitative de la pureté et des profils d'impuretés.

Les requis généraux non cliniques et cliniques sont moins complets comparés à ceux pour les nouveaux produits biologiques de référence. L'évaluation est principalement basée sur les données obtenues dans des études comparatives (biosimilaire versus référence). Ainsi, les études de pharmacocinétique non clinique, de profil de sécurité, de toxicologie de reproduction, de mutagenicité et de carcinogénicité ne sont pas obligatoires pour l'approbation d'un biosimilaire.

Enfin, le type et la quantité de données scientifiques à fournir pour supporter une demande d'AMM d'un médicament biosimilaire dépendent aussi de la nature même de la substance active. Ainsi, l'Agence européenne a également développé des guidelines « produit-spécifiques », dont celui pour le développement des biosimilaires des insulines [57].

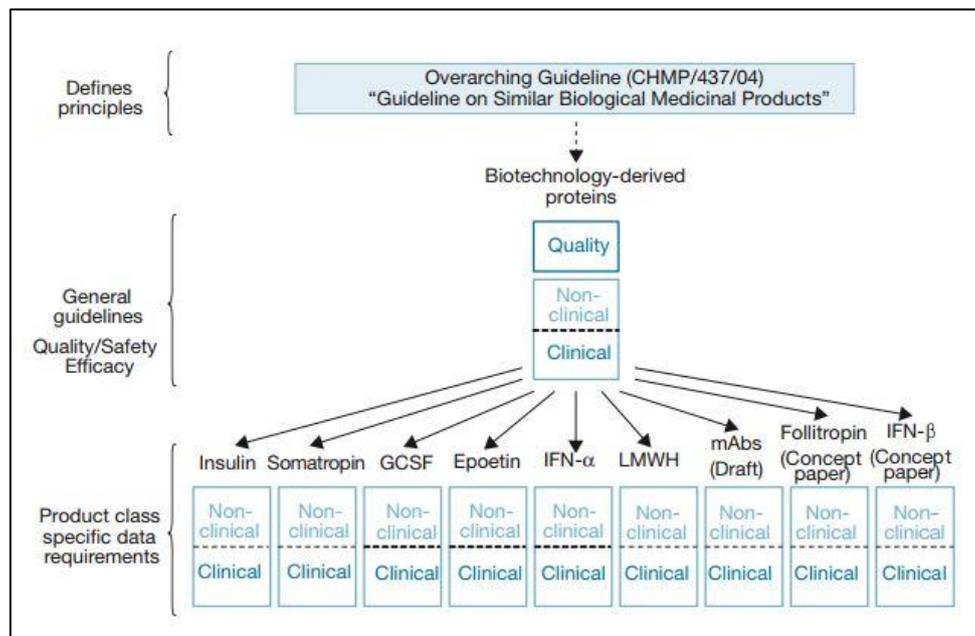


Figure 17. Guidelines européennes pour le développement de biosimilaires [58]

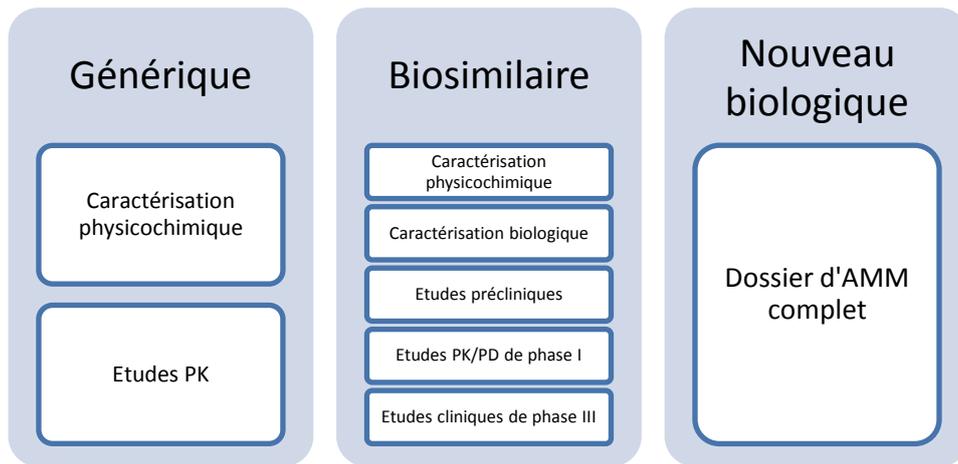


Figure 18. Vue d'ensemble des requis pour l'approbation d'un biosimilaire comparée au produit de référence et à un générique [59]

#### 1.2.2.2. Extrapolation des données

Contrairement aux génériques qui peuvent accéder à toutes les indications du princeps sur la base de la bioéquivalence, les indications du médicament de référence n'ayant pas été spécifiquement étudiées au cours de l'exercice de comparabilité ne sont pas systématiquement extrapolées pour le médicament biosimilaire. Elle nécessite donc des données scientifiques prenant en compte l'expérience clinique du médicament de référence, les données de la littérature, le mécanisme d'action dans chaque indication et sur la nature des récepteurs impliqués dans l'activité biologique. Ces données doivent être considérées au regard de la totalité des preuves obtenues dans l'exercice de comparabilité et des potentielles incertitudes restantes.

#### 1.2.2.3. Requis spécifiques au développement de biosimilaires des insulines

##### *Etudes précliniques de pharmacodynamie et de toxicologie*

Des essais pharmacodynamiques ligand-récepteur comparatifs, doivent être réalisés in vitro afin d'étudier la liaison de l'insuline aux récepteurs humains à l'insuline (IR-A et IR-B) et au récepteur de l'IGF-1 (affinité, sensibilité et relation concentration-réponse). Des essais in vivo, jugés peu sensibles, ne sont pas requis.

Aucun essai toxicologique spécifique n'est requis.

## *Etudes cliniques de pharmacocinétique et pharmacodynamie (phase I)*

L'EMA recommande de conduire les essais de PK/PD chez des volontaires sains ou chez des patients atteints de DT1. Les volontaires sains présentent généralement une variabilité intra-individuelle plus faible, mais la présence de sécrétion endogène d'insuline nécessite de corriger les concentrations plasmatiques obtenues par les concentrations plasmatiques en peptide C. Les essais doivent être conduits de préférence en double aveugle, et en cross-over. Chaque sujet est alors son propre contrôle en recevant successivement le biosimilaire et le princeps dans un ordre défini de manière aléatoire, et en respectant un temps de latence entre les deux prises (phase de « washout » nécessaire à l'élimination du produit de l'étude, égale en général à 5 demi-vies).

La détermination de l'équivalence PK repose sur la comparaison des profils temps-concentration d'insuline (ajustée sur le peptide C) de l'aire sous la courbe (ASC) entre zéro et 24h ( $ASC_{[0-24]}$ ), la concentration maximale dans le sérum du médicament de l'étude ( $C_{max}$ ) et l'ASC du temps zéro à l'infini ( $ASC_{[0-\infty]}$ ). L'évaluation du temps auquel la concentration en insuline est maximale ( $T_{max}$ ) n'est pas nécessaire car les insulines à action prolongée présentent généralement un profil pharmacocinétique plat. Par conséquent, la détermination de la  $C_{max}$  et du  $T_{max}$  peut ne pas être possible et/ou n'avoir aucun sens clinique. L'équivalence pharmacocinétique est démontrée si les intervalles de confiance à 90% des ASC et des autres paramètres sont inclus dans l'intervalle [0,8 - 1,25].

La détermination de l'équivalence PD repose sur la technique du clamp euglycémique. La concentration d'insuline plasmatique est élevée par administration d'insuline et la glycémie est maintenue à un niveau prédéfini au moyen d'une perfusion de glucose variable. Les mesures de la concentration plasmatique d'insuline et du débit de perfusion du glucose (GIR ou G) permettent une estimation des profils temps-concentration et des profils temps-action. L'équivalence PD est démontrée si les IC90% des ratios de moyennes (obtenues par la méthode des moindres carrés) sont entièrement contenus dans l'intervalle [0,80 - 1,25].

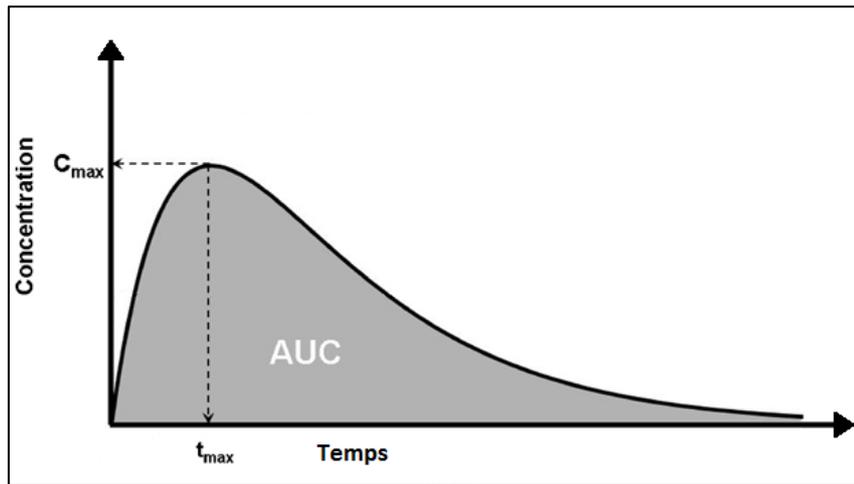


Figure 19. Les différents paramètres pharmacocinétiques  $C_{max}$ ,  $t_{max}$  et AUC ou ASC

### *Etudes cliniques d'efficacité et de tolérance (phase III):*

Il n'y a pas d'éléments spécifiques requis en termes d'évaluation de l'efficacité étant donné que les critères d'efficacité couramment utilisés (tels le pourcentage d'HbA1c) ne sont pas assez sensibles pour détecter une différence cliniquement significative entre deux insulines.

L'évaluation de la tolérance se concentre sur l'immunogénicité. Les essais cliniques de phase III doivent intégrer un nombre raisonnable de patients DT1 et, le cas échéant, une stratification sur le type de diabète et la présence préexistante d'anticorps anti-insuline. Des études d'une durée de six mois sont suffisantes ; elles doivent comparer l'incidence et les concentrations en anticorps. Si détection, l'impact potentiel des anticorps anti insuline doit être évalué sur le contrôle glycémique et la tolérance, notamment en termes de réactions d'hypersensibilité locales.

## **2. Le biosimilaire de l'insuline glargine : Abasaglar®**

### **2.1. Présentation**

Abasaglar®, développé par les laboratoires Eli Lilly, est le premier biosimilaire de l'insuline glargine approuvé en Europe. Il est aussi le premier biosimilaire commercialisé de la classe des insulines, car bien que plusieurs d'entre elles aient perdu leur brevet, seule l'insuline glargine a été biosimilarisée. Ceci s'explique par la très forte valeur du marché de l'insuline glargine qui rend le développement d'un biosimilaire potentiellement très rentable, mais aussi par les

difficultés techniques et financières pour mettre en œuvre sa production et son développement clinique. Seuls les industriels disposant de compétences techniques suffisantes, d'un savoir-faire réel en termes de bioproduction et d'une importante capacité d'investissement peuvent à ce jour développer un biosimilaire.

Les coûts de production des médicaments biosimilaires sont très hétérogènes et dépendent de la complexité des molécules à produire (la production d'insuline étant relativement complexe) et des essais requis pour leur homologation [60]. Selon certaines estimations, ils seraient compris entre 40 et 80 millions d'euros. La construction d'une unité de bioproduction pour des lots commerciaux représenterait un investissement entre 150 et 800 millions d'euros et impliquerait entre 4 à 6 ans du début du projet de construction à la qualification de l'usine pour la mise en opération. Une fois déployée, l'exploitation représenterait des frais opérationnels compris entre 60 et 90 millions d'euros par an [61, 62].

Abasaglar<sup>®</sup> a obtenu une AMM européenne le 9 septembre 2014 (sous le nom commercial Abasria<sup>®</sup>) dans le traitement du diabète sucré de l'adulte, de l'adolescent et de l'enfant à partir de 2 ans. AMM identique à celle de la spécialité de référence Lantus<sup>®</sup>.

Abasaglar<sup>®</sup> existe en cartouches et stylo pré-remplis, mais n'existe pas sous forme flacon à la différence de Lantus<sup>®</sup>. Leurs concentrations en insuline glargine, posologies et modes d'administration sont identiques [63].

## 2.2. Validité du développement clinique : les principaux résultats

Abasaglar<sup>®</sup> ayant été approuvé par l'Agence européenne du médicament, la comparabilité notamment physico-chimique est validée. Nous ne décrivons donc ici que les résultats de comparabilité pharmacocinétique, pharmacodynamique et clinique (essais PK/PD et essais de phase III) car ce sont eux qui pourront être sources de doutes et de préoccupations de la part des professionnels de santé quant à l'efficacité et l'efficacité d'Abasaglar<sup>®</sup>.

Le plan de développement clinique s'appuie sur 8 études cliniques, dont l'objectif était de démontrer l'équivalence thérapeutique d'Abasaglar<sup>®</sup> par rapport à Lantus<sup>®</sup> en termes de pharmacocinétique, pharmacodynamie, d'efficacité et de tolérance [63].

Ces études sont décrites en annexe :

- Pour la comparabilité pharmacocinétique et pharmacodynamique : 4 études PK/PD de phase I chez des adultes sains et DT1 ;
- Pour la comparabilité clinique : 2 études comparatives de phase III versus Lantus<sup>®</sup>, chez des patients DT1 (étude ELEMENT-1) et chez des patients DT2 (étude ELEMENT-2).

### *2.2.1. Comparabilité pharmacocinétique et pharmacodynamique*

Le laboratoire Lilly a apporté les résultats de quatre études de phase I ayant comparé les paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques d'Abasaglar<sup>®</sup> et de la spécialité de référence Lantus<sup>®</sup> :

- ABEA et ABEI à la dose unique de 0,5 UI/kg en sous-cutanée chez des volontaires sains
- ABEM à la dose unique de 0,3 et de 0,6 UI/kg en sous-cutanée chez des volontaires sains
- ABEE à la dose unique de 0,3 UI/kg en sous-cutanée chez des patients DT1.

Chaque étude était monocentrique, randomisée en double aveugle et utilisant la méthode du clamp euglycémique en crossover sur 24h pour ABEA, ABEI, ABEM et jusqu'à 42h pour ABEE. Elles ont comparé la PK et la PD d'Abasaglar<sup>®</sup> par rapport à Lantus<sup>®</sup> après administration par voie SC d'une dose unique d'insuline glargine de 0,3, 0,5 et 0,6 UI/kg.

Les critères de jugement des paramètres pharmacocinétiques étaient :

- Aire sous la courbe de la concentration d'insuline glargine en fonction du temps de 0 à 24h (ASC [0-24]),
- Aire sous la courbe temps-concentration en insuline glargine, de 0h à l'infini (ASC [0-∞]),
- Concentration maximale d'insuline glargine (C<sub>max</sub>).

Ceux des paramètres pharmacodynamiques étaient :

- Débit de perfusion maximal de glucose (R<sub>max</sub>), mesurant l'effet de l'insuline,
- Quantité totale de glucose perfusé pendant la période de clamp (G<sub>tot</sub>).

Dans les trois études ABEA, ABEI et ABEM, la pharmacocinétique et la pharmacodynamie d'Abasaglar<sup>®</sup> et de Lantus<sup>®</sup> ont été comparables : les intervalles de confiance à 90% du ratio des moyennes de chaque critère pharmacocinétique et pharmacodynamique (ASC [0-24], C<sub>max</sub>, G<sub>tot</sub> et R<sub>max</sub>) étaient inclus dans l'intervalle pré-spécifié de [0,80 ; 1,25].

Dans l'essai ABEM, des résultats aberrants ont été observés à la dose élevée (0,6 U/kg) laissant suggérer un effet inférieur d'Abasaglar® par rapport à Lantus®. La comparaison des ASC et des débits de perfusion de glucose a montré que la différence apparaissait essentiellement au cours de la phase d'absorption rapide (6 premières heures) avec un ratio de 0,66 (IC90% [0,44 - 1,08]). Ceci a été expliqué par le laboratoire par les résultats d'un des sujets ayant un profil aberrant en termes de quantité de glucose perfusé pendant la procédure de clamp et pour lequel aucune explication physiologique plausible n'a pu être trouvée. Une analyse post-hoc excluant cette seule valeur aberrante a apporté des ratios de moyennes des aires sous la courbe et du débit de perfusion du glucose proches de 1, sauf dans les 6 premières heures. Ceci a été considéré par le CHMP comme dans les limites acceptables, étant donné la petite taille de l'essai.

L'étude ABEE a été réalisée chez les patients DT1 stable, traités par insuline basale. L'étude a fourni des données de pharmacocinétique restreintes dont l'interprétation a été limitée en raison d'une réactivité croisée avec l'insuline lispro.

Essai	Dose UI/kg	Paramètres PK			Paramètres PD	
		ASC [0-24] (pmol.h/l)	ASC [0-inf] (pmol.h/l)	C <sub>max</sub> (pmol/l)	G <sub>tot</sub> (mg/kg)	R <sub>max</sub> (mg/kg/min)
ABEA	0,5	0,91 (0,87 - 0,96)	0,96 (0,90 - 1,02)	0,95 (0,90 - 1,00)	0,95 (0,90 - 1,01)	0,99 (0,93 - 1,05)
ABEI	0,5	0,94 (0,83 - 1,06)	0,91 (0,77 - 1,07)	0,93 (0,83 - 1,04)	0,96 (0,75 - 1,23)	0,95 (0,74 - 1,21)
ABEM	0,3	1,03 (0,91 - 1,16)	0,97 (0,83 - 1,12)	1,03 (0,92 - 1,15)	0,98 (0,78 - 1,24)	1,04 (0,87 - 1,25)
	0,6	1,07 (0,95 - 1,21)	1,04 (0,90 - 1,20)	1,03 (0,92 - 1,16)	0,87 (0,70 - 1,09)	0,94 (0,79 - 1,12)

Tableau 3. Analyse statistique des moyennes des paramètres PK/PD chez tous les sujets des études (ratio des moyennes et IC90% du ratio des moyennes obtenues par la méthode des moindres carrés)

Les courbes PK/PD sont présentées en annexe.

### 2.2.2. Comparabilité clinique

Le laboratoire Lilly a apporté les résultats de deux études cliniques de phase III comparant l'efficacité et la tolérance d'Abasaglar® par rapport à Lantus® dans ses indications chez les patients diabétiques de type 1 (DT1) et chez les patients diabétiques de type 2 (DT2) :

- L'étude ELEMENT-1, de 52 semaines (période de traitement de 24 semaines et une phase d'extension de 28 semaines) chez les patients DT1.

- L'étude ELEMENT-2 est une étude de 24 semaines chez des patients DT2.

### 2.2.2.1. Efficacité

Il est intéressant de noter tout d'abord que les patients n'étaient pas naïfs d'insuline glargine à leur inclusion dans les essais :

- Dans ELEMENT-1 : 81,3% des patients du bras Abasaglar<sup>®</sup> et 87,6% du bras Lantus<sup>®</sup> étaient préalablement traités par Lantus<sup>®</sup>
- Dans ELEMENT-2 : 41,2% des patients du bras Abasaglar<sup>®</sup> et 37,9% du bras Lantus<sup>®</sup> étaient préalablement traités par Lantus<sup>®</sup>

Dans chacune de ces études, le critère principal d'efficacité (réduction du taux d'HbA1c), a été évalué à la fin de la période de traitement de 24 semaines.

ELEMENT-1 ou ABEB était une étude de phase III, randomisée, en ouvert et en 2 bras parallèles, donc l'objectif était de démontrer la non-infériorité d'Abasaglar<sup>®</sup> par rapport à Lantus<sup>®</sup>, en association à l'insuline lispro, en termes d'efficacité sur le contrôle glycémique mesuré par la réduction du taux d'HbA1c (critère principal de l'étude) et de tolérance (critère secondaire), chez des patients diabétiques de type 1.

La non-infériorité d'Abasaglar<sup>®</sup> par rapport à Lantus<sup>®</sup> a été démontrée aux seuils prédéfinis de 0,4% et de 0,3%. La diminution du taux d'HbA1c a été significative entre la première et la dernière mesure avec une variation moyenne a été de -0,350% dans le groupe Abasaglar<sup>®</sup> et de -0,456% dans le groupe Lantus<sup>®</sup> soit une différence de variation du taux d'HbA1c entre les deux groupes de 0,106% [-0,005 ; 0,217].

L'analyse sur la population per protocole a conforté ces résultats avec une diminution significative des taux d'HbA1c dans les deux groupes de traitement (-0,370% et -0,468% respectivement dans les groupes Abasaglar<sup>®</sup> et Lantus<sup>®</sup>), soit une différence de variation du taux d'HbA1c entre les deux groupes de 0,098% [-0,014% ; 0,209%].

De même, l'analyse après 52 semaines de traitement (critère secondaire) a montré une diminution des taux d'HbA1c par rapport aux taux initiaux de -0,256% et de -0,276% respectivement dans les groupes Abasaglar<sup>®</sup> et Lantus<sup>®</sup>, soit une différence de variation moyenne des taux d'HbA1c entre les deux groupes de 0,020% [-0,099 - 0,140].

ELEMENT-2 ou ABEC était une étude de phase III randomisée, en double aveugle et en 2 bras parallèles, dont l'objectif était de démontrer la non infériorité d'Abasaglar<sup>®</sup> versus Lantus<sup>®</sup>, en association aux antidiabétiques oraux (ADO) en termes d'efficacité sur le contrôle glycémique mesuré par la réduction du taux d'HbA1c (critère principal de l'étude) et de tolérance (critère secondaire), chez des patients diabétiques de type 2.

La non-infériorité d'Abasaglar<sup>®</sup> par rapport à Lantus<sup>®</sup> a été démontré aux seuils prédéfinis de 0,4% et de 0,3%. La variation moyenne a été de -1,286% dans le groupe Abasaglar<sup>®</sup> et de -1,338% dans le groupe Lantus<sup>®</sup> soit une différence de variation du taux d'HbA1c entre les deux groupes de 0,052% [-0,070 ; 0,175].

L'analyse sur la population per protocole a conforté ces résultats avec une diminution significative des taux d'HbA1c dans les deux groupes de traitement (-1,332% et -1,448% respectivement dans les groupes Abasaglar<sup>®</sup> et Lantus<sup>®</sup>), soit une différence de variation du taux d'HbA1c entre les deux groupes à la fin du traitement a été en moyenne de 0,116% [-0,010% ; 0,242%].

Par ailleurs, les résultats sur les autres critères secondaires sont tous en faveur de la non-infériorité d'Abasaglar<sup>®</sup> versus Lantus<sup>®</sup>, et ce dans les deux études.

#### 2.2.2.2. Tolérance

Le profil de tolérance d'Abasaglar<sup>®</sup> a été évalué au cours des deux études de phase III sur une durée minimale de six mois. Au total, 644 patients (268 patients diabétiques de type 1 et 376 patients diabétiques de type 2) ont été traités par Abasaglar<sup>®</sup> et 647 patients (267 patients diabétiques de type 1 et 380 patients diabétiques de type 2) ont été traités par Lantus<sup>®</sup>.

Globalement, les profils de tolérance d'Abasaglar<sup>®</sup> et Lantus<sup>®</sup> ont été similaires [64].

Le nombre d'hypoglycémies, totales et dans chaque catégorie, n'a pas été différent entre les deux groupes de traitement. L'analyse a inclus les hypoglycémies catégorisées comme sévères, nocturnes, symptomatiques documentées et asymptomatiques. Les hypoglycémies  $\leq 70$  mg/dL avec ou sans signe cliniques, et les cas où des signes cliniques d'hypoglycémie étaient présents alors que la glycémie était  $> 70$ mg/dL ont été prises en compte.

Les proportions de patients ayant présenté des anticorps anti-insuline détectables à l'entrée des études et chez lesquels une réponse anticorps anti-insuline est apparue au cours de l'étude, n'ont pas été significativement différentes entre les deux groupes de traitement. Dans ces deux études, la relation entre la présence d'anticorps anti-insuline et les paramètres suivants (taux d'HbA1c, taux d'hypoglycémie, dose d'insuline basale, d'insuline prandiale et dose totale d'insuline) a été analysée à la semaine 24 et à la semaine 52. Aucune interaction significative n'a été observée.

En conclusion, tous les résultats des essais de comparabilité pharmacocinétique, pharmacodynamique et clinique ont été conformes aux recommandations de l'Agence européenne concernant le développement de biosimilaires de l'insuline.

## 2.3. Evaluation et prix

### *2.3.1. Evaluation de la Commission de la Transparence*

En France, c'est la Commission de la Transparence de la Haute Autorité de Santé qui procède à l'évaluation clinique des produits de santé. Elle apprécie notamment pour chaque spécialité, le Service Médical Rendu (SMR), qui détermine le taux de remboursement, ainsi que l'amélioration qu'elle est susceptible d'apporter par rapport aux traitements déjà disponibles (Amélioration du Service Médical Rendu ou ASMR), en vue de la fixation de son prix par le CEPS.

Alors que les médicaments génériques sont exemptés d'une évaluation par la Commission de la Transparence et passent directement de la case AMM à la case négociations de prix pour accélérer leur accès au marché, les biosimilaires sont soumis à un processus complet d'évaluation comme toute nouvelle spécialité.

A ce jour, toutes les évaluations de médicaments biosimilaires ont conclu à un SMR identique au médicament biologique de référence, et à l'absence d'amélioration du service médical rendu (ASMR V).

Dans son avis du 23 septembre 2015, la Commission de la Transparence a donc attribué à Abasaglar<sup>®</sup>, un SMR Important identique à celui de la spécialité de référence Lantus<sup>®</sup>, et une ASMR V dans la prise en charge du diabète sucré de l'adulte, de l'adolescent et de l'enfant à partir de 2 ans. Sa place dans la stratégie thérapeutique est également identique à celle de Lantus<sup>®</sup>, tout comme sa population cible, estimée entre 811 400 et 813 200 patients.

### 2.3.2. Fixation du prix

Le prix de tous les médicaments remboursables est fixé par convention entre les laboratoires et le Comité économique des produits de santé (CEPS).

Le PFHT des médicaments génériques est fixé selon une doctrine qui applique une décote de 60 % par rapport au PFHT du médicament princeps avant l'entrée des génériques sur le marché. Après 18 mois, une nouvelle décote de 7 % est appliquée automatiquement.

En parallèle, le PFHT du princeps fait également l'objet d'une décote de 20 % à l'arrivée des génériques par rapport à son PFHT avant l'arrivée du générique. Après 18 mois, une nouvelle décote automatique de 12,5 % est appliquée au prix du princeps [65].

	T0 : Princeps seul	T1 : Arrivée des génériques	T1 + 18 mois
Prix du princeps	<b>PFHT</b>	<b>PFHT x 0,8</b>	PFHT x 0,8 x 0,875 = <b>PFHT x 0,7</b>
Prix des génériques	-	<b>PFHT x 0,4</b>	PFHT x 0,4 x 0,93 = <b>PFHT x 0,372</b>

Tableau 4. Doctrine de fixation du prix des génériques et du princeps à l'échéance brevetaire

Dans le cas des biosimilaires, ces règles de fixation de prix ne s'appliquent pas. Pour les produits hospitaliers disposant d'un tarif de responsabilité, la doctrine consiste à baisser le prix du princeps de 10 %, d'aligner dans un premier temps le prix du biosimilaire avec le produit de référence, et de procéder un an plus tard à une révision du tarif de responsabilité du biosimilaire. Pour les produits « de ville », la décote du princeps est de l'ordre de celle appliquée dans le cas général de l'échéance brevetaire, soit 15 à 20%. Pour le biosimilaire, le CEPS tient compte des contraintes en termes de développement, de production et de substitution. Les décotes ne dépassent pas 15 à 20% par rapport au prix baissé du princeps [66, 67].

Dans le cas présent, à l'échéance brevetaire, deux décotes successives de la spécialité de référence Lantus<sup>®</sup> ont été publiées au Journal Officiel du 22/09/2015 : une première de 12% effective au 01/10/2015 et une seconde de 3,4% effective au 02/01/2016, soit une décote totale de 15% [68].

Le PFHT du biosimilaire Abasaglar<sup>®</sup> a été fixé par la publication au Journal Officiel du 07/01/2016 à 34,92€, soit une décote de 17,6% par rapport à Lantus<sup>®</sup> [69].

Nom commercial et présentations	PFHT	PPTTC	Date d'application
ABASAGLAR® 100UI/ml cartouches et stylo pré-remplis	34,92 €	44,54 €	Janvier 2016
LANTUS® 100/ml cartouches et stylo pré-remplis	49,88 €	62,42 €	Janvier 2015
	43,89 €	55,38 €	Octobre 2015
	42,40 €	53,34 €	Janvier 2016
LANTUS® 100UI/ml flacons	33,25 €	42,86 €	Janvier 2015
	29,26 €	38,17 €	Octobre 2015
	28,26 €	36,71 €	Janvier 2016

*Tableau 5. Comparatif des PFHT et PPTTC des insulines glargine*

## **PARTIE 3 : QUELS ENJEUX POUR LE SYSTEME DE SANTE ?**

Le système de santé français fait face à un double défi : d'une part l'augmentation des dépenses de santé supérieure à la croissance du produit intérieur brut (PIB), et d'autre part un déficit structurel sur les 30 dernières années. L'intérêt de l'arrivée sur le marché français d'un biosimilaire de l'insuline glargine, et des biosimilaires en général, n'est pas de répondre à un besoin non couvert. L'insuline glargine est commercialisée en France depuis 2003 et il ne s'agit pas d'en offrir l'accès aux patients qui n'auraient pas pu en bénéficier pour des raisons économiques : une prise en charge dans le cadre de l'affection longue durée est possible. Certes l'arrivée d'un biosimilaire permet de sécuriser un peu plus l'approvisionnement en insuline glargine et ainsi d'éviter les ruptures de stock liées à des incidents de production. Mais l'enjeu principal ici, et pour toutes les autres spécialités apportant un bénéfice médical équivalent pour un moindre coup, est avant tout économique : celui de réduire les coûts. Un biosimilaire permet d'élargir l'offre en proposant des spécialités similaires à un prix inférieur en pharmacie d'officine et de stimuler la compétition en faisant baisser les prix du princeps, à la ville dans le cadre des décotes décidées par le CEPS, mais aussi à l'hôpital dans le cadre de mises en concurrence.

### **1. Coût de l'insulinothérapie**

Le coût du diabète en France s'élève à plus de 10 milliards d'euros par an, dont 2,3 milliards pour les dépenses directement imputables et 7,7 milliards pour les complications (amputation du pied, cécité...). Les dépenses concernant le médicament représenteraient entre 1,1 et 1,3 milliard d'euros, en croissance soutenue de +3,3% par an [70].

En France, la prévalence globale du diabète était estimée à 4,7 % en 2013 et a été actualisée à 5,0% en 2015 soit plus de 3,3 millions de malades [71]. Le DT1 représenterait environ 5,6% des cas de diabètes en France, dont la moitié des cas se déclare avant l'âge de 20 ans. Le DT2, la forme la plus fréquente, représenterait 91,9% des cas [72].

En 2013, on estime à 693 000 le nombre de patients diabétiques traités par insuline, incluant 551 000 patients DT2 et 142 000 patients DT1 [73]. La même année, les montants remboursés

par l'Assurance Maladie pour l'insuline glargine s'élevaient à 224 millions d'euros pour plus de 3 millions de boîtes soit 44% du montant total des remboursements d'insulines et 73% du montant total des remboursements des insulines basales (glargine, détémir et NPH). En 2015, avant le lancement d'Abasaglar<sup>®</sup>, ils s'élevaient à 251 millions d'euros pour plus de 4 millions de boîtes.

Rang	DCI	Montants remboursés
1	ADALIMUMAB	445 661 664 €
2	PARACETAMOL	364 791 353 €
3	RANIBIZUMAB	323 221 901 €
4	ROSUVASTATINE	281 059 933 €
5	ETANERCEPT	268 828 297 €
<b>6</b>	<b>INSULINE GLARGINE</b>	<b>250 792 446 €</b>
7	SALMETEROL ET FLUTICASONE	239 950 448 €
8	AFLIBERCEPT	215 658 870 €
9	IMATINIB	187 650 532 €
10	ESOMEPRAZOLE	187 185 642 €
TOTAL		19 217 500 680 €

Tableau 6. Les 10 DCI présentant les dépenses remboursées en ville les plus élevées en 2015

(données Medic'AM)

	Nombre de boîtes remboursées	Montant remboursé
Insuline humaine d'action rapide	65 511	1 963 514 €
Analogues de l'insuline d'action rapide		
Insuline aspart	2 387 533	82 889 725 €
Insuline glulisine	473 274	16 848 342 €
Insuline lispro	1 259 269	41 289 946 €
Insuline humaine d'action intermédiaire (NPH)	451 599	16 328 606 €
Analogues de l'insuline d'action lente		
Insuline détémir	1 089 277	67 292 852 €
Insuline glargine	4 091 701	250 792 446 €
Insulines mixtes diverses	1 496 653	58 940 153 €
<b>TOTAL</b>	<b>11 314 817</b>	<b>536 345 584 €</b>

Tableau 7. Remboursements des différentes spécialités d'insulines en 2015 (données

Medic'AM)

## 2. Des économies essentiellement en ville

Nous l'avons vu précédemment, en raison d'un développement clinique complexe et couteux, et d'un coût de fabrication bien plus important, la diminution de prix appliquée aux médicaments biosimilaires est moins importante que celle pratiquée pour les médicaments

génériques. Toutefois, les économies susceptibles d’être engendrées restent considérables et représentent un enjeu majeur pour le système de santé. Elles seront principalement concentrées sur les remboursements effectués en ville, puisqu’ils concernent plus de 95% des volumes d’insuline glargine.

Forme pharmaceutique	Nombre de boîtes	
	remboursées en ville	commandées par les établissements de santé
LANTUS cartouches	51 934	2 089
LANTUS stylos pré-remplis	4 029 632	139 729
LANTUS flacons	10 135	32 234
<b>Total</b>	<b>4 091 701</b>	<b>174 052</b>

*Tableau 8. Volumes d’insuline glargine remboursés en ville et commandés par les établissements de santé en 2015 (données Medic’AM et GERS)*

En raison du principe de liberté des prix à l’hôpital, les économies susceptibles d’être engendrées par un biosimilaire sont difficiles à évaluer. Elles dépendront du niveau de concurrence mis en œuvre au cours des procédures d’achat. Une chose est certaine, l’arrivée d’un nouvel opérateur économique permet de stimuler la compétition et de faire baisser les prix. Mais étant donné les volumes, faibles, et la baisse généralisée des prix dans le cadre de mises en concurrence, l’écart de prix entre le biosimilaire et le princeps devrait se réduire progressivement. Les économies à l’hôpital, non négligeables lors des premiers appels d’offre, pourraient être relativement limitées par la suite.

En ville, les prix sont fixés par le CEPS. Une économie « mécanique » est directement réalisée en raison de la décote de 15% appliquée par le CEPS au PFHT de Lantus®. Cette économie sur le PPTTC est de 6,15 € par flacon et de 9,08 € par boîte de cartouches ou de stylos. A cela, s’ajoute le potentiel d’économie induit par l’utilisation et donc la prescription d’Abasaglar® à la place de Lantus® dont le PPTTC est 8,80 € (16,50%) moins cher par boîte de cartouches ou de stylos (prix décoté de 2016)<sup>2</sup>. Ces économies sont générées uniquement sur l’utilisation de

<sup>2</sup> Les décotes sur les PPTTC des différentes formes de Lantus® sont inférieures à celle appliquée au PFHT (-15%) en raison du mode de calcul de la marge des pharmaciens d’officine. Ce taux de marge variable, appelé « dégressif lissé », est calculée sur le PFHT, et diminue quand le PFHT augmente.

cartouches ou de stylos et dépendent directement de la pénétration du biosimilaire sur le marché de l'insuline glargine.

Des taux de pénétration proches de ceux observés dans le cas des médicaments génériques (plus de 80%) ne sont bien entendu pas applicables au marché des biosimilaires. La dynamique des médicaments génériques est favorisée par de nombreuses politiques incitatives mises en place pour encourager : la prescription par les médecins (prescription en DCI), la substitution par les pharmaciens (substitution, création de groupes génériques, revalorisation des marges sur les génériques) et l'acceptation par les patients (campagnes de sensibilisation, mise en place du dispositif « tiers-payant contre générique »).

A la différence des génériques, la pénétration d'un biosimilaire est difficilement prédictible. Le marché des biosimilaires n'est pas un marché unique et homogène, mais un « marché de spécialités » dont la pénétration s'apparente davantage à celle d'un médicament biologique princeps que d'un médicament générique. Par exemple, la pénétration du marché par le biosimilaire est de 35% pour l'hormone de croissance, de 75% pour les facteurs de croissance de la lignée blanche (G-CSF), de 36% pour les érythropoïétines et de 30% pour les biosimilaires de l'infliximab [67].

L'enjeu est majeur pour le système de santé, car dans le contexte actuel de contraction des ressources financières et avec l'arrivée récente d'innovations extrêmement onéreuses (anti VHC, immunothérapie...), l'arrivée du biosimilaire de l'insuline glargine pourrait bien générer une économie de plusieurs millions d'euros. Elle pourrait même atteindre près de 36 millions d'euros si une « substitution » systématique entre Lantus® et le biosimilaire était pratiquée.

Forme pharmaceutique	Remboursements en ville d'insuline glargine de référence		Economies générées		
	Nombre de boîtes	Montants	Part de marché du biosimilaire		
			10%	20%	30%
Cartouches	51 934	2 770 160 €	45 698 €	91 406 €	137 104 €
Stylos pré-remplis	4 029 632	214 940 571 €	3 546 074 €	7 092 149 €	10 638 232 €
Flacons	10 135	372 056 €	0 €	0 €	0 €
<b>Total</b>	<b>4 091 701</b>	<b>218 082 786 €</b>	<b>3 591 773 €</b>	<b>7 183 554 €</b>	<b>10 775 336 €</b>
			<b>1,6%</b>	<b>3,3%</b>	<b>4,9%</b>

Tableau 9. Economies potentielles en fonction de la pénétration du biosimilaire à partir des volumes remboursés en ville 2015 (source Medic'AM)

Les hypothèses de parts de marché de 10% et 20% correspondent à l'estimation basse et haute de la population de patients naïfs d'insuline. La troisième hypothèse de 30% correspond à la part de marché des biosimilaires de l'infliximab après 1 an de commercialisation.

### 3. Substituabilité et interchangeabilité des biosimilaires

La question de la substitution est une composante importante du déploiement des biosimilaires. Elle a permis dans le cas des médicaments génériques, d'atteindre des taux pénétration élevés et de générer de très fortes économies, et ce dès la première année de commercialisation. Le Code de la Santé publique donne ainsi la possibilité réglementaire au pharmacien d'officine de délivrer par substitution à la spécialité prescrite, une spécialité du même groupe générique s'il existe. La substitution n'étant possible que si la spécialité prescrite figure au répertoire des médicaments génériques de l'ANSM. Le prescripteur peut néanmoins s'y opposer par la mention « non substituable » sur la prescription (Article L5125-23 du CSP).

#### 3.1. Substitution des biosimilaires et article 47 de la LFSS pour 2014

Dans son état des lieux sur les biosimilaires publié en 2013, l'ANSM recommande « *de ne pas modifier le produit administré au patient afin de limiter les risques d'immunisation et d'assurer la traçabilité du suivi de pharmacovigilance* ». Elle estime alors que des changements multiples ou fréquents de traitement entre médicaments déclarés similaires (médicament de référence et son/ses biosimilaire(s)), pourraient exposer à un risque plus élevé de réponse immunologique contre la protéine d'intérêt thérapeutique et pourraient créer une impasse thérapeutique pour certains patients [74].

En application à cette doctrine, un droit de substitution restreint pour les biosimilaires a initialement été prévu par la Loi de Financement de la Sécurité Sociale pour 2014. Elle autorise les pharmaciens d'officines à remplacer un médicament biologique princeps par un biosimilaire mais uniquement en primo-prescription, c'est-à-dire pour les nouveaux patients, naïfs de la molécule biologique, la substitution pour les patients déjà traités (ou pré-traités) demeurant impossible [75].

Les modalités prévues par l'article 47 de la loi en sont les suivantes :

- Création d'une « liste de référence » des médicaments biosimilaires par l'ANSM sur le même modèle que répertoire des médicaments génériques ;
- Limitation de la substitution à l'initiation du traitement attestée par une mention explicite portée par le prescripteur sur l'ordonnance ;
- Information du prescripteur et renseignement du dossier pharmaceutique.

La LFSS ne prévoit par contre aucune incitation financière comme il en existe pour le générique. Dans le cas des génériques, le pharmacien d'officine « substituteur » bénéficie du maintien de la marge commerciale du médicament princeps (marge calculée sur le PFHT du princeps et non du générique) et il est éligible à un système de primes s'il atteint des objectifs contractuels de substitution. Le médecin généraliste est financièrement incité à prescrire dans le répertoire des médicaments génériques via le dispositif appelé « ROSP » (Rémunération sur Objectifs de Santé Publique). Le patient quant à lui est soumis à la mesure dite « tiers payant contre générique » qui ne l'exonère de l'avance de frais que s'il accepte la substitution générique [76].

L'application de ces dispositions reste néanmoins soumise à la publication de deux décrets en Conseil d'Etat. A ce jour, seul le décret permettant la création de la « liste de référence des groupes biologiques similaires » par l'ANSM été publié. Le décret concernant les conditions de substitution ne devrait jamais paraître, la LFSS pour 2017 ayant réécrit l'article 47.

### 3.2. Interchangeabilité et article 96 de la LFSS pour 2017

L'ANSM a publié en mai 2016 un nouveau rapport sur les biosimilaires, actualisant celui publié en septembre 2013 [77]. Elle insiste sur la spécificité du médicament biologique et qu'il n'est pas souhaitable d'en modifier la prescription en cours de traitement. Mais le nouveau document nuance son précédent avis et introduit un nouveau concept emprunté à la FDA. Ainsi, la modification du traitement par médicament biologique relève, non pas d'une simple substitution par le pharmacien d'officine, mais plutôt d'une *interchangeabilité* à la stricte décision du médecin. L'ANSM prend donc de contre-pied la substitution par le pharmacien d'officine telle qu'elle est définie à l'article 47 et a remis au centre le rôle du prescripteur.

Si tout échange non contrôlé entre médicaments biologiques doit être évité, l'ANSM ouvre néanmoins une possibilité prudente vers une interchangeabilité, à condition de respecter les conditions suivantes:

- Information du patient ;
- Surveillance clinique appropriée lors du traitement ;
- Traçabilité des produits concernés.

En application à cette nouvelle doctrine, l'article 96 du LFSS pour 2017 (ex article 50 du PLFSS) encadre les conditions de mises en œuvre de l'interchangeabilité par les médecins prescripteurs des médicaments biosimilaires. Elle est autorisée sous le contrôle du prescripteur à condition d'en informer le patient et de procéder à une surveillance clinique adaptée. L'article 96 enterre donc définitivement la substitution à l'initiative du pharmacien d'officine ; celle-ci ne pourra s'effectuer que dans le cas où le prescripteur l'aura expressément autorisée.

Cette fois, des incitations financières sont prévues pour les médecins généralistes en intégrant dans les ROSP, un nouvel indicateur de pratique clinique pour la prescription de biosimilaires parmi les prescriptions d'insuline glargine (seul biosimilaire qui ne soit pas à Prescription Initiale Hospitalière) : avec un objectif cible supérieur à 20% des prescriptions (en nombre de boîtes ; seuil minimal de 20 boîtes). Cet indicateur comptant pour 30 des 940 points alloués pour mesurer l'atteinte des objectifs, et donc la rémunération perçue par le médecin [78]. Il est intéressant de noter que l'objectif de 20% des prescriptions est supérieur à la population naïve d'insuline glargine qui est de l'ordre de 10% (cf infra). En toute logique, ces nouveaux objectifs ne seront pas atteints sans procéder à des modifications de prescription dans le cadre de l'interchangeabilité.

#### **4. Les enjeux de l'initiation hospitalière**

En l'absence de « substitution systématique » ou de modifications franches des prescriptions dans le cadre de l'interchangeabilité, le potentiel d'économies reste limité à la population des « patients naïfs ». Elle est estimée en France à environ 80 000 nouveaux patients par an traités par insuline<sup>3</sup>, pour une population de patients « pré-traités » d'environ 700 000 individus. La proportion de patients « naïfs » d'insuline dans la population de diabétiques traités par insuline

---

<sup>3</sup> Données CNAM 2013

serait donc d'environ 10%. Tout l'enjeu économique réside donc dans la prescription du biosimilaire dès l'instauration du traitement par insuline.

#### 4.1. L'hôpital : une structure privilégiée pour l'instauration de l'insulinothérapie

Malgré un circuit de distribution quasiment exclusivement centré sur la ville et concentrant plus de 95% des volumes utilisés, l'insuline glargine est très souvent instaurée en milieu hospitalier. L'instauration de l'insulinothérapie à l'hôpital concernerait tous les patients DT1, le plus généralement à l'issue du bilan initial effectué en service de soins ; l'hospitalisation étant systématique pour la mise en route du traitement. Ces patients sont jeunes et seront donc traités par insuline pendant de nombreuses années. Les estimations varient pour les patients DT2, mais on estime que l'instauration de l'insuline à l'hôpital concernerait environ 1 patient sur 2 ; l'hospitalisation n'étant pas systématique [79, 80].

En 2008, 20% des séjours en endocrinologie avaient lieu dans un contexte de mise sous insuline ; 1 patient sur 5 pris en charge en service d'endocrinologie serait donc naïf d'insuline [81]. L'hôpital prendrait donc en charge une population de patients naïfs d'insuline plus importante. Enfin, le diabète est une pathologie chronique qui nécessite pour le patient d'acquérir (ou de maintenir) certaines compétences visant à le rendre autonome dans la gestion de sa maladie et du traitement. Ces connaissances sont dispensées au cours de programmes d'Education Thérapeutique du Patient (ETP), organisés par les praticiens hospitaliers et intégrés aux soins. Ils sont notamment l'occasion pour le patient, de comprendre les modalités d'un traitement par insuline et de prendre en main les stylos des insulines initiées lors de son hospitalisation.

#### 4.2. « Effet source » hospitalier

Au-delà de l'effet direct des prescriptions hospitalières délivrées en ville, il existe une relation plus globale pouvant s'exercer entre marchés hospitalier et ambulatoire. Ce phénomène de diffusion, appelé « effet source », est bien connu : dans un marché très concurrentiel, la présence d'une spécialité sur le marché hospitalier faciliterait sa pénétration sur le marché ambulatoire. Afin d'obtenir le référencement hospitalier, les industriels proposent leurs produits aux hôpitaux à des tarifs très inférieurs à ceux fixés en ville (voire quasi gratuits), dans l'objectif d'une modification des parts de marché ambulatoires en leur faveur.

L'influence de l'hôpital sur la ville est multiple. Tout d'abord, les praticiens hospitaliers initient ou recommandent des médicaments pour les patients reçus en consultation ou hospitalisés dans leurs services, et les prescriptions sont ensuite reprises sans modification par les prescripteurs de ville. Le passage à l'hôpital est également souvent associé à des modifications des traitements ambulatoires. Ces changements peuvent être basés sur des considérations cliniques, mais découlent aussi de l'effort de conciliation entre les traitements chroniques des patients hospitalisés et le livret thérapeutique du médicament de l'établissement. Enfin, les hôpitaux et notamment les CHU, sont les lieux de formation des jeunes médecins dont les habitudes de prescription, prises dans les services, peuvent se poursuivre dans leur exercice futur [82].

## **5. Les enjeux des PHEV pour les établissements de santé**

Au-delà des économies intra-hospitalières, il existe pour les établissements de santé, un enjeu important de régulation de l'impact direct qu'ils peuvent avoir sur les remboursements en ville.

Les prescriptions hospitalières exécutées en ville ou PHEV (anciennement PHMEV) correspondent aux prescriptions effectuées par un professionnel de santé exerçant en établissement de santé public ou privé mais délivrées en ville et donc comptabilisées dans l'enveloppe soins de ville. Elles regroupent les prescriptions de sortie (séjours hospitaliers), les prescriptions de consultations externes et celles des patients ambulatoires (services d'urgence). Ces remboursements concernent principalement les médicaments, mais aussi les dispositifs médicaux, les transports et les honoraires paramédicaux. Les prescriptions de médicaments remboursables sont réalisées par les pharmacies d'officine ou, dans une moindre mesure, les pharmacies à usage intérieur dans le cadre de la rétrocession. Il est important de noter que les PHEV ne sont qu'une dimension de l'influence de l'hôpital sur la ville, les prescriptions renouvelées en ville par les médecins généralistes et les spécialistes n'étant plus comptabilisées comme PHEV.

Les PHEV représentent près du quart des dépenses comptabilisées dans l'enveloppe « soins de ville » et ces dépenses progressent à un rythme d'évolution soutenu. Elles sont passées de 13,3 milliards d'euros en 2013 à 18,1 milliards d'euros, en 2015, soit une hausse annuelle moyenne de 6,3%. Sur la même période, le rythme d'évolution des dépenses de soins de ville hors PHEV n'a été que de +1,6%, les dépenses passant de 57,9 milliards d'euros en 2010 à 62,7 milliards

d'euros en 2015. De ce fait, elles constituent aujourd'hui le principal facteur de progression des dépenses de médicaments en ville [83].

Afin de maîtriser l'évolution de ces dépenses, la loi de Financement de la Sécurité Sociale pour 2010 pose les bases d'une régulation par la fixation un taux prévisionnel maximal d'évolution, arrêté par l'Etat et révisé chaque année [84, 85, 86]. Il est fixé pour la première fois en 2011 à 6% [87]. Il est de 4% en 2016 pour la période allant du 1<sup>er</sup> janvier 2017 au 31 décembre 2017 [88]. Cette régulation s'appuie sur les Contrats d'Amélioration de la Qualité et de l'Efficienc e des Soins (CAQES, ayant remplacés les CAQOS) ciblant des établissements dont les PHEV évoluent au-delà du taux fixé. Ils sont conclus pour une durée indéterminée entre les Agences Régionales de Santé et l'Assurance Maladie d'une part, et les établissements ciblés d'autre part. Les CAQES peuvent donner lieu à versement d'un intéressement en cas d'atteinte des objectifs ou à un reversement à la charge de l'établissement dans le cas contraire.

Le biosimilaire de l'insuline glargine pourrait donc être un levier de régulation des PHEV. Certes à relativiser : les dépenses liées à insuline glargine ne représentent que 0,6% du montant total des PHEV, mais les sommes restent considérables.

Rang	DCI	Montant des dépenses PHEV
1	ADALIMUMAB	247 054 451 €
2	SOMATROPINE	157 788 617 €
3	IMATINIB	155 312 100 €
4	ETANERCEPT	138 952 931 €
5	PEGFILGRASTIM	126 313 147 €
6	DARBEPOETINE ALFA	122 438 002 €
...	...	...
39	PARACETAMOL	40 574 071 €
40	ERLOTINIB	40 425 927 €
<b>41</b>	<b>INSULINE GLARGINE</b>	<b>39 978 315 €</b>
...	...	...
<b>TOTAL</b>		<b>6 210 581 664 €</b>

*Tableau 10. Les DCI présentant les dépenses les plus élevées, prescrites à l'hôpital et comptabilisées dans l'enveloppe « soins de ville », hors rétrocession, en 2015 (données Medic'AM)*

## PARTIE 4 : FREINS ET RETICENCES DES ACTEURS

### HOSPITALIERS

#### Introduction – constat en juin 2017

Etant donné les contraintes budgétaires qui pèsent sur les budgets hospitaliers et les dépenses de remboursement, l'environnement économique actuel crée un climat porteur pour les biosimilaires. Dans le cadre des mesures de régulation des dépenses de santé remboursables, les dernières LFSS ont d'ailleurs toutes placées les médicaments au cœur des objectifs d'économies.

Après 18 mois de commercialisation, la pénétration du biosimilaire de l'insuline glargine Abasaglar® reste modeste. Même si elle a plus que doublé sur les 6 derniers mois, elle n'est que de 3,7% sur le marché de l'insuline 100 UI/ml (Abasaglar® et Lantus®), soit 3,1% sur le marché de l'insuline glargine en général (Abasaglar®, Lantus® et Toujeo®). Sur la même période (de janvier 2016 à juin 2017), l'économie générée pour le système de santé n'a été « que » de 664 000 euros, un chiffre bien inférieur à ce qui pouvait être modélisé.

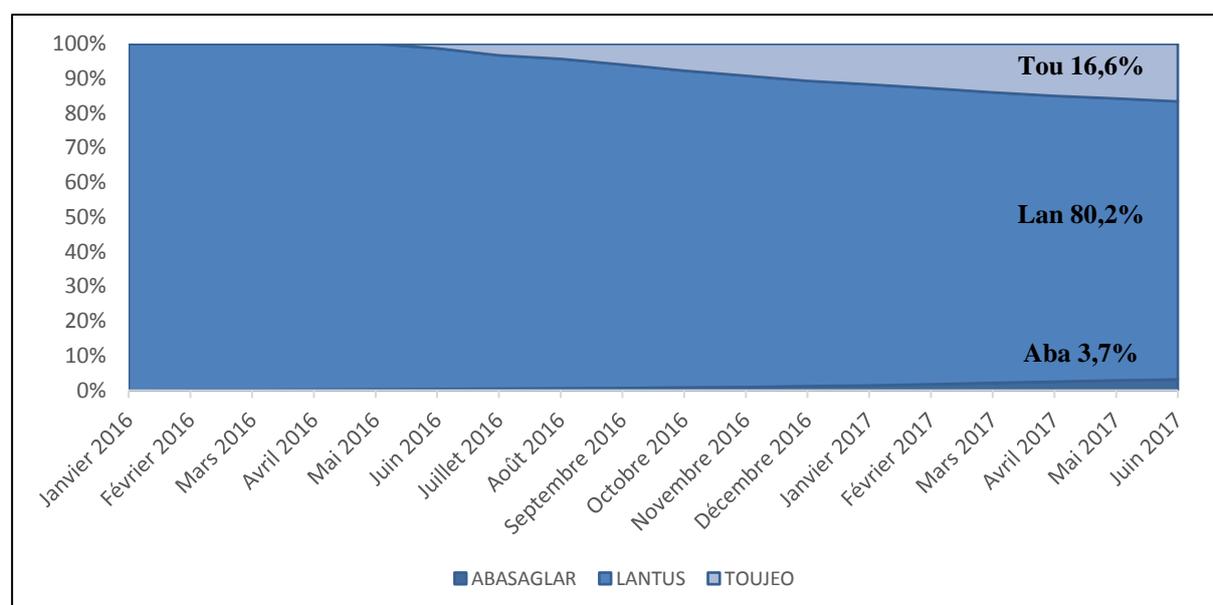


Figure 20. Part de marché en ville des différentes spécialités d'insuline glargine (en nombre d'UI- données Medic'AM)

La pénétration à l'hôpital est plus importante, mais elle reste faible et bien inférieure à celle du biosimilaire de l'infliximab après un an de commercialisation par exemple. Alors que la part de marché du biosimilaire est de 12,3% sur le marché strictement hospitalier, elle n'est que de 5,1% pour ce qui concerne les PHEV. Comme pour d'autres insulines, certains établissements ont a priori procédé à des « mono-références » : l'insuline glargine la moins onéreuse est référencée au livret thérapeutique de façon exclusive. Tous les patients sont alors traités par le biosimilaire le temps de l'hospitalisation, mais le traitement antérieur (si différent) n'est pas modifié : les patients pré-traités par Lantus® à leur admission, ressortent avec une prescription de Lantus®. Les initiations à l'hôpital sous le biosimilaire semblent relativement limitées.

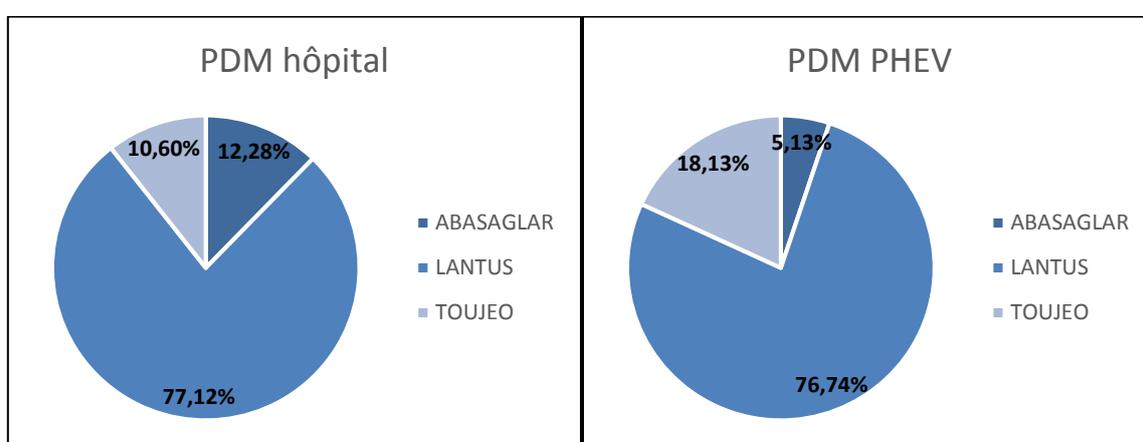


Figure 21. Part de marché à l'hôpital et des PHEV des différentes spécialités d'insuline glargine en juin 2017 (en nombre d'UI - données GERS et Medic'AM)

Dans cette dernière partie, nous tenterons donc d'analyser les freins qui peuvent persister en milieu hospitalier et de comprendre leurs rationnels. Car au-delà des habitudes des prescripteurs, des freins liés à la substitution/interchangeabilité et de la force de marketing du laboratoire Sanofi, la complexité de l'environnement hospitalier pourrait être parfois une entrave au déploiement des biosimilaires.

## 1. Freins à l'accès au marché hospitalier

### 1.1. Evaluation par la COMEDIMS et référencement

#### 1.1.1. Les enjeux et les freins au référencement hospitalier

Le référencement hospitalier ou admission au livret du médicament est la première étape pour l'utilisation hospitalière d'une nouvelle spécialité. Le livret du médicament, ou livret

thérapeutique, dresse la liste des produits pharmaceutiques disponibles au sein de l'établissement. Le choix des spécialités mises à disposition est établi par la COMEDIMS sur la base de l'évaluation des données cliniques, pharmacologiques, réglementaires et économiques. Il répond à un double objectif de rationalisation de « l'offre » en produits de santé au sein de l'établissement : celui de mettre à disposition les spécialités les plus efficaces, tout en limitant leur nombre au strict nécessaire.

La Commission du Médicament et des Dispositifs Médicaux Stériles<sup>4</sup> (COMEDIMS) est une commission hospitalière pluridisciplinaire qui participe à la définition de la politique du médicament et des dispositifs médicaux stériles dans chaque établissement de santé et qui est partie prenante dans la mise en place du Contrat du Bon Usage [89, 90]. Sa composition a été fixée par l'article R 5104-55 du CSP. Elle comprend entre autres, le directeur de l'établissement et des représentants des médecins et des pharmaciens.

Le référencement d'Abasaglar<sup>®</sup> au livret thérapeutique des établissements de santé sera donc soumis, comme toute nouvelle spécialité, à la décision de la COMEDIMS. Celle-ci devra de déterminer les modalités d'appréciation de l'équivalence thérapeutique entre le biosimilaire et la spécialité de référence Lantus<sup>®</sup>, trouver un consensus entre les différents acteurs et définir un cadre d'utilisation, en prenant en compte :

- Les freins cliniques potentiels des professionnels de santé en termes de d'efficacité et de tolérance immunologique (cf infra) ;
- Certaines caractéristiques techniques du biosimilaire qui peuvent être source de freins à un référencement (cf infra) ;
- Les enjeux économiques en ville. Car avec la baisse du prix du princeps lors des appels d'offres, les économies pourraient être assez limitées pour les établissements de santé (cf supra) ;

---

<sup>4</sup> Depuis « loi HPST », la constitution de diverses commissions, dont la COMEDIMS n'est plus imposée. La Commission Médicale d'établissement (CME) et le directeur sont dorénavant chargés d'organiser la politique d'amélioration de la qualité et de la sécurité des soins, dont la politique des produits de santé. Les COMEDIMS perdurent néanmoins au sein des établissements de santé, sous la responsabilité de la CME

- Les dispositions réglementaires spécifiques aux biosimilaires en termes d'interchangeabilité qui supposent le référencement du princeps et du biosimilaire bien que des « mono-références » soient possibles (cf supra) ;
- Le bon usage et l'objectif de rationalisation du livret thérapeutique : mettre à disposition une seconde spécialité d'insuline glargine pourrait être source d'erreurs d'administration et de mésusage.

### *1.1.2. La mise en concurrence*

Au-delà de la question du référencement, tout l'enjeu scientifique pour la COMEDIMS consiste à créer dans l'établissement, les conditions favorables à une mise en concurrence entre médicaments. Pour les génériques, ce sont les pouvoirs publics qui ont joué un rôle structurant dans la construction de ce marché. Les spécialités génériques sont mises en concurrence directe avec les princeps lors des appels d'offres. Et parfois même avec d'autres spécialités de la même classe thérapeutique (statines, sartans, IEC...), jugées comme équivalentes d'un point de vue thérapeutique [91]. Pour les biosimilaires, c'est la COMEDIMS qui, par son expertise, va devoir créer, en l'absence de cadre clair de substitution/interchangeabilité, de l'homogénéité entre ces produits et les thérapeutiques existantes, et devra fixer les conditions de leur mise en concurrence.

Ainsi et contrairement aux médicaments génériques, il n'y a pas un positionnement unique des COMEDIMS sur la question des biosimilaires et la politique mise en place est décidée en prenant en compte de la nature des produits évalués et le contexte.

Prenons pour illustrer, le cas de l'Agence Générale des Equipements et Produits de Santé (AGEPS), qui met en œuvre la politique de l'Assistance Publique des Hôpitaux de Paris (APHP) en matière d'équipements et de produits de santé et organise la COMEDIMS [62].

- Cas des EPO :

Début 2009, à la suite de deux demandes consécutives d'admission au livret thérapeutique de l'APHP concernant deux biosimilaires de l'EPO, la COMEDIMS de l'AGEPS a sollicité plusieurs avis d'experts. Ces derniers se sont exprimés défavorablement sur le principe d'interchanger une EPO princeps par une biosimilaire en cours de traitement. Ils ont estimé que le risque d'apparition de réactions immunogènes augmentait en cas de « switch » répétés chez les patients. Par conséquent, ces spécialités n'ont pas été mises en concurrence. Les EPO biosimilaires ont néanmoins été mises à disposition des prescripteurs via le grossiste-

répartiteur. En 2011, lors d'une réévaluation de l'ensemble de la classe, des experts ont de nouveau été sollicités. Cette fois-ci, ils se sont exprimés favorablement sur une mise en concurrence, du fait d'un recul de deux ans et de l'existence de données de tolérance sur le long terme. L'appel d'offres publié en 2012 a donc mis en concurrence l'ensemble des EPO à demi-vie courte disponibles (le princeps, les biosimilaires et une autre EPO princeps non biosimilarisée).

- Cas des G-CSF :

En 2009, compte tenu du haut degré de similarité entre les G-CSF biosimilaires, le princeps et les autres G-CSF à demi-vie courte, et du faible risque d'immunogénicité du fait qu'il s'agit de traitements courts, la COMEDIMS a émis un avis favorable à pour une mise en concurrence de tous les G-CSF à demi-vie courte. Celle-ci a été mise en œuvre lors d'un appel d'offres en 2011.

- Cas de l'infliximab :

A l'arrivée des premiers biosimilaires de l'infliximab en 2015, le COMEDIMS a sollicité l'avis d'un groupe d'experts composé de gastro-entérologues, rhumatologues et dermatologues et de pharmaciens des hôpitaux de l'APHP. Le groupe a émis un avis favorable à une mise en concurrence sur la DCI Infliximab pour la totalité des patients (naïfs et pré-traités) et à la mise en œuvre d'un marché de « sécurité » (inférieur à 10% des volumes utilisés, pour des besoins exceptionnels et spécifiques) pour l'une des spécialités non retenues à l'AO (Remicade® ou un des biosimilaires) [92]. Un positionnement similaire a été adopté par le CHU de Nice qui en 2015, a engagé une consultation en vue de la passation d'un marché public non alloti et ayant pour objet la « fourniture d'infliximab 100mg injectable princeps ou biosimilaire » dont l'objectif était de retenir une seule spécialité d'infliximab (princeps ou biosimilaire). Alors que la procédure d'attribution était en cours, le laboratoire MSD France qui commercialise le princeps Remicade® a contesté les conditions de passation de ce marché. Le tribunal administratif de Nice a annulé la procédure au motif que l'absence d'allotissement ne respectait pas les recommandations de l'ANSM de 2013 et l'article L.5125-23-2 du CSP qui encadrent la prescription médicale de médicaments biologiques et imposent aux prescripteurs de maintenir le même médicament biologique initialement délivré chez les patients déjà traités [93]. Par conséquent, l'appel d'offres de l'AGEPS a été adapté pour se mettre en conformité au CSP : la mise en concurrence sur la DCI infliximab a concerné uniquement les patients en initiation de traitement. Pour les patients déjà traités par Remicade® le marché en cours a été maintenu.

## 1.2. Procédure d'achat et stratégie allotissement

Nous ne limiterons ici notre analyse aux achats dans les établissements publics étant donné que le Code des Marchés Publics (CMP) qui régit l'utilisation des deniers publics en termes d'achat de fournitures et de services, ne s'applique pas aux établissements de santé privés. Chez ces derniers, le choix d'une offre est à la discrétion de l'acheteur. Il n'existe donc pas de freins réglementaires à l'accès au marché hospitalier privé.

C'est le pharmacien hospitalier qui, par délégation du directeur général, est responsable des achats des médicaments dans les établissements de santé et donc de la mise en œuvre des politiques décidées par les COMEDIMS. L'achat public de produits pharmaceutiques est soumis à un corpus de règles qui doit concilier l'environnement juridique du Code des Marchés publics à celui du Code de la Santé Public.

L'achat de médicament repose sur un système de procédures d'achats qui peuvent être concurrentielles ou non. Schématiquement, les marchés inférieurs à 25.000 € sont dispensés de mise en concurrence. Au-delà de 25.000 € et en-deçà du seuil de "procédure formalisée" (209.000 € pour les établissements publics de santé), les établissements peuvent recourir à une procédure de marché adapté (MAPA) qui offre quelques flexibilités dans les modalités de mise en œuvre. Au-delà du seuil, l'établissement doit recourir à une "procédure formalisée", appel d'offre ou procédure négociée :

- Les Marchés Négociés (MN) sont des procédures non concurrentielles, qui peuvent inclure une phase de négociation des prix entre l'acheteur et le fournisseur. Elles sont souvent utilisées pour l'achat de fournitures en situation de monopole ;
- Les Appels d'Offres (AO) sont des procédures concurrentielles qui ne permettent pas de négociations : l'offre proposée par le candidat est choisie et acceptée en l'état.

Dans le cas des AO, le besoin doit être décomposé en lots distincts qui seront attribués séparément au fournisseur dont l'offre a été retenue. L'allotissement est une étape stratégique qui doit, en accord avec la politique décidée par la COMEDIMS, permettre l'expression de l'ensemble des besoins des utilisateurs tout en favorisant la plus grande concurrence entre les fournisseurs. Dans le cas des médicaments, il peut être exprimé en DCI, en classe thérapeutique, en classe pharmacologique, ou en indications thérapeutiques.

Dans le cas présent, deux stratégies d'allotissement sont envisageables :

- Décomposer le besoin en deux lots distincts<sup>5</sup> : un premier lot destiné à traiter les patients naïfs d'insuline glargine ; un second lot destiné à traiter les patients pré-traités par le princeps. Seul le premier lot est donc ouvert à la concurrence du biosimilaire.
- Allotir un seul lot unique qui permet de référencer, soit le princeps, soit le biosimilaire.

L'allotissement en deux lots s'explique essentiellement par la volonté de certains établissements de suivre les recommandations de l'ANSM qui préconisaient en 2013 de limiter l'utilisation des biosimilaires aux patients "naïfs" et de continuer à fournir le princeps pour les patients pré-traités. Si le biosimilaire est retenu pour le lot des patients « naïfs », les deux spécialités sont alors inscrites au livret thérapeutique de l'établissement. Le choix de l'utilisation du biosimilaire ou du princeps appartient donc à chaque prescripteur de l'établissement. Ceci peut constituer un frein notable au déploiement du biosimilaire dans l'établissement car certains prescripteurs pourraient être tentés par un « *statu quo* » concernant Abasaglar®.

Allotir en un lot unique stimule au maximum la concurrence et est le plus efficace économiquement. Si le biosimilaire est retenu, c'est également la stratégie qui maximise sa pénétration dans l'établissement. Il devient alors la seule insuline glargine disponible au livret thérapeutique, pour le traitement des patients naïfs dans le cadre d'une initiation et pour le traitement des patients déjà initiés sous le princeps, tout au moins le temps de l'hospitalisation. En revanche, s'il n'est pas retenu à l'AO, le biosimilaire ne sera pas disponible pour une utilisation dans l'établissement. L'insuline étant souvent initiée au cours d'une hospitalisation, sa prescription devrait être plus limitée et restreinte aux sorties d'hospitalisation, à l'hôpital de jour et aux consultations externes. Il s'agit donc d'une stratégie d'allotissement plus risquée, à la fois pour l'industriel et pour l'établissement, si ce dernier souhaite se doter d'une politique en faveur du biosimilaire.

---

<sup>5</sup> A noter que ce même objectif peut également être atteint ayant recours à un AO avec un lot unique « patients naïfs » et en maintenant un MN pour le princeps

## 2. Freins liés à la forme pharmaceutique du biosimilaire

### 2.1. Absence de flacon

A la différence de Lantus<sup>®</sup>, Abasaglar<sup>®</sup> n'existe pas sous forme de flacons de 10 ml.

Nous l'avons vu précédemment, l'utilisation du flacon d'insuline glargine est très minoritaire en France où il représente moins de 1% des volumes. Son usage à l'hôpital reste néanmoins important : il y représente de 20% des boîtes utilisées.

L'argument avancé ici est souvent d'ordre économique. Pour limiter le risque de transmission virale, il est important de réserver chaque stylo pré rempli et chaque cartouche à un seul patient. Car après injection SC, du matériel biologique est retrouvé environ une fois sur 2 dans les cartouches : changer d'aiguille ne suffit donc pas à protéger les patients. De plus, la quantité totale d'insuline glargine délivrée au patient est bien supérieure à celle réellement utilisée au cours de l'hospitalisation<sup>6</sup>. Le patient repart généralement chez lui avec son stylo. L'utilisation de stylo pré-remplis ou de cartouches représente donc un surcoût pour les établissements de santé qui préfèrent parfois partager un flacon entre plusieurs patients. La quantité d'insuline délivrée répondant aux stricts besoins du patient au cours de son séjour.

L'effondrement des prix hospitaliers, consécutif à des mises en concurrence, devrait relativiser le surcoût d'utilisation du stylo pré-rempli. Les OMEDIT devront réévaluer l'usage du flacon dans les services de soins pour lever ce frein. Surtout qu'il est préférable, dans un souci de traçabilité de la date d'ouverture notamment, d'utiliser un stylo pré-rempli.

### 2.2. Dose maximale de 60UI

La sélection de la dose sur un stylo Lantus<sup>®</sup> (SoloSTAR<sup>™</sup>) s'effectue par intervalles de 1 unité, avec une dose maximale de 80 unités. Pour le premier stylo pré-rempli Abasaglar<sup>®</sup> (KwikPen<sup>™</sup>) sorti début 2016, cette dose maximale est de 60 UI. Les patients nécessitant plus de 60 UI par jour, souvent obèses, doivent donc s'administrer leur dose journalière en deux fois. Dans un

---

<sup>6</sup> Sur la base d'une durée moyenne de séjour en France de 7 jours (source ATIH) à la posologie moyenne de 30 UI/jour, un patient nécessite 210 unités d'insuline. Un stylo pré-rempli ou une cartouche en contient 300.

souci de confort et de qualité de vie, les prescripteurs pourraient donc préférer l'utilisation de Lantus® chez ces patients.

En l'absence de données précises sur cette population, il est difficile d'évaluer le frein pour le prescripteur. Mais il est fort probable qu'une population plus importante de patients nécessitant plus de 60 UI par jour, soit prise en charge en milieu hospitalier, dans les services de nutrition notamment.

Cette différence pourrait également être relevée et évaluée défavorablement par les commissions d'évaluation des offres lors des appels d'offres et constituer un frein à l'accès au marché hospitalier.

Un nouveau stylo KwikPen™ est commercialisé depuis avril 2017. A l'instar du SoloSTAR™ de Lantus®, sa dose maximale a été portée à 80 UI.

### **3. Freins cliniques à la prescription**

#### **3.1. Doutes quant à l'efficacité et à l'équivalence thérapeutique**

Une étude a été conduite par l'Agence du médicament belge auprès de médecins spécialistes, de pharmaciens hospitaliers et des directions d'hôpitaux dans le but d'évaluer les raisons de la faible pénétration des biosimilaires en Belgique. Des préoccupations touchant à l'efficacité des biosimilaires ont très fréquemment été rapportées pour justifier leurs réticences à y recourir, mais ces freins étaient moins marqués lorsqu'il s'agissait d'une initiation [94]. Il est très probable que ces doutes soient également prégnants en France. Elles trahissent en fait une méconnaissance ou une connaissance faussée des biosimilaires et de leurs procédures d'approbation, car d'un point de vue scientifique, toutes les exigences de l'Agence européenne des médicaments ont été remplies.

Un frein notable souvent avancé consiste en un déficit supposé de données d'efficacité dans des indications et situations spécifiques, certaines données ayant été extrapolées. Pour les biosimilaires de l'infliximab par exemple, les essais comparatifs de non infériorité PLANETAS et PLANETRA ont été menés en rhumatologie uniquement. Inflectra® et le Remsima® ont donc obtenu par extrapolation l'ensemble des AMM du Remicade®. Si bien que certains gastro-entérologues se sont opposés à l'utilisation des biosimilaires sous prétexte qu'ils ne disposaient

pas de données dans le traitement des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. Dans sondage en ligne national mené en 2015 par l'OMEDIT d'Alsace auprès de rhumatologues hospitaliers et libéraux, et de pharmaciens hospitaliers et d'officine, 61,8 % des pharmaciens et 67,2 % des rhumatologues ont indiqué que le principe d'extrapolation des indications était un élément pouvant empêcher la prescription des médicaments biosimilaires [95].

Dans le cas d'Abasaglar<sup>®</sup>, les essais comparatifs de phase III ont inclus des patients adultes DT1 et DT2. Ainsi, seules les indications chez l'adolescent et l'enfant ont été extrapolées. L'absence de données dans cette même population ne devrait cependant pas constituer un frein majeur à l'utilisation du biosimilaire.

Néanmoins, il appartient à l'industriel, aux pharmaciens hospitaliers et aux COMEDIMS d'informer et rassurer les professionnels de santé pour lever ces doutes.

### 3.2. Préoccupations liées au profil de sécurité et au risque de réaction immune

Les protéines médicaments produites par génie génétique, comme toutes les protéines, possèdent un potentiel immunogène intrinsèque. Et ce, d'autant plus quand leur structure diffère des motifs « du soi ». Elles induisent donc parfois une réponse immune indésirable qui s'accompagne de la production d'anticorps anti-médicament spécifiques. Les conséquences de cette immunogénicité sont variables. Le plus souvent, elle est sans conséquence clinique pour le patient ou entraîne de simples réactions allergiques. Plus rarement, une perte d'activité du médicament est rapportée (par le développement d'anticorps neutralisants), ou de graves réactions d'intolérance (anaphylaxie, hypersensibilité notamment) [96].

A cela, s'ajoute une immunogénicité extrinsèque provoquée par l'apparition de nouveaux motifs antigéniques à la surface de la molécule. De nombreux facteurs peuvent l'influencer: le procédé de fabrication et à la source biologique utilisée, le procédé de purification et les impuretés résiduelles, le procédé de formulation et la nature des excipients utilisés, les conditions de conservation et de stockage et la condition du patient.

Pour illustrer, on peut citer l'exemple tristement célèbre des érythroblastopénies d'origine immune apparues à la suite d'un changement de formulation d'Eporex<sup>®</sup> (époétine alpha) et ayant conduit au décès de 175 patients au début des années 2000. L'albumine humaine, auparavant utilisée comme stabilisant a été remplacée par du polysorbate 80 en raison

du risque de transmission du variant de la maladie de Creutzfeldt-Jakob. L'interaction du polysorbate 80 avec les huiles en silicone des joints de piston des seringues déstabiliserait l'époétine et augmenterait son immunogénicité [97].

Les médicaments biosimilaires, produits et formulés selon des procédés distincts, peuvent donc présenter un profil d'immunogénicité différent du médicament biologique de référence. Ces différences apparemment minimales peuvent avoir un impact sur son efficacité ou sa tolérance, et les changements multiples ou fréquents d'une spécialité à une autre pourraient exposer à un risque plus élevé de réponse immunologique (réaction « croisée ») contre la protéine d'intérêt thérapeutique. Surtout dans le cas de pathologies chroniques comme le diabète, où la protéine médicament est administrée pluri-quotidiennement et durant de nombreuses années.

Ces craintes ne sont pas spécifiques des prescripteurs hospitaliers, mais ils pourraient trouver chez eux un écho particulier : leurs patients sont souvent poly-pathologiques, plus âgés et/ou à l'état général plus dégradé et donc potentiellement plus sensibles à des réactions d'immunogénicité. Ces craintes pourraient donc constituer des freins significatifs à l'adoption d'un biosimilaire par les prescripteurs, au moins dans un premier temps. Dans le cadre d'une mise en place d'un traitement par biosimilaire, ces freins devraient être limités. Mais les prescripteurs devront être rassurés avant d'envisager des modifications de prescription dans le cadre de l'interchangeabilité, qui à l'heure actuelle, n'est toujours pas recommandée.

Même si la durée des essais de phase III et la taille des populations incluses ne permettent généralement pas de mettre en évidence de tels événements, les résultats des études ELEMENT 1 (536 patients DT1) et ELEMENT 2 (759 patients DT2) sont plutôt rassurants. Certains patients inclus dans les essais avaient été préalablement traités par Lantus<sup>®</sup>, et aucune différence significative en termes de profil d'immunogénicité n'a été mise en évidence. Ces résultats devront être confirmés par le système de pharmacovigilance en post-commercialisation.

Enfin, on peut tout de même rappeler que le laboratoire qui commercialise le biosimilaire de l'insuline glargine possède une expertise historique dans la production d'insuline, et maîtriser la production d'un médicament biologique, c'est maîtriser sa qualité.

## **4. Freins patients**

Le manque de confiance des patients envers les médicaments génériques a été un frein très important dans leur déploiement et reste toujours très prégnant en France. Malgré de nombreuses mesures incitatives (campagnes de sensibilisation, Tarif Forfaitaire de Responsabilité, « tiers-payant contre générique », etc...), la part en volume des médicaments génériques en France reste l'une des plus faibles d'Europe. Elle n'atteint que 31 % en France en 2013, contre 48 % au Royaume-Uni, 51 % en Allemagne et 63 % aux Pays-Bas [98].

Un médicament générique, moins coûteux, est considéré à tort par certains patients comme moins efficace ou source de plus d'effets indésirables. Mais qu'en est-il pour les médicaments biosimilaires ? La complexité de ces derniers complique d'avantage le débat et aucune campagne d'information et de sensibilisation à destination du grand public n'a été proposée. Après tout, le médicament générique concerne aujourd'hui tous les patients, à l'hôpital comme en ambulatoire, alors que l'usage du médicament biosimilaire était limité jusqu'alors, à des pathologies peu fréquentes et prises en charge principalement en milieu hospitalier.

Toujours est-il que le patient pourrait être réticent à être traité par cette « copie complexe » dont il ne parvient pas à percevoir le concept, et ce en l'absence d'incitations comparables à celles mises en place pour le médicament générique. En mai 2016, plusieurs associations de patients s'étaient d'ailleurs opposées à un principe de substitution systématique par le pharmacien d'officine [99]. L'information et la sensibilisation du patient par les prescripteurs et les infirmiers apparaissent ainsi déterminants dans cette problématique.

## **5. Commercialisation de l'insuline glargine 300UI/ml Toujeo®**

Certains patients insulino-résistants, en particulier s'ils sont obèses, nécessitent des doses plus importantes d'insuline. Pour diminuer le volume à injecter par voie sous-cutanée et ainsi faciliter l'injection, une insuline glargine trois fois concentrée a été développée. Cette nouvelle formulation s'est révélée offrir certains avantages pharmacocinétiques susceptibles d'avoir des bénéfices cliniques [100, 101]. Elle a donc été commercialisée en 2016 par le laboratoire Sanofi, sous le nom de Toujeo®. Cette nouvelle spécialité est indiquée dans le traitement du DT1 et du DT2 chez l'adulte et n'est disponible qu'en stylo-injecteur pré-rempli.

Une étude expérimentale publiée en 1987 avait déjà montré que la concentration de l'insuline pouvait influencer sa pharmacocinétique de résorption à partir du tissu sous-cutané [102]. A partir d'un moindre volume d'insuline injecté et donc d'une moindre surface de contact, la résorption apparaît plus lente et prolongée. Ainsi, les résultats de plusieurs études de PK/PD ont montré que les concentrations plasmatiques d'insuline et les débits de perfusion de glucose s'élèvent de façon plus progressive avec l'insuline glargine 300 UI/ml qu'avec la 100 UI/ml, pour atteindre des niveaux plus constants et plus prolongés, avec une exposition et une activité détectées jusqu'à 36 heures après l'injection. Une moindre variabilité intra-individuelle est également observée. Enfin, l'insuline glargine 300 UI/ml présente une biodisponibilité légèrement inférieure à celle de l'insuline 100 UI/ml. Le temps de présence plus élevé dans le tissu sous-cutané, la soumettrait plus longtemps à l'action de protéases (insulinases) susceptibles de la dégrader. Ceci explique pourquoi des besoins en insuline légèrement plus élevés avec l'insuline 300 UI/ml ont été observés dans les différentes études réalisées chez les patients DT1 et DT2 : la transition de Lantus® à Toujeo® peut nécessiter une dose plus élevée (hausse de 10-18 %, approximativement) pour atteindre les niveaux de glycémie plasmatique cibles. Les insulines glargine 300 UI/ml et 100 UI/ml ne sont pas bioéquivalentes et ne sont donc pas directement interchangeables.

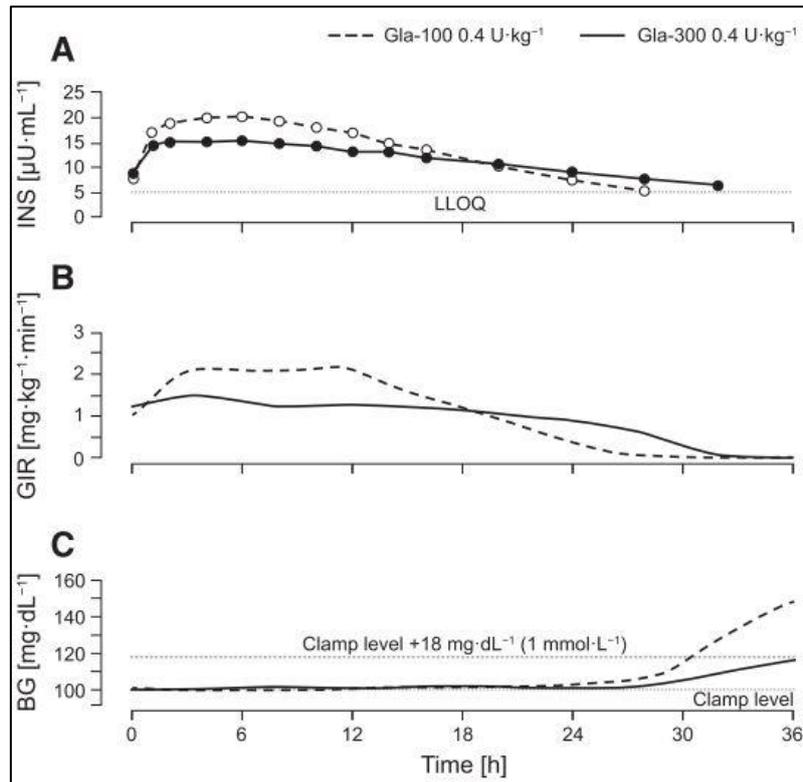


Figure 22. Profil pharmacodynamique de l'insuline glargine 300 UI/ml et 100 UI/ml chez des patients DT1 dans une étude de clamp euglycémique de 36 heures

L'action métabolique de l'insuline est déterminée par la quantité de glucose perfusée pour maintenir une glycémie constante après l'injection sous-cutanée de 0,4 U/kg d'insuline glargine [103].

L'évaluation clinique de l'insuline 300 UI/ml a reposé sur les données de 4 études de phase III conduites chez le patient DT2 (EDITION 1, 2 et 3) et DT1 (EDITION 4) et qui ont inclus environ 3000 patients. Dans ces quatre essais randomisés de non-infériorité, l'efficacité de l'insuline 300 UI/ml dans le contrôle glycémique (% HbA1c) a été comparable à celle de l'insuline 100 UI/ml.

Globalement, la fréquence des hypoglycémies sévères a peu différencié entre les groupes de traitement. Elle a été similaire chez les DT2 (2,3% pour Toujeo<sup>®</sup> versus 2,6% pour Lantus<sup>®</sup>) et légèrement inférieure avec Toujeo<sup>®</sup> chez les DT1 (6,6% versus 9,5% des patients traités) [104]. Cependant, une réduction significative du risque de survenue d'hypoglycémies nocturnes confirmées et/ou sévères entre la 9<sup>ème</sup> semaine et le 6<sup>ème</sup> mois (premier critère secondaire de jugement) a été mise en évidence avec Toujeo<sup>®</sup>. Elle a concerné uniquement les patients DT2 déjà traités par insuline (réduction de 21 % (p=0,0045) dans EDITION 1 et de 23 % (p=0,0380) dans EDITION 2). Aucune différence significative n'ayant été observée dans EDITION 3 pour

patients DT2 naïfs d'insuline traités par antidiabétiques oraux, ni dans EDITION 4 pour les patients DT1.

L'insuline glargine Toujeo® est donc globalement au moins aussi efficace que Lantus® et présente un profil de tolérance (en termes d'hypoglycémies) légèrement supérieur. L'avantage apporté par Toujeo® peut cependant être discuté au regard notamment de l'absence de bioéquivalence pouvant être source de confusions, de l'absence de réduction du nombre d'injection en cas de doses élevées (la dose maximale est de 80 UI, identique à Lantus) et d'un prix supérieur à celui de Lantus<sup>7</sup>. Si bien que certains auteurs dénoncent une « stratégie anti-copie » de Sanofi qui, face à la perte de brevet de son « block-buster », commercialise une « me-too drug » [105]. C'est une stratégie régulièrement adoptée par certains industriels à l'échéance brevetaire de leurs spécialités. Au prix d'un développement minime et anticipé, une « nouvelle » spécialité est proposée, censée apporter un petit « plus » en termes d'efficacité, de tolérance et/ou de commodité d'emploi. C'est ainsi que par exemple, l'anti H1 Xyzal® (lévocétirizine) succède au Zyrtec® (cétirizine), et l'antisécrétoire gastrique Inexium® (ésoméprazole) succède au Mopral® (oméprazole). Plus subtilement, c'est parfois l'évolution de la forme galénique qui permet l'obtention d'une « nouvelle » spécialité remboursable : c'est ainsi que l'anti-inflammatoire kétoprofène, commercialisé par le laboratoire Sanofi sous le nom Biproférid® 150 mg a été supplanté par le Biproférid® LP 100 mg. Ces nouvelles spécialités sont proposées en remplacement de leur aînées devenues généricables/biosimularisables et permettent ainsi de limiter l'effritement du chiffre d'affaire causé par la commercialisation de médicaments génériques ou biosimilaires.

En juin 2017, avec plus de 15% de parts de marché en ville et 18% pour les PHEV, le report des prescriptions de Lantus® vers Toujeo® est une réalité et constitue un frein majeur à la pénétration du biosimilaire Abasalar® à la ville comme à l'hôpital.

---

<sup>7</sup> Sur la base des PPTC et en considérant les doses de 10 à 18% supérieures parfois nécessaires, l'UI d'insuline glargine est Toujeo® est 4 à 11% plus cher de que l'UI de Lantus®



## CONCLUSION

Après un an et demi de commercialisation, la pénétration du biosimilaire de l'insuline glargine reste faible, en ville comme à l'hôpital, et les économies « substantielles » espérées par les autorités ne sont pas au rendez-vous. Le déploiement d'Abasaglar® en milieu hospitalier est pourtant essentiel. Par son influence sur la ville et son rôle dans la prise en charge initiale de l'insulinothérapie, l'hôpital est, par l'intermédiaire des initiations, un levier majeur pour la pénétration du biosimilaire de la glargine. Car en l'absence d'une substitution systématique par le pharmacien d'officine et de politiques incitatives franches en faveur de l'interchangeabilité par les prescripteurs, l'utilisation du biosimilaire reste, pour le moment encore, limitée aux seuls patients naïfs.

De nombreuses difficultés sont toutefois à rapporter. L'enjeu économique peut paraître limité pour certains hospitaliers si l'on s'en tient aux seules économies intra-hospitalières. Des doutes, parfois infondés, existent chez les professionnels de santé ou chez les patients quant à l'efficacité et la tolérance de cette nouvelle « copie » : insuffisance de données, craintes liées à l'extrapolation de l'efficacité... L'absence de cadre juridique précis en termes de substituabilité qui complexifie d'avantage le positionnement des COMEDIMS et la passation de procédures d'achat. Car maintenir le princeps et son biosimilaire au sein du même livret thérapeutique pourrait entraîner un certain « *statu quo* » vis-à-vis de Lantus® et favoriser le report des prescriptions vers Toujeo®, la nouvelle spécialité d'insuline glargine trois fois concentrée commercialisée par le laboratoire Sanofi.

Le recul apporté par l'expérience croissante d'utilisation et les incitations politiques devraient permettre aux professionnels de santé de dépasser un certain nombre de ces barrières et de faire bouger les lignes. Le 17 octobre 2017 est d'ailleurs parue une instruction émanant de la DGOS, de la DSS, de la DGS et de l'UNCAM, dans laquelle les autorités demandent aux ARS des plans d'action pour favoriser le recours aux médicaments biosimilaires et de déterminer des objectifs quantitatifs de prescription. A l'hôpital, l'objectif est d'encourager la mise en concurrence des spécialités et d'encourager la prescription des biosimilaires, notamment lors de consultations externes et de prescriptions de sortie d'hospitalisation, de façon systématique en initiation de traitement, et d'encourager les changements de prescription du princeps par un biosimilaire en continuité de traitement.



## REFERENCES

---

- [1] Banting F et al. Pancreatic extracts in the treatment of diabetes mellitus. *Can Med Assoc J* 1922; 12: 141-6.
- [2] Gerritsen VB. L'insuline: protéine du 20<sup>ième</sup> siècle. *Protein spotlight*. Avril 2001 N°9.
- [3] El Mghari G et al. Histoire de l'insuline : entre le biologique et l'artificiel. *Hegel* 2014 ; 4 : 208-11.
- [4] Scott DA et al. The effect of zinc salts on the action of insulin. *J Pharmacol Exp Ther* 1935; 55: 206.
- [5] Ryle A, Sanger F et al. The disulphide bonds of insulin. *Biochem J* 1955 ; 4: 60.
- [6] Hagedorn HC et al. Protamine Insulinate. *JAMA* 1936 ; 106: 177-80.
- [7] Moreau F et al. Les analogues de l'insuline : mise au point. *STV* 2007 ; 19 : 240-7.
- [8] University of California San Francisco. Diabetes Education Online.
- [9] Heinemann L. Variability of insulin absorption and insulin action. *Diabetes Technol Ther* 2002; 4: 673-82.
- [10] Brange J et al. Insulin structure and stability. *Pharm Biotechnol* 1993; 5: 315-50.
- [11] Hua QX et al. Conformational dynamics of insulin. *Front. Endocrinol* 2011; 2: 1-11.
- [12] Yalow RS et al. Immunoassay of endogenous plasma insulin in man. *J Clin Invest* 1960; 39: 1157-75.
- [13] Altman LK. A new insulin given approval for use in U.S. *New York Times* 1982.
- [14] Diabetes Control and Complications Trial Research Group : The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329 : 977-86.
- [15] UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group : Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type II diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998 ; 352 : 837-53.
- [16] McAulay V et al. Insulin analogues and other developments in insulin therapy for diabetes. *Expert Opin Pharmacother* 2003; 4: 1141-56.
- [17] Hirsch IB. Insulin analogues. *N Engl J Med* 2005; 352: 174-83.
- [18] Holleman F et al. Insulin lispro. *N Engl J Med* 1997 ; 337 : 176-83.
- [19] Simpson KL et al. Insulin aspartate. *Drugs* 1999; 57: 759-65.
- [20] Garg SK et al. Insulin glusidine : a new rapid-acting insulin analogue for the treatment of diabetes. *Expert Opin Pharmacother* 2005; 6: 643-51.
- [21] Howey DC et al. [lys (B28), Pro (B29)]-human insulin : an equipotent analog of human insulin with rapid onset and short duration of action. *Diabetes* 1991; 40: 423A.
- [22] Kang S et al. Subcutaneous insulin absorption explained by insulin's physicochemical properties. Evidence from absorption studies of soluble human insulin and insulin analogues in humans. *Diabetes Care* 1991; 14: 942-8.
- [23] Nosek L et al. Prandial blood glucose control with pre- and post-meal insulin glulisine versus regular human insulin. *Diabetes* 2004; 53: 139-40.

- 
- [24] Pampanelli S et al. Improved postprandial metabolic control after subcutaneous injection of a short-acting insulin analog in IDDM of short duration with residual pancreatic beta-cell function. *Diabetes Care* 1995; 18: 1452-9.
- [25] Vialettes B, Raccach D, Les analogues de l'insuline. Montrouge : John Libbey Eurotext 2006.
- [26] Howey DC et al. [lys B28), Pro (B29)]-human insulin. A rapidly absorbed analogue of human insulin. *Diabetes* 1994; 43: 396-402.
- [27] Bolli GB et al. Insulin analogues and their potential in the management of Diabetes mellitus. *Diabetologica* 1999; 42: 1151-67.
- [28] Heinemann L et al. Time-action profile of the long-acting insulin analog insulin glargine (HOE901) in comparison with those of NPH insulin and placebo. *Diabetes Care* 2000; 23: 644-9.
- [29] Bähr M et al. Growth promoting and metabolic activity of the human insulin analogue [GlyA21,ArgB31,ArgB32]insulin (HOE 901) in muscle cells. *Eur J Pharmacol* 1997; 320: 259-65.
- [30] Owens DR. Insulin preparations with prolonged effect. *Diabetes Technol Ther* 2011; 13: S5-S14.
- [31] Haute Autorité de Santé. Avis de la commission de la transparence Lantus®. 7 mai 2014.
- [32] Kurtzhals P et al. Albumin binding of insulins acylated with fatty acids : characterization of the ligand-protein interaction and correlation between binding affinity and timing of the insulin effect in vivo. *Biochem J* 1995; 15: 725-31.
- [33] Chapman et al. A review of its use in the management of type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2004; 64: 2577-95.
- [34] Larger E et al. Weight gain and insulin treatment. *Diabetes Metab* 2005; 31: 4551-56.
- [35] Borgoño CA, Zinman B. Insulins: past, present, and future. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2012;41:1-24.
- [36] Pieber T.R. et al. Comparison of insulin detemir and insulin glargine in subjects with type 1 diabetes using intensive insulin therapy. *Diabet.Med.*2007; 24: 635-642.
- [37] Fulcher GR et al. Glargine is superior to neutral protamine Hagedorn for improving glycosylated haemoglobin and fasting blood glucose levels during intensive insulin therapy. *Intern Med J* 2005; 35(9): 536-42.
- [38] Chase HP et al. Insulin glargine versus intermediate-acting insulin as the basal component of multiple daily injection regimens for adolescents with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr.* 2008; 153: 547-53.
- [39] Heller S et al. Comparison of insulin detemir and insulin glargine in a basal-bolus regimen, with insulin aspart as the mealtime insulin, in patients with type 1 diabetes: a 52-week, multinational, randomized, open-label, parallel-group, treat-to-target noninferiority trial. *Clin Ther.* 2009; 31: 2086-97.
- [40] Jabbour S. Primary care physicians and insulin initiation: multiple barriers, lack of knowledge or both? *Int J Clin Pract* 2008; 62: 845-7.
- [41] Haute Autorité de Santé. Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2. Janvier 2013.
- [42] Holman RR, Farmer AJ, Davies MJ, et al. Three-year efficacy of complex insulin regimens in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009;361:1736-47.

- 
- [43] Société Francophone du Diabète. Position des experts ADA-EASD sur la prise en charge de l'hyperglycémie chez les patients diabétiques de type 2 : une stratégie centrée sur le patient. Médecine des maladies métaboliques 2012. Volume 6.
- [44] Les investigateurs de l'essai ORIGIN : Gerstein HC et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. N Engl J Med 2012;367: 319-28.
- [45] Swinnen SG et al. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011, Issue 7.
- [46] Gerstein HC et al. Basal Insulin and Cardiovascular and Other Outcomes in Dysglycemia. N Engl J Med 2012;367:319-28.
- [47] Swinnen SG et al. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011, Issue 7: CD006383.
- [48] Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Rapport d'expertise des médicaments issus des biotechnologies aux médicaments biosimilaires. Etats des lieux juillet 2011.
- [49] Dörner et al. The role of biosimilars in the treatment of rheumatic diseases. Ann Rheum Dis 2012.
- [50] Horton HR et al. Principles of Biochemistry. Prentice Hall 2002.
- [51] Chance RE et al. Research, Development, Production, and Safety of Biosynthetic Human Insulin. Diabetes Care 1993; 16: 133-42.
- [52] Mellstedt H et al. The challenge of biosimilars. Annals of Oncology 2007; 19: 441-9.
- [53] Meredith PA. Potential concerns about generic substitution: bioequivalence versus therapeutic equivalence of different amlodipine salt forms. Curr Med Res Opinion 2009; 25: 2179-89.
- [54] European Medicines Agency. Guideline on similar biological medicinal products.
- [55] European Medicines Agency. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues.
- [56] European Medicines Agency. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance : non-clinical and clinical issues.
- [57] European Medicines Agency. Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant human insulin and insulin analogues.
- [58] Vleminckx C et al. Guidelines EMA pour le développement de médicaments biosimilaires. Oncologie 2011 ; 13 : 191-5.
- [59] Declerck PJ. Produits biologiques et biosimilaires : science et implications. J Pharm Clin 2013 ; 32 : 17-22.
- [60] Ben-Maimon CS et al. Biogenerics at the crossroads. Nature Biotechnology 2006 ; 26 : 268-9.
- [61] Arnoux PY. L'optimisation de l'attractivité de la France pour la production biologique.
- [62] Bocquet F. Les médicaments biosimilaires : enjeux économiques et politiques. Paris : éditions de santé 2015.
- [63] EMA. European public assessment reports Abasria®. Juin 2014
- [64] Haute Autorité de santé. Avis de la Commission de la Transparence Abasaglar®. 23 septembre 2015.
- [65] Autorité de la concurrence. Fiche 7 : la fixation des prix des médicaments.
- [66] Giorgi D. Le comité économique des produits de santé et la politique économique du médicament : règles et compétences. Annales Pharmaceutiques Françaises 2017 ; 75 : 359-72.
- [67] Girault D et al. Biosimilaires : de la technique au <sup>83</sup>medicoéconomique. Thérapie 2015 ; 70 : 37-46.

- 
- [68] Ministère des affaires sociales, de la santé et des droits des femmes. Avis relatif aux prix de spécialités pharmaceutiques. JORF n°0219 du 22 septembre 2015.
- [69] Ministère des affaires sociales, de la santé et des droits des femmes. Avis relatif aux prix de spécialités pharmaceutiques. JORF n°0005 du 7 janvier 2016.
- [70] Godeluck S. Assurance-maladie : le coût du diabète risque de s'envoler. Les Echos, 24/08/2016.
- [71] Institut de veille sanitaire. Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire N°34-35. Novembre 2015.
- [72] Institut de veille sanitaire. Prévalence et incidence du diabète, et mortalité liée au diabète en France Synthèse épidémiologique. Novembre 2010.
- [73] Charbonnel B. Épidémiologie du diabète traité par insuline dans les régions françaises : une analyse rétrospective transversale des bases de données de remboursement de l'Assurance Maladie. *Diabetes & Metabolism* 2017 ; 43 : A67.
- [74] Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Les médicaments biosimilaires Etat des lieux. Septembre 2013.
- [75] Article 47 de la loi n° 2013-1203 du 23 décembre 2013 de financement de la sécurité sociale pour 2014. JORF n°0298 du 24 décembre 2013.
- [76] Le Pen C. Les biosimilaires en 15 questions. Avril 2014.
- [77] Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. État des lieux sur les médicaments biosimilaires. Mai 2016.
- [78] Ministère des affaires sociales et de la santé. Arrêté du 20 octobre 2016 portant approbation de la convention nationale organisant les rapports entre les médecins libéraux et l'assurance maladie signée le 25 août 2016. JORF n°0248 du 23 octobre 2016.
- [79] Halimi S. Perspectives pour améliorer la prise en charge des patients diabétiques de type 2 sous insuline. *Médecine des maladies Métaboliques* 2015 ; 9 : 34-42.
- [80] Haute Autorité de Santé. Synthèse guide du parcours de soins diabète de type 2 de l'adulte. Mars 2014.
- [81] Ricci P et al. Dynamique des dépenses hospitalières des personnes traitées pour diabète, en France (2007-2008). *Pratiques et organisation des soins* 2010 ; 41 : 293-301.
- [82] Gallini A et al. Effets de la sélection de médicaments des centres hospitaliers universitaires sur les prescriptions en ville : une analyse sur neuf classes pharmacologiques. *Revue française des affaires sociales* 2013 ; 3 : 42 : 67.
- [83] Commission des comptes de la Sécurité Sociale. Les comptes de la Sécurité Sociale, résultats 2015, prévisions 2016 et 2017. Septembre 2016.
- [84] Article 47 de la loi n° 2009-1646 du 24 décembre 2009 de financement de la sécurité sociale pour 2010. JORF n°0300 du 27 décembre 2009.
- [85] Article 72 de la loi n° 2010-1594 du 20 décembre 2010 de financement de la sécurité sociale pour 2011. JORF n°0295 du 21 décembre 2010.
- [86] Ministère du travail, de l'emploi et de la santé. Décret n°2011-453 du 22 avril 2011 relatif à la régulation des dépenses de médicaments et de la liste des produits et prestations résultant de prescriptions médicales

---

effectuées dans les établissements de santé et remboursées sur l'enveloppe des soins de ville. JORF n°0097 du 24 avril 2011.

[87] Ministère du travail, de l'emploi et de la santé. Arrêté du 26 avril 2011 fixant le taux prévisionnel d'évolution des dépenses de médicaments et de la liste des produits et prestations résultant de prescriptions médicales effectuées dans les établissements de santé et remboursées sur l'enveloppe des soins de ville. JORF n°0998 du 27 avril 2011.

[88] Ministère des affaires sociales et de la santé. Arrêté du 30 décembre 2016 fixant pour 2017 le taux prévisionnel d'évolution des dépenses mentionné au I de l'article L. 162-30-2 du code de la sécurité sociale et le taux prévisionnel de prescription des médicaments inscrits au répertoire des groupes génériques prévu au II du même article. JORF n°0304 du 31 décembre 2016.

[89] Ministère de la Santé et des Solidarités. Décret n°2005-1023 du 24 août 2005 relatif au contrat de bon usage des médicaments et des produits et prestations mentionné à l'article L. 162-22-7 du code de la sécurité sociale. JORF n°198 du 26 août 2005.

[90] Ministère de la Santé et des Solidarités. Circulaire n°DHOS/E2/DSS/1C/2006/30 du 19 janvier 2006

[91] Nouguez E. La définition des médicaments génériques entre enjeux thérapeutiques et économiques. Revue française des affaires sociales 2007 ; 3 : 99-121.

[92] Agence Générale des Equipements et Produits de Santé. Le bulletin de la COMEDIMS. Décembre 2015.

[93] Tribunal administratif de Nice. Ordonnance N°1501808 du 22 mai 2015.

[94] Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé. Freins et leviers à l'adoption des biosimilaires en Belgique. 2013.

[95] Beck M et al. Les médicaments biosimilaires : quels enjeux pour les professionnels de santé ? mt 2016 ; 22 : 354-63.

[96] Prugnaud JL, Trouvin JH. Les biosimilaires. Paris : Springer 2011.

[97] Haute Autorité de Santé. Avis de la Commission de la Transparence d'Eprex® du 6 avril 2010.

[98] Nouguez E. Médicaments génériques : pourquoi la France est à la traîne. Le Point, 29/09/2016

[99] Tran Thimly L. Biosimilaires : cafouillage autour de la substitution par les pharmaciens. Le Moniteur des Pharmacies, 17/10/2016.

[100] Scheen AJ. Le médicament du mois Insuline glargine 300 U/ml (Toujeo®). Rev Med Liège 2016 ; 71 : 101-7.

[101] Hilgenfeld R et al. The evolution of insulin glargine and its continuing contribution to diabetes care. Drugs 2014; 74: 911- 27.

[102] Scheen AJ al. U-100 insulin gives some protection against metabolic deterioration due to CSII interruption. Diabetes Care 1987; 10: 707-11.

[103] Becker RH et al. New insulin glargine 300 Units . mL<sup>-1</sup> provides a more even activity profile and prolonged glycemic control at steady state compared with insulin glargine 100 Units . mL<sup>-1</sup>. Diabetes Care 2015; 38: 637-43.

[104] Haute Autorité de Santé. Avis de la commission de la transparence Toujeo®. Octobre 2015.

[105] Rédaction Prescrire. Insuline glargine à 300 U/ml (Toujeo®) Une stratégie anticopie source de confusions. Prescrire 2016 ; 36 : 390.



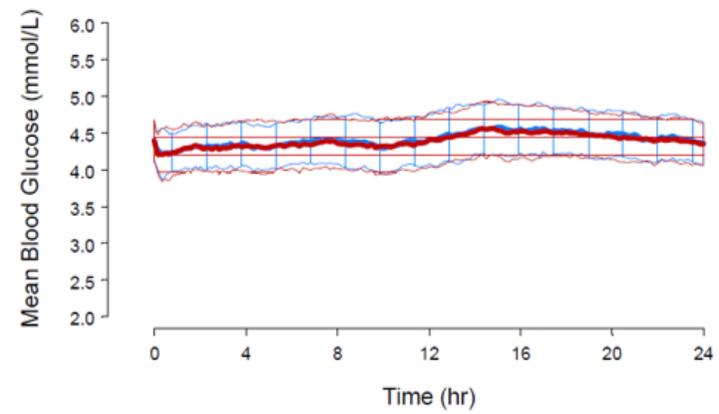
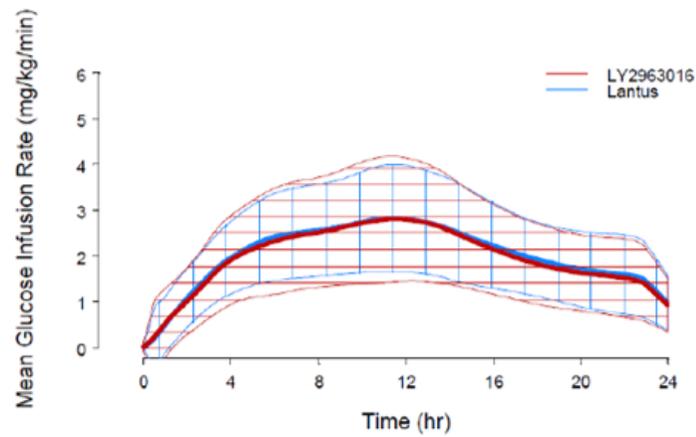
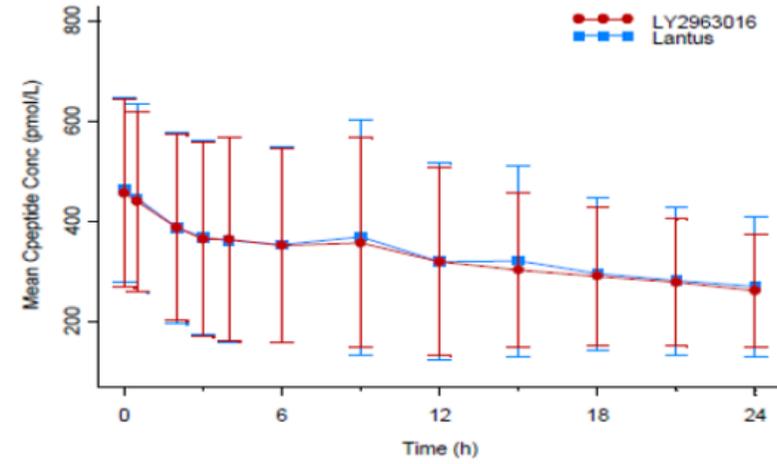
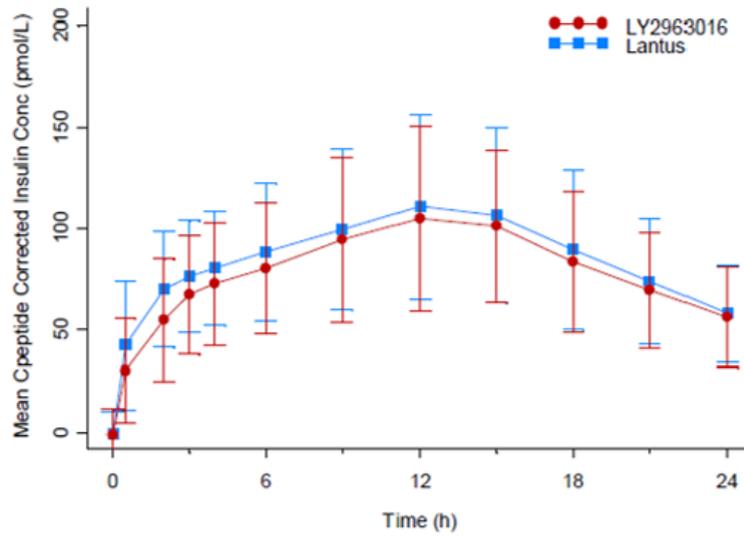


Etude	Type d'étude	Effectifs	Population étudiée	Schémas thérapeutiques	Objectif principal
ABEA	Etude pivot, randomisée, en double-aveugle, en crossover répliqué sur 4 périodes, avec 2 injections d'insuline, en clamp euglycémique de 24 h.	80 sujets randomisés 78 sujets ayant terminé l'étude	Adultes sains Agés de 18 à 60 ans IMC de 18,5 à 32,0 kg/m <sup>2</sup>	ABASAGLAR ou LANTUS-UE 0,5 U/kg, en SC en dose unique.	Démontrer l'équivalence PK d'ABASAGLAR par rapport à LANTUS-UE.
ABEI	Etude randomisée, en ouvert, en crossover sur 2 périodes, avec 2 injections d'insuline, en clamp euglycémique de 24 h.	16 sujets randomisés 13 sujets ayant terminé l'étude	Adultes sains Agés de 21 à 60 ans IMC de 18,5 à 29,9 kg/m <sup>2</sup> .	ABASAGLAR ou LANTUS-UE en SC à la dose de 0,5 U/kg.	Démontrer la biodisponibilité relative d'ABASAGLAR par rapport à LANTUS-UE.
ABEM	Etude randomisée, en double-aveugle, en crossover sur 4 périodes, avec 4 injections d'insuline, en clamp euglycémique de 24 h.	24 sujets randomisés 23 sujets ayant terminé l'étude	Adultes sains, sans antécédent de diabète de 1er degré connu Agés de 21 à 65 ans IMC de 18,5 à 29,9 kg/m <sup>2</sup>	ABASAGLAR ou LANTUS-UE en SC à la dose de 0,3 et de 0,6 U/kg.	Comparer la PK d'ABASAGLAR et à celle de LANTUS-UE après injection de 2 doses différentes.
ABEE	Etude randomisée, en double aveugle, en en crossover sur 2 périodes, avec une dose unique d'insuline, en clamp euglycémique post-dose de 42 h.	20 sujets randomisés 20 sujets ayant terminé l'étude	Patients DT1 depuis >1 an avant le début de l'étude Agés de 18 à 60 ans IMC ≤ 29 kg/m <sup>2</sup> HbA1c ≤ 10,0% Taux de peptide C ≤ 0,3 nmol/l	ABASAGLAR ou LANTUS-UE en SC à la dose de 0,3 U/kg.	Démontrer la durée d'action d'ABASAGLAR par rapport à LANTUS-UE chez des patients DT1
ABEN	Etude pivot, randomisée, en double-aveugle, en crossover sur 4 périodes, avec 2 injections d'insuline, en clamp euglycémique de 24 h.	40 sujets randomisés 34 sujets ayant terminé l'étude	Adultes sains Agés de 21 à 65 ans IMC de 18,5 à 29,9 kg/m <sup>2</sup> .	LANTUS-US et LANTUS-EU en SC à la dose de 0,5 U/kg.	Démontrer l'équivalence PK de LANTUS-UE par rapport LANTUS-US.

*Annexe 2. Etudes cliniques de phase I - PK/PD présentées dans le dossier d'AMM d'Abasaglar®*

Etude	Type d'étude et objectif	Effectifs	Population étudiée	Schémas thérapeutiques	Critère principal d'évaluation
ELEMENT - 1 (ou ABEB)	<p>Etude de non-infériorité, randomisée, prospective, contrôlée, en ouvert, 2 bras parallèles, multicentrique, ayant comparé ABASAGLAR et LANTUS (-EU et -US).</p> <p>Attribution du traitement stratifiée selon les pays, le taux d'HbA1c à la visite 1 (&lt;8,5% ou ≥8,5%), et selon l'heure de l'injection de l'insuline basale (journée ou en soirée / coucher).</p> <p>Etude sur 56 semaines :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 24 semaines de traitement</li> <li>- 28 semaines de période d'extension</li> <li>- 4 semaines de suivi</li> </ul>	<p>536 sujets randomisés</p> <p>509 sujets ayant terminé l'étude après 24 semaines de traitement</p> <p>490 sujets ayant terminé l'étude après 52 semaines de traitement</p>	<p>Patients DT1 depuis ≥ 1 an</p> <p>Agés ≥18 ans</p> <p>IMC ≤35 kg/m<sup>2</sup></p> <p>HbA1c ≤11%,</p> <p>Traités par insulinothérapie « basal-bolus » depuis &gt; 1 an</p> <p>NB : l'insulinothérapie « basal-bolus » comprenant la même insuline basale (NPH, LANTUS ou détémir) ≥ 3 mois avant le début de l'étude, et associée à des injections d'insuline rapide humaine ou d'analogues de l'insuline (lispro, asparte ou glulysine)</p>	<p>Stratégie « basal-bolus » : Insuline glargine en association avec l'insuline lispro.</p> <p>Traitement par LANTUS ou par ABASAGLAR selon le bras de traitement.</p> <p>NB : Doses d'insuline glargine calculées en fonction de la dose (en UI) d'insuline basale que le patient prenait avant d'entrer dans l'étude.</p>	<p>Modification du taux d'HbA1c entre le début de l'étude (Visite 1) et la fin de l'étude (Semaine 24 ou au moment de la dernière visite reportée).</p>
ELEMENT - 2 (ou ABEC)	<p>Etude de non-infériorité, randomisée, prospective, contrôlée, en double aveugle, 2 bras parallèles, multicentrique, ayant comparé ABASAGLAR et LANTUS (-EU et -US).</p> <p>Etude sur 28 semaines :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 24 semaines de traitement</li> <li>- 4 semaines de suivi</li> </ul>	<p>759 sujets randomisés</p> <p>662 sujets ayant terminé l'étude</p>	<p>Patients DT2</p> <p>Agés ≥ 18 ans</p> <p>IMC ≤45 kg/m<sup>2</sup></p> <p>Traités par ≥ 2 ADOs depuis ≥ 12 semaines, associés ou non à LANTUS</p> <p>Patients naïfs de traitement par insuline, avec un contrôle glycémique inadéquat : 7,0% ≤ HbA1c ≤ 11,0%</p> <p>Patients déjà traités par insuline, avec un contrôle adéquate ou non de leur glycémie (HbA1c ≤11.0%)</p>	<p>Insuline glargine utilisée en association avec des ADOs.</p> <p>NB: tous les patients avaient pour consigne de continuer leur traitement par ADOs qu'ils avaient avant d'entrer dans l'étude.</p>	<p>Modification du taux d'HbA1c à partir du début de l'étude (Visite 1) jusqu'à la fin de l'étude (Semaine 24 ou au moment de la dernière visite reportée).</p>

*Annexe 3. Etudes pivots de phase III (efficacité et tolérance) présentées dans le dossier d'AMM d'Abasaglar®*



Note: Thick solid lines are mean profiles and the bands are corresponding 90% confident interval bands.

Annexe 4. Profils PK/PD de l'étude ABEA (volontaires sains ; dose de 0,5 U/kg)

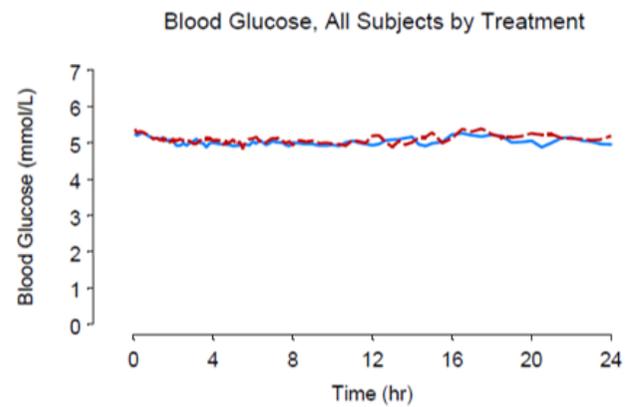
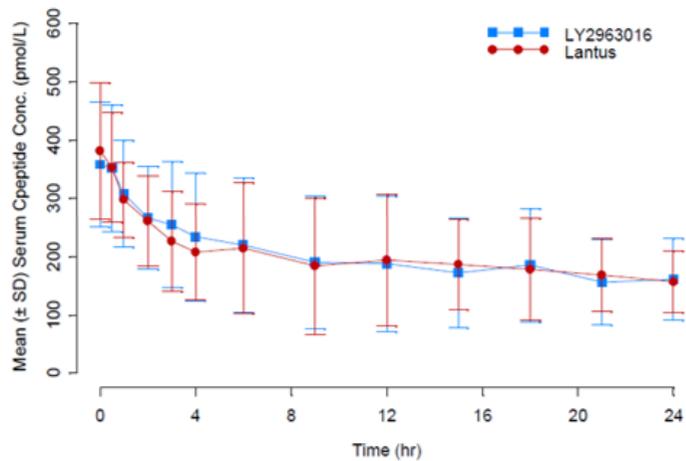
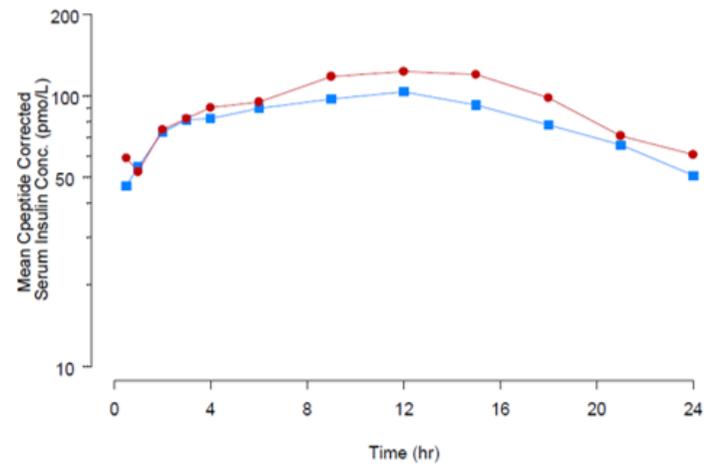
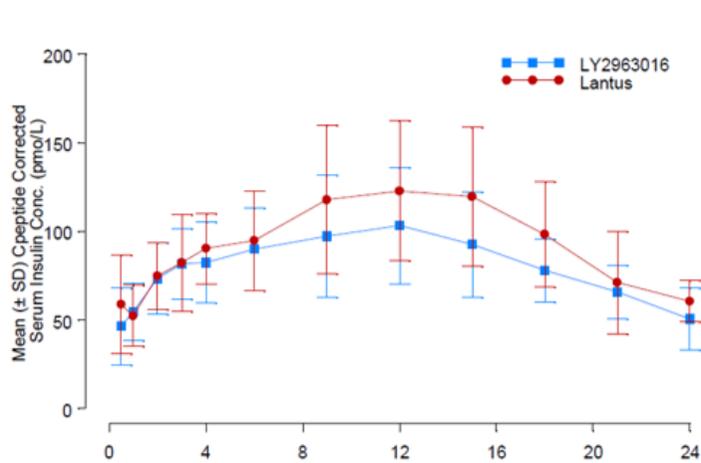
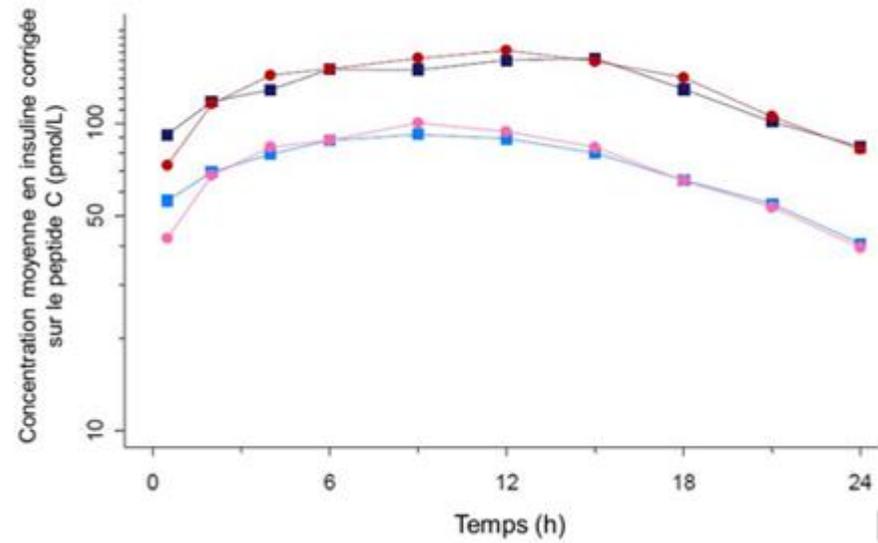
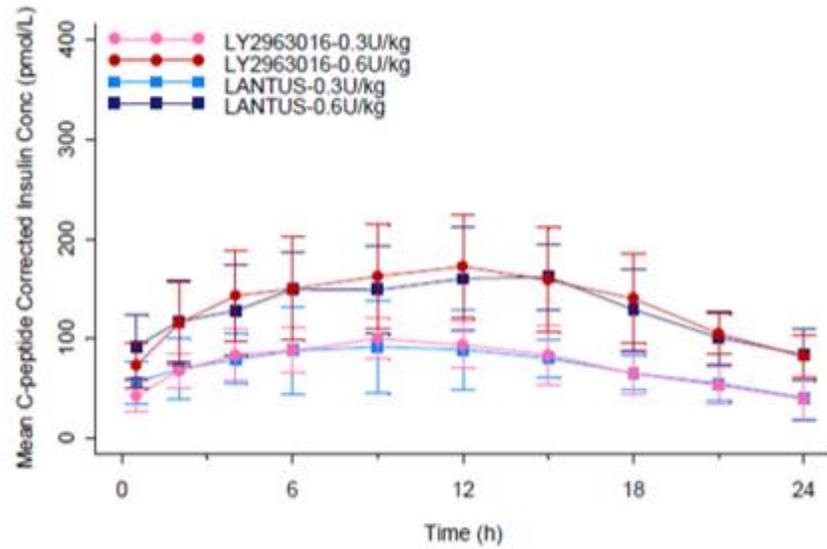
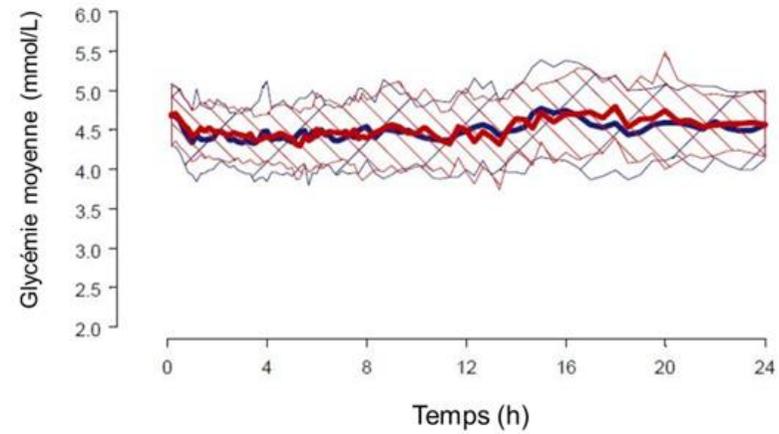
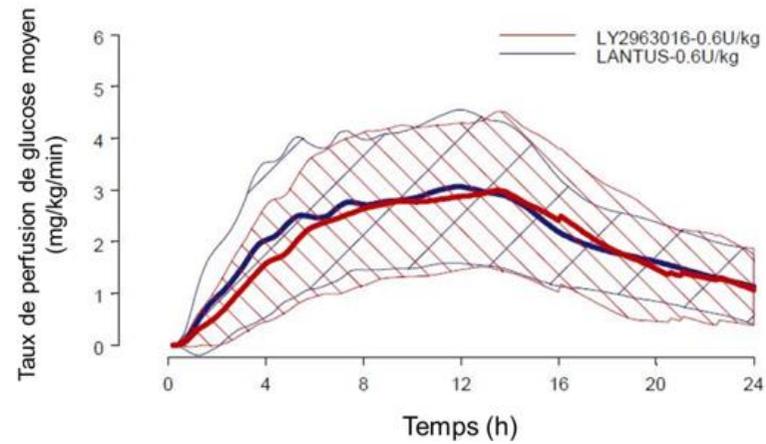
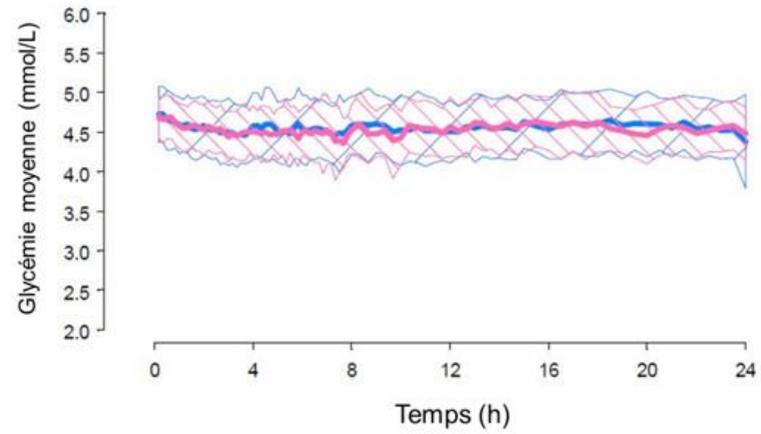
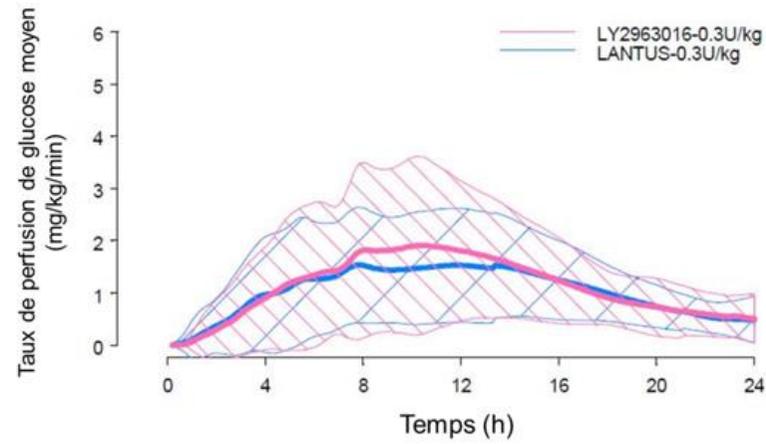


Figure ABEI.7.3. Mean glucose infusion rate versus time profiles and the corresponding glucose levels following a single subcutaneous administration of LY2963016 (0.5 U/kg) and LANTUS (0.5 U/kg).

Annexe 5. Profils PK/PD de l'étude ABEI (volontaires sains ; dose de 0,5 U/kg)



Annexe 6. Profils PK de l'étude ABEM (volontaires sains, doses de 0,3 U/kg et 0,6 U/kg)



Annexe 7. Profils PD de l'étude ABEM (volontaires sains, administration d'insuline glargine aux doses de 0,3 U/kg et 0,6 U/kg)

## 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'insuline glargine Lantus<sup>®</sup> est aujourd'hui l'insuline la plus prescrite en France et les dépenses liées à son utilisation sont très élevées, et augmentation depuis plusieurs années. A l'expiration de son brevet fin 2015, le marché s'est ouvert à la concurrence d'un premier biosimilaire Abasaglar<sup>®</sup>, dont la commercialisation promet des économies conséquentes. Ce travail vise à comprendre les enjeux pour le système de santé, et les implications et les freins du secteur hospitalier dans son déploiement. Car au-delà des enjeux strictement hospitaliers, l'hôpital est un levier majeur pour la pénétration du biosimilaire sur le marché de la glargine.

---

## **TITRE et RESUME en anglais :**

### **Stakes and barriers for the use of the first insulin glargine biosimilar in hospitals**

The insulin glargine Lantus<sup>®</sup> is currently the most prescribed insulin in France and its use led to high and increasing cost for the health system. At the patent expiry at the end of 2015, the market opened up to competition of a first biosimilar Abasaglar<sup>®</sup>, whose marketing promises significant savings. This work aims to understand the issues for the health system, and the implications and the barriers of the hospital sector in the biosimilar implementation. Because beyond strictly hospital issues, the hospital is a major lever for biosimilar penetration in the glargine market.

---

**MOTS-CLES :** Insuline glargine, biosimilaire, médicament biologique, diabète, concurrence, économie, Lantus, Abasaglar

---

## **INTITULE et ADRESSE de L'UFR ou du laboratoire :**

U.F.R. des Sciences Pharmaceutiques  
146 rue Léo Saignat  
33076 Bordeaux Cedex