



**HAL**  
open science

# Freins et leviers à l'utilisation des médicaments biosimilaires : de la mise en place d'une politique de santé régionale à la pratique professionnelle

Léa Dutel

► **To cite this version:**

Léa Dutel. Freins et leviers à l'utilisation des médicaments biosimilaires : de la mise en place d'une politique de santé régionale à la pratique professionnelle. Sciences pharmaceutiques. 2018. dumas-01845352

**HAL Id: dumas-01845352**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01845352>**

Submitted on 20 Jul 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 2018

N°65

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

Présentée et soutenue publiquement

Par Léa, Marlène Dutel

Née le 20 janvier 1991 à Bordeaux

Titre de la thèse

Freins et leviers à l'utilisation des médicaments biosimilaires : de la mise en place d'une politique de santé régionale à la pratique professionnelle.

Directeur de thèse :

Pr Jérôme Wittwer

Jury :

Mme Marie-Claude Saux	Professeur émérite	Présidente du jury
M Jérôme Wittwer	Professeur des universités	Membre du jury
Mme Bestel	Professeur des universités	Membre du jury
Mme Tamara Roberts	Sociologue, chercheur	Membre du jury



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



# REMERCIEMENTS

*Au Pr Marie-Claude SAUX, présidente du jury*

Pour me faire l'honneur de présider ce jury. Je vous remercie pour vos conseils, votre sympathie, votre écoute et soutien tout au long de cette année. Veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements.

*Au Pr Jérôme WITTWER, directeur de cette thèse*

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de diriger cette thèse. Je vous remercie de l'intérêt que vous avez porté à ce travail, pour vos conseils et votre aide.

*A Mme Tamara Roberts,*

Pour m'avoir fait l'honneur de juger cette thèse. Je vous remercie de m'avoir initiée aux entretiens semi-directifs.

*Au Pr Isabelle Bestel,*

Pour m'avoir fait l'honneur de juger cette thèse. Je vous remercie de l'intérêt que vous avez porté à ce travail.

*A ma famille et amis,*

Votre présence et votre amour font la personne que je suis aujourd'hui.

Je vous remercie pour votre soutien et votre écoute à chaque étape importante de ma vie.

## **Table des matières**

<b>TABLE DES MATIERES .....</b>	<b>6</b>
<b>TABLE DES ILLUSTRATIONS.....</b>	<b>8</b>
<b>LISTE DES FIGURES.....</b>	<b>8</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX .....</b>	<b>9</b>
<b>LISTE DES ANNEXES .....</b>	<b>11</b>
<b>LISTE DES ABREVIATIONS .....</b>	<b>12</b>
<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>15</b>
<b>I. DEFINITIONS ET GENERALITES SUR LES MEDICAMENTS BIOLOGIQUES ET BIOSIMILAIRES .....</b>	<b>17</b>
A. BIOMEDICAMENTS ET MEDICAMENTS BIOSIMILAIRES.....	17
1. <i>Les biomédicaments .....</i>	<i>17</i>
2. <i>Les médicaments biosimilaires.....</i>	<i>19</i>
B. EXIGENCES REGLEMENTAIRES EUROPEENNES DE L'ACCES AU MARCHÉ D'UN BIOSIMILAIRE .....	21
1. <i>Etudes comparatives analytiques : la qualité.....</i>	<i>24</i>
2. <i>Les études précliniques.....</i>	<i>25</i>
3. <i>L'évaluation clinique .....</i>	<i>26</i>
4. <i>Pharmacovigilance .....</i>	<i>30</i>
C. PROCEDURE DE MISE SUR LE MARCHÉ D'UN BIOSIMILAIRE.....	30
1. <i>Procédure européenne centralisée.....</i>	<i>31</i>
2. <i>Procédure étatique française, évaluation par la Haute Autorité de Santé .....</i>	<i>31</i>
3. <i>Le remboursement d'un médicament .....</i>	<i>33</i>
4. <i>Un prix réglementé.....</i>	<i>34</i>
D. INTERCHANGEABILITE, SUBSTITUTION ET SWITCH .....	35
<b>II. L'ARRIVEE DES BIOSIMILAIRES SUR LE MARCHÉ NATIONAL.....</b>	<b>38</b>
A. LES BIOSIMILAIRES : UN MARCHÉ DE SPECIALITES ET DES LABORATOIRES PHARMACEUTIQUES EXPERTS 38	
1. <i>Des contraintes économiques et opérationnelles .....</i>	<i>38</i>
2. <i>Un investissement conséquent sur un marché incertain .....</i>	<i>39</i>
B. LES BIOSIMILAIRES ET LA POLITIQUE DE SANTE NATIONALE .....	40
C. ETAT DES LIEUX ET IMPACT FINANCIER DES MEDICAMENTS BIOSIMILAIRES COMMERCIALISES EN FRANCE.....	42
1. <i>Médicament biosimilaire de l'hormone de croissance Genotonorm® .....</i>	<i>43</i>
2. <i>Biosimilaires de l'hormone sexuelle Gonal-f® .....</i>	<i>45</i>
3. <i>Biosimilaires de l'érythropoïétine Eprex® .....</i>	<i>47</i>
4. <i>Biosimilaires du Neupogen®.....</i>	<i>50</i>

5. Biosimilaires de l'anti-TNF $\alpha$ Remicade® .....	53
6. Biosimilaire de l'anti-TNF $\alpha$ Enbrel®.....	54
7. Biosimilaire de l'insuline glargine Lantus® .....	56
8. Biosimilaire du rituximab Mabthera® .....	58
D. IMPACT FINANCIER DE L'ARRIVEE D'UN MEDICAMENT BIOSIMILAIRE SUR LES DEPENSES DU SYSTEME DE SANTE FRANÇAIS : EXEMPLE DE L'INSULINE GLARGINE .....	60
1. <i>Le diabète en France : un marché à forts enjeux</i> .....	60
2. <i>L'insulinothérapie et l'insuline glargine</i> .....	62
3. <i>Bilan économique de l'arrivée d'un biosimilaire du Lantus®</i> .....	63
<b>III. PLAN D'ACTION REGIONAL DE PROMOTION DES BIOSIMILAIRES DANS LA MAITRISE MEDICALISEE DES DEPENSES DE SANTE .....</b>	<b>68</b>
A. CONTRACTUALISER : LE CONTRAT DE BON USAGE DU MEDICAMENT, DES PRODUITS ET PRESTATIONS	69
B. COMMUNIQUER ET FORMER SUR LES MEDICAMENTS BIOSIMILAIRES.....	71
C. FAVORISER LA MONTEE EN CHARGE DES BIOSIMILAIRES AVEC LES GROUPEMENTS D'ACHATS.....	72
D. MESURER : LES INDICATEURS DU RAPPORT D'ETAPE ANNUEL DU CONTRAT DE BON USAGE DES MEDICAMENTS ET DES PRODUITS ET PRESTATIONS .....	73
1. <i>Indicateur Politique, Qualité, Sécurité et Efficience des produits de santé</i> .....	73
2. <i>Indicateurs sur les biosimilaires de la liste en sus</i> .....	76
3. <i>Indicateur Prescriptions Hospitalières Exécutées en Ville des biosimilaires</i> .....	79
<b>IV. LES FREINS ET LEVIERS LIES A LA PRATIQUE PROFESSIONNELLE.....</b>	<b>82</b>
A. CADRE CONCEPTUEL : LES LIMITES RELATIVES A LA PENETRATION DU MARCHE FRANÇAIS PAR LES BIOSIMILAIRES .....	82
1. <i>La problématique de la DCI</i> .....	82
2. <i>Un cadre législatif encore mal défini et une communication des autorités de santé insuffisante</i> .....	82
3. <i>Les professionnels de santé</i> .....	83
4. <i>Les patients</i> .....	85
B. ENQUETE SUR LES PRATIQUES PROFESSIONNELLES.....	86
1. <i>Objectif de l'enquête</i> .....	86
2. <i>Matériels et méthode</i> .....	86
3. <i>Résultats</i> .....	91
4. <i>Discussion</i> .....	97
<b>CONCLUSION .....</b>	<b>106</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>109</b>
<b>ANNEXES .....</b>	<b>114</b>
<b>RESUME .....</b>	<b>140</b>

## **TABLE DES ILLUSTRATIONS**

### **Liste des Figures**

Figure 1 : Comparaison des données exigées dans le dossier de demande d'AMM pour un biomédicament et un médicament biosimilaire.....	22
Figure 2 : Principales étapes du développement d'un biosimilaire .....	23
Figure 3 : Evaluation des médicaments en vue de remboursement.....	32
Figure 4 : Partage de marché en volume entre un médicament de référence et ses biosimilaires .....	59
Figure 5 : Évolution du coût des antidiabétiques par schéma thérapeutique entre 2012 et 2015 .....	61
Figure 6 : Evolution des volumes de Lantus® et d'Abasaglar® sur le marché officinal de 2015 à 2017.....	64
Figure 7 : Evolution des dépenses du Lantus® et de l'Abasaglar® sur le marché officinal de 2015 à 2017.....	65
Figure 8 : Répartition des réponses pour le critère référencement des médicaments biosimilaires dans le livret thérapeutique.....	74
Figure 9 : Répartition des réponses pour le critère EFF12 (mise en place d'actions de promotion de la prescription des médicaments biosimilaires). .....	75

## **Liste des Tableaux**

Tableau 1 : Comparaison des caractéristiques et du développement d'un générique et d'un médicament biosimilaire. ....	21
Tableau 2 : Détermination du taux de remboursement en fonction du niveau du Service Médical Rendu (SMR).....	32
Tableau 3 : Correspondance entre le niveau d'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR) et la valeur ajoutée par rapport aux alternatives existantes.....	33
Tableau 4 : Comparatif de la composition, de la forme pharmaceutique, des renseignements administratifs et de l'impact financier du Genotonorm® et de son biosimilaire.....	43
Tableau 5 : Dosages disponibles du Genotonorm® et de son biosimilaire Omnitrope® et prix de vente par conditionnement et au milligramme de somatotropine (prix officinal TTC au 1 <sup>er</sup> janvier 2018). ....	44
Tableau 6 : Indications de la somatotropine chez l'adulte et dose quotidienne recommandée. ....	44
Tableau 7 : Indications et posologie de la follitropine $\alpha$ . ....	45
Tableau 8 : Comparatif de la composition, de la forme pharmaceutique, des renseignements administratifs et de l'impact financier du Gonal-f® et de ses biosimilaires. ....	45
Tableau 9 : Dosage de follitropine $\alpha$ par spécialité et prix par injection et par UI sur le marché officinal. ....	46
Tableau 10 : Estimation des économies permises sur le marché de ville par l'utilisation des biosimilaires du Gonal-F® par indication (prix marché officinal au 1 <sup>er</sup> janvier 2018). ....	46
Tableau 11 : Comparatif de la composition, de la forme pharmaceutique, des renseignements administratifs et de l'impact financier de l'Eporex® et de ses biosimilaires. ....	47
Tableau 12 : Dosage d'époïétine $\alpha$ et zéta par spécialité et prix par injection et par UI au 1 <sup>er</sup> janvier 2018 sur le marché officinal. ....	48
Tableau 13 : Estimation des économies permises sur le marché de ville par l'utilisation du biosimilaire de l'Eporex® par indication (prix marché officinal au 1 <sup>er</sup> janvier 2018). ....	49
Tableau 14: Comparatif de la composition, de la forme pharmaceutique, des renseignements administratifs et de l'impact financier du Neupogen® et de ses biosimilaires. ....	50
Tableau 15 : Dosage de Filgastrim par spécialité et prix par injection et par millions d'unités (MU) au 1 janvier 2018 sur le marché officinal. ....	51
Tableau 16 : Estimation des économies permises sur le marché de ville par l'utilisation du biosimilaire du Neupogen® par indication (prix marché officinal au 1 <sup>er</sup> janvier 2018). ....	52

Tableau 17 : Comparatif de la composition, de la forme pharmaceutique, des renseignements administratifs et de l'impact financier du Remicade® et de ses biosimilaires. ....	53
Tableau 18 : Comparatif de la composition, de la forme pharmaceutique, des renseignements administratifs et de l'impact financier de l'Enbrel® et de ses biosimilaires.	54
Tableau 19 : Dosage d'Etanercept par spécialité et prix par injection et par mg au 2 janvier 2018 sur le marché officinal. ....	55
Tableau 20 : Estimation des économies permises sur le marché de ville par l'utilisation du biosimilaire de l'Enbrel® par indication (prix marché officinal au 1 <sup>er</sup> janvier 2018). ....	55
Tableau 21: Comparatif de la composition, de la forme pharmaceutique, des renseignements administratifs et de l'impact financier du Lantus® et de ses biosimilaires.	56
Tableau 22 : Dosage d'insuline glargine par spécialité, prix unitaire et par UI au 1er janvier 2018 sur le marché officinal. ....	57
Tableau 23 : Estimation des économies permises sur le marché de ville par l'utilisation du biosimilaire du Lantus® par indication (prix marché officinal au 1 <sup>er</sup> janvier 2018). ....	57
Tableau 24: Comparatif de la composition, de la forme pharmaceutique, des renseignements administratifs et de l'impact financier du Mabthera® et de son biosimilaire, le Truxima®. ....	58
Tableau 25 : Répartition sur le marché officinal et hospitalier du nombre de boîtes de Lantus® remboursées en 2015 .....	63
Tableau 26 : Historique des tarifs de l'insuline glargine depuis 2011 tarif ville. ....	64
Tableau 27 : Simulation des économies permises par l'arrivée du biosimilaire du Lantus® sur le marché officinal de 2015 à 2017. ....	66
Tableau 28 : Répartition des réponses (en %) aux intitulés « nombre d'UCD de médicaments biosimilaires prescrits en intra-hospitalier sur le nombre d'UCD de médicaments biologiques appartenant à la liste de référence des groupes biologiques similaires prescrits en intrahospitalier » pour chacune des classes (érythropoïétines, anti-TNF $\alpha$ , insulines glargine et G-CSF). ....	75
Tableau 29 : Evolution des montants des dépenses d'infliximab sur la liste en sus. ....	76
Tableau 30 : Palmarès des établissements de santé en Nouvelle-Aquitaine ayant des dépenses d'infliximab supérieures à 200 000€ et part des biosimilaires à M12 2016. ....	77
Tableau 31 : Moyens de formation et d'information des différents professionnels de santé rencontrés sur l'Abasaglar®. ....	93
Tableau 32 : Principaux freins et leviers évoqués par les interviewés. ....	95
Tableau 33 : Evolution de la pénétration de l'Abasaglar® sur le marché européen .....	102
Tableau 34 : Synthèse des politiques de santé axées sur les biosimilaires en Europe. ....	104

## **Liste des Annexes**

Annexe 1 : Analyse des coûts de traitements par le biosimilaire de l'hormone de croissance Genotonorm® .....	114
Annexe 2 : Analyse des coûts de traitements par les biosimilaires de l'hormone sexuelle Gonaf® .....	115
Annexe 3 : Analyse des coûts de traitements par les biosimilaires de l'érythropoïétine Eprex®.....	118
Annexe 4 : Analyse des coûts de traitements par les biosimilaires d l'érythropoïétine Neupogen®.....	122
Annexe 5 : Analyse des coûts de traitements par les biosimilaires de l'Enbrel® .....	125
Annexe 6 : Analyse des coûts de traitements par le biosimilaire du Lantus® .....	127
Annexe 7 : Dates d'expiration des brevets européens des principaux biomédicaments....	128
Annexe 8 : Médicaments biosimilaires ayant reçu un avis favorable du CHMP.....	129
Annexe 9 : Plaquette d'information sur les biosimilaires à destination des patients.....	131
Annexe 10 : Guides d'entretien. ....	133
Annexe 11 : Lettre d'information.....	136
Annexe 12 : Formulaire de consentement.....	137

## **Liste des Abréviations**

**ACT** : Analyse de Contenu Thématique

**ADN** : Acide Désoxyribonucléique

**AMM** : Autorisation de Mise sur le Marché

**ANSM** : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

**ARS** : Agence Régionale de Santé

**ASMR** : Amélioration du Service Médical Rendu

**ATIH** : Agence technique de l'information sur l'hospitalisation

**CAQES** : Contrat d'Amélioration de la Qualité et de l'Efficienc e des Soins

**CE** : Code communautaire Européen

**CEESP** : Commission d'Evaluation Economique et de Santé Publique

**CEPS** : Comité Economique des Produits de Santé

**CHMP** : Committee for Medicinal Products for Human Use

**CHO** : Chinese Hamster Ovary

**CHU** : Centre Hospitalo-Universitaire

**CLCC** : Centres de Lutte Contre le Cancer

**CSP** : Cellules souches progénitrices

**CT** : Commission de la Transparence

**DCI** : Dénomination Commune Internationale

**DHFR** : Dihydrofolate réductase

**E. coli** : Escherichia coli

**EMA** : Agence Européenne de Médecine (European Medicine Agency)

**E-PMSI** : plateforme électronique du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information

**EPO** : Erythropoïétine

**ESPIC** : Etablissements de Santé Privés d'Intérêt Collectif

**FSH** : Follicle Stimulating Hormone

**G-CSF** : Granulocyte-Colony-Stimulating Factor

**GHS** : Groupe Homogène de Séjour

**GHT** : Groupement Hospitalier de Territoire

**HAD** : Hospitalisation A Domicile

**HAS** : Haute Autorité de Santé

**HER2** : Human Epidermal growth factor Receptor-2

**HT** : Hors Taxes

**IRC** : Insuffisance Rénale Chronique

**LH** : Luteinizing Hormone

**MCO** : Médecine, Chirurgie, Obstétrique

**MHAQ** : Modified Health Assessment Questionnaire

**MSD** : Merck Sharp and Dohme

**MU** : Millions d'unités

**OMEDIT**: Observatoire du Médicament, des Dispositifs médicaux et de l'Innovation Thérapeutique

**OMS** : Organisation Mondiale de la Santé

**ONDAM** : Objectif National des Dépenses de l'Assurance Maladie

**PD** : Pharmacodynamique

**PHARE** : Performance hospitalière pour des achats responsables

**PHEV** : Prescriptions Hospitalières Exécutées en Ville

**PK** : Pharmacocinétique

**PLFSS** : Projet de Loi de Financement de la Sécurité Sociale

**PMSI** : Programme de médicalisation des systèmes d'information

**ROSP** : Rémunération sur Objectifs de Santé Publique

**RTU** : Recommandation Temporaire d'Utilisation

**SMR** : Service Médical Rendu

**SSR** : Soins de Suite et de Réadaptation

**TNF- $\alpha$**  : Tumor Necrosis Factor  $\alpha$

**TTC** : Toutes taxes comprises

**UCD** : Unité Commune de Dispensation

**UI** : Unité Internationale

**UNCAM** : Union Nationale des Caisse d'Assurance Maladie

**USD** : United States Dollar

**VIH** : Virus de l'Immunodéficience Humaine

**VS** : versus



## **Introduction**

A partir des années 70, une nouvelle catégorie de médicament apparaît : les biomédicaments. Ces nouvelles thérapeutiques ont permis un progrès thérapeutique considérable notamment pour des maladies graves dont le besoin thérapeutique était non satisfait. En première ligne de ces pathologies, les cancers et les maladies rares. Les biomédicaments sont des traitements innovants ciblés quant à leur pharmacologie, dont l'efficacité est démontrée et souvent bien tolérés. Cependant le prix est beaucoup plus élevé que ceux issus de la synthèse chimique.

L'Institut Curie a ainsi étudié l'évolution des prix des médicaments utilisés dans le traitement des cancers du sein. Dans les années 1980, six mois de traitements coûtaient environ 150 € contre 760 € dans les années 1990. La commercialisation en 2002, du trastuzumab, anticorps monoclonal actif sur les cellules comportant le récepteur HER2 a engendré une forte hausse des dépenses avec un prix moyen de 18 000 € pour six mois de traitement par patient [1]. Les thérapies ciblées coûtent entre 5 à 10 fois plus cher que des chimiothérapies classiques. Plus récemment, le cas du Sovaldi® (sofosbuvir), médicament pour le traitement de l'hépatite C chronique, a relancé le débat sur les prix des médicaments et plus particulièrement des médicaments biologiques. Le tarif a été abaissé au 1<sup>er</sup> avril 2017, mais reste à 28 700 € la cure pour un patient [2]. Cependant, l'efficacité de ces traitements est également plus importante que celle des anciens médicaments : le Sovaldi® est, par exemple, le premier traitement curatif de l'hépatite C. Avec les progrès thérapeutiques et l'émergence des biotechnologies, cette envolée des prix des traitements n'est plus anecdotique et touche de nombreuses aires thérapeutiques avec en premier lieu l'oncologie. Cette évolution des prix des traitements constitue une préoccupation sociale de plus en plus importante. Des journaux et associations relaient cette information comme la campagne de Médecins du Monde en 2016 « le prix de la vie » [3]. De nombreux acteurs de santé craignent, quant à eux, la perte du financement de certains traitements onéreux et de ce fait, des valeurs de solidarité, de responsabilité, d'humanisme et d'éthique du système de santé français [4].

Les premiers médicaments issus des biotechnologies voient aujourd'hui leurs brevets expirer, ouvrant ainsi la porte à la concurrence : les médicaments biosimilaires. Les médicaments biosimilaires sont hautement similaires à une molécule de référence contrairement aux génériques qui sont des copies. Tout comme les biomédicaments de référence, ils sont obtenus à partir d'organismes vivants et sont définis par leur processus de fabrication et leurs méthodes de contrôle. A cela s'ajoute la preuve de leur haute similarité au médicament de référence. Produire un biosimilaire nécessite donc des

compétences et une expertise technique pointue ainsi qu'une capacité d'investissement importante. Les laboratoires pharmaceutiques engagés dans la fabrication de biosimilaires sont des firmes internationales, les « big pharma », déjà présents dans la production de médicaments innovants comme le laboratoire Lilly, commercialisant le biosimilaire du Lantus®, l'Absaglar®. Des laboratoires experts dans les génériques sont également présents comme Sandoz®, filiale du groupe Novartis®, Hospira®, filiale du groupe Pfizer ou Teva®. Les biosimilaires sont donc une catégorie de médicaments à part entière, dont la comparabilité avec le médicament de référence soulève des questions techniques, législatives et économiques importantes [5].

Dans ce contexte de biomédicaments innovants et onéreux, le rôle des médicaments biosimilaires est double : garantir l'accès aux soins et être générateur d'économie pour le système de santé. En augmentant le nombre de biomédicaments sur le marché, les patients voient l'accès à leur traitement assuré en cas de ruptures de stocks et/ou de problèmes de production. De plus, les médicaments biosimilaires sont une source d'économie pour l'Assurance Maladie. Cette réduction des dépenses est liée à :

- la baisse du prix du biomédicament de référence en amont et à l'arrivée du biosimilaire ;
- la fixation du prix du biosimilaire en deçà de celui de son biomédicament de référence ;
- une mise en concurrence sur le marché du biomédicament de référence favorable à une baisse des prix.

Ces imitations légales des biomédicaments tombés dans le domaine public offrent ainsi une alternative thérapeutique moins chère d'environ 30 % car le prix est exempt des coûts de recherche. Cependant, depuis l'arrivée des médicaments biosimilaires depuis une dizaine d'années, leur pénétration sur le marché français reste faible. Cette thèse fait un état des lieux des médicaments biosimilaires actuellement commercialisés en France et étudie leur impact économique sur les dépenses de santé et les économies escomptées pour les organismes payeurs. Elle aborde ensuite la politique de santé nationale axée autour des biosimilaires ainsi que sa déclinaison au niveau régional en Nouvelle-Aquitaine. Afin d'essayer de comprendre le recours ou le non recours aux médicaments biosimilaires, des professionnels de santé de la région ont accepté de participer à des entretiens semi-directifs. Ces derniers ont été menés auprès de pharmaciens et médecins exerçant en établissement de santé public (hors centre hospitalo-universitaire) et de pharmaciens d'officine. Ces interviews avaient pour objectif d'apprécier leurs pratiques professionnelles autour des biosimilaires, leurs accès à l'information ainsi que la confiance accordée à ces produits.

# **I. Définitions et généralités sur les médicaments biologiques et biosimilaires**

Un médicament issu des biotechnologies ne peut avoir de copie stricte mais présente une similarité forte avec la molécule de référence. Nous définirons donc les caractéristiques du biosimilaire et nous exposerons les étapes du développement d'un médicament biosimilaire puis les conditions de mise sur le marché et la réglementation associée.

## **A. Biomédicaments et médicaments biosimilaires**

### **1. Les biomédicaments**

Un médicament biologique est défini par le Code de la Santé Publique comme « *un produit dont la substance active est une substance biologique. Une substance biologique est une substance qui est produite à partir d'une source biologique ou en est extraite et dont la caractérisation et la détermination de la qualité nécessitent une combinaison d'essais physico-chimico-biologiques, ainsi que la connaissance de son procédé de fabrication et de son contrôle.* » [6]. Cette appellation implique une évaluation spécifique du profil qualité. La complexité moléculaire nécessite la description précise des procédés de production afin de s'assurer de la reproductibilité du processus.

Les biomédicaments sont produits à partir des techniques de l'ADN recombinant. Elles permettent d'obtenir des substances complexes non synthétisables par synthèse chimique ou de remplacer des substances extraites de sources biologiques naturelles dont le risque infectieux pour les patients est trop important comme ce fut le cas de la somatotropine [7]. En effet, les médicaments biologiques sont qualifiés de macromolécules. Ce terme fait référence à leur haut poids moléculaire, jusqu'à 1 000 fois supérieur à celui d'une molécule chimique [8].

Afin de bien appréhender la complexité de ces médicaments biologiques et par la suite la notion de biosimilaire, nous allons aborder la complexité de la production d'un biomédicament.

Comme nous l'avons vu précédemment, la plupart des biomédicaments sont issus de la technique de l'ADN recombinant. La première étape est le choix du système d'expression dépendant de la nature du biomédicament à produire. De nombreux éléments indispensables composent la structure moléculaire du biomédicament et déterminent son activité et son efficacité (structure tridimensionnelle, les modifications post-

traductionnelles...). Jouant un rôle primordial sur le profil pharmacologique, cette structure moléculaire doit être maîtrisée lors du procédé de fabrication afin d'établir le profil qualité, la sécurité et l'efficacité donc la réponse thérapeutique du traitement [8]. La source biologique choisie pour produire le médicament biologique conditionne ainsi une certaine variabilité du produit final [8].

Une fois le système d'expression choisi, le processus de fabrication devra être défini. La mise en culture du système d'expression dans des bioréacteurs sera dépendante de très nombreux paramètres pouvant impacter sur la structure tridimensionnelle de la molécule d'intérêt et de ce fait, du biomédicament. Les conditions et paramètres de culture sont étroitement définis, surveillés et ajustés en permanence afin de limiter la variabilité du produit fini. Cependant, deux lots d'un même biomédicament ne pourront être identiques [8].

Testé à petite échelle, le processus de fabrication est ensuite adapté à une production industrielle. En fin de biosynthèse, la macromolécule d'intérêt est extraite du milieu de culture et purifiée. S'ensuivent les étapes de mise en forme galénique et de conditionnement.

Défini par son contrôle qualitatif et quantitatif, le biomédicament nécessite une combinaison d'essais physico-chimico-biologique afin de le caractériser et d'assurer le maintien de sa qualité tout au long de son procédé de fabrication [8].

Ces nouveaux médicaments issus des biotechnologies, bien que complexes à produire, apportent une réponse à des maladies au besoin thérapeutique non satisfait par les médicaments classiques ou dont l'extraction ne permet pas d'assurer une productivité ou une sécurité suffisante. Ils sont répartis en cinq classes thérapeutiques en fonction de leur nature. En 2014, 173 biomédicaments étaient commercialisés en France et la classe thérapeutique la plus représentée était les vaccins (35%).

Tout comme les médicaments classiques, les biomédicaments sont protégés par des brevets d'une durée de 20 ans. Leur expiration permet l'ouverture du marché en rendant possible leur imitation sous la forme de médicaments biosimilaires. Les médicaments biosimilaires permettent alors une offre thérapeutique bouleversant la prise en charge de certaines pathologies à fort impact financier comme la cancérologie ou les maladies chroniques. En France, les biomédicaments représentent plus de 25% des dépenses de santé avec 7 médicaments dans le top 10 des médicaments les plus coûteux pour l'assurance-maladie [9]. En créant une alternative à moindre coût que les thérapeutiques de référence, les médicaments biosimilaires peuvent solutionner, en partie, la soutenabilité économique des coûts de traitements pour le système de santé français. Cet équilibre financier doit garantir un accès aux traitements innovants pour tous les patients et continuer

à financer l'innovation pharmaceutique.

Les classes thérapeutiques représentées par les biosimilaires et actuellement commercialisées en Europe sont [10] :

- l'hormone de croissance, médicament favorisant la croissance pendant l'enfance et l'adolescence ;
- le facteur de croissance : stimule la production de globules blancs dans la moelle osseuse ;
- les anti-TNF  $\alpha$ , pour le traitement des maladies inflammatoires et certains cancers dans lesquels sont retrouvés les anticorps monoclonaux et protéines de fusion ;
- les antianémiques, stimulant la production de globules rouges dans la moelle osseuse chez des patients atteints d'anémie due à une insuffisance rénale chronique ou à certains cancers ;
- les antidiabétiques pour le traitement du diabète chez l'enfant et l'adulte ;
- les hormones sexuelles indiquées dans le traitement des troubles de fertilité.

## **2. Les médicaments biosimilaires**

Comme les biomédicaments, les médicaments biosimilaires sont des structures tridimensionnelles complexes et de haut poids moléculaire obtenues grâce aux techniques de l'ADN recombinant. Le programme génétique de la cellule réceptrice ainsi modifié permet la production de la protéine d'intérêt. Ce procédé de fabrication complexe nécessite un contrôle réglementaire exigeant afin de garantir la haute similarité du biosimilaire par rapport à son biomédicament princeps.

Le médicament biosimilaire étant une imitation d'un biomédicament de référence tombé dans le domaine public, il est souvent assimilé, à tort, au médicament générique. Cette distinction est reprise dans le Code de la Santé Publique. L'article L5121-1-15 du Code de la Santé Publique définit le médicament biologique similaire comme « *tout médicament biologique de même composition qualitative et quantitative en substance active et de même forme pharmaceutique qu'un médicament biologique de référence mais qui ne remplit pas les conditions prévues au a) du 5° du présent article pour être regardé comme une spécialité générique en raison de différences liées notamment à la variabilité de la matière première ou aux procédés de fabrication et nécessitant que soient produites des données précliniques et cliniques supplémentaires dans des conditions déterminées par voie réglementaire* » [11].

Un médicament biosimilaire ne peut donc pas être considéré comme un générique du produit biologique de référence notamment à cause des différences de matières premières ou de procédés de fabrication. Le Tableau 1, met en parallèle les différentes caractéristiques de ces deux entités ainsi que leur développement et leur procédure d'enregistrement.

Les biomédicaments sont, quant à eux, des structures complexes et de haut poids moléculaire et sont plus difficilement caractérisables. De plus, leur production et leur contrôle sont spécifiques de chaque industriel. Les données relatives à la production du biomédicament de référence ne sont pas entièrement disponibles pour permettre son imitation. Afin de développer un biosimilaire, un industriel devra donc mettre en œuvre son propre système de production et de contrôle. En outre, des différences minimales dans le procédé de fabrication peuvent affecter les paramètres pharmacocinétique et pharmacodynamique et, de ce fait, l'efficacité et/ou la sécurité du biomédicament. Il est donc établi que pour les médicaments biosimilaires la démonstration de la bioéquivalence, seule, est insuffisante pour accéder au marché et garantir la similarité avec le biomédicament princeps [12] : des essais cliniques sont également requis. Pour obtenir son autorisation de mise sur le marché (AMM), le dossier d'enregistrement d'un générique est comparativement allégé. Il nécessite un dossier pharmacologique ou un dossier bibliographique démontrant la bioéquivalence.

Ainsi, le développement d'un médicament biosimilaire dure en moyenne 5,5 ans soit 2 fois plus de temps que celui d'un générique (2,5 ans). Les investissements en recherche et développement s'élèveraient entre 50 à 100 millions de USD. A cela s'ajoute le coût de la construction d'infrastructures spécifiques avoisinant les 150 à 200 millions de USD. A l'instar des génériques dont les dépenses de recherche et développement sont estimées entre 1 et 4 millions de USD [13].

**Tableau 1 : Comparaison des caractéristiques et du développement d'un générique et d'un médicament biosimilaire.**

	<b>Générique</b>	<b>Médicament biosimilaire</b>
Production	Synthèse chimique	Source biologique
Variabilité par rapport au princeps	Très faible ou inexistante	Haut degré de similarité : procédé de fabrication unique et variabilité biologique.
Poids moléculaire	Petites molécules, facilement caractérisables Ex : aspirine 180 Daltons	Haut poids moléculaire, structures complexes exigeant une combinaison de techniques pour les caractériser. Ex : anticorps monoclonal 150 000 Daltons
Dossier d'enregistrement	Données complètes sur la qualité pharmaceutique	Données sur la qualité pharmaceutique + étude comparative biosimilaires/princeps
Développement	Démonstration bioéquivalence : - même substance active libérée dans l'organisme - même profil PK/PD*	Démonstration biosimilarité avec des études de comparabilité : - grande similarité structurale - activité biologique - efficacité - sécurité, immunogénicité
Exigence réglementaire	Etude de bioéquivalence PK.	Etude comparative de PK et PD, étude de sécurité et d'efficacité
Octroi des indications de mise sur le marché	Toutes les indications approuvées pour le princeps sont octroyées au générique après démonstration de la bioéquivalence, sans nécessiter d'autres données cliniques.	Des essais cliniques confirmatoires pour les médicaments biosimilaires ne sont pas nécessaires pour toutes les indications. Après démonstration de la biosimilarité, une extrapolation des données aux autres indications octroyées au princeps est possible si les preuves scientifiques sont suffisantes.

\*PK : pharmacocinétique / PD : pharmacodynamique

## **B. Exigences réglementaires européennes de l'accès au marché d'un biosimilaire**

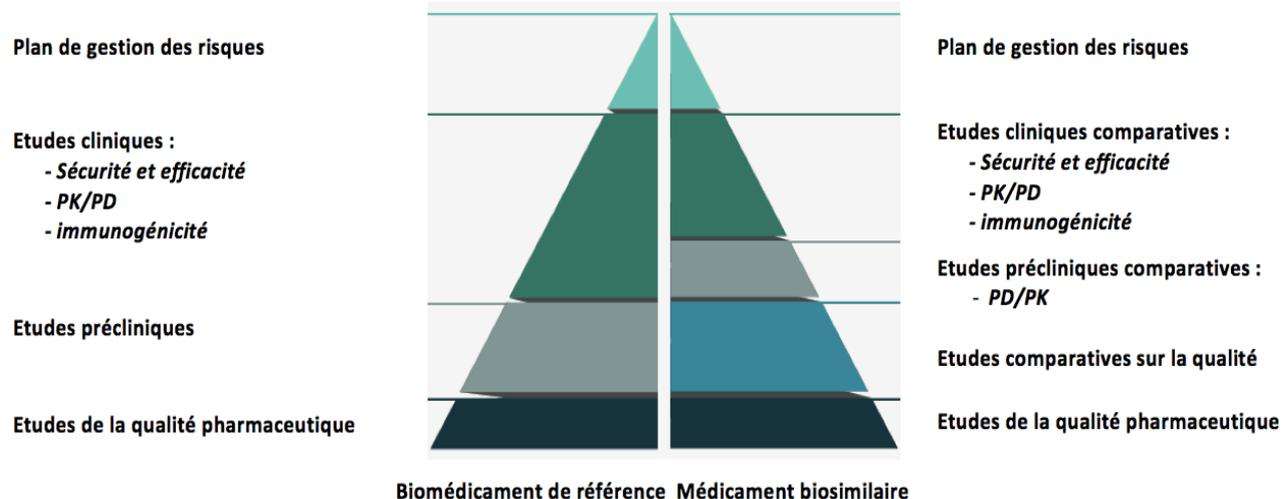
D'un point de vue réglementaire, la directive européenne 2001/83/CE définit les spécificités du dossier de mise sur le marché d'un médicament biosimilaire avec l'apport de données supplémentaires déterminées au cas par cas (profil toxicologique, bioéquivalence, biodisponibilité, études non cliniques et cliniques) (Figure 1) [6].

*« Si l'information exigée dans le cas des produits essentiellement similaires (génériques) ne permet pas de démontrer la nature similaire de deux médicaments biologiques, des*

données supplémentaires, en particulier le profil toxicologique et clinique doivent être fournies. [...] :

- L'information à fournir ne se limite pas aux modules 1, 2 et 3 (données pharmaceutiques, chimiques et biologiques), complétés par des données de bioéquivalence et de biodisponibilité. Le type et la quantité de données supplémentaires (à savoir des données toxicologiques et d'autres données non-cliniques et cliniques appropriées) sont déterminés au cas par cas.
- En raison de la diversité des médicaments biologiques, l'autorité compétente définit la nécessité d'études identifiées prévues dans les modules 4 et 5 en prenant en compte la caractéristique spécifique de chaque médicament pris séparément. » [6].

Ainsi, après avoir caractérisé et évalué la qualité du biosimilaire, l'industriel devra mener des études précliniques et cliniques. Les données exigées dépendront du biosimilaire développé, de sa classe thérapeutique, des preuves de similarités apportées par l'exercice de comparabilité. Seules les données exigées pour ces études peuvent varier. Le dosage et la voie d'administration du biosimilaire doivent être identiques à celle du princeps [12].



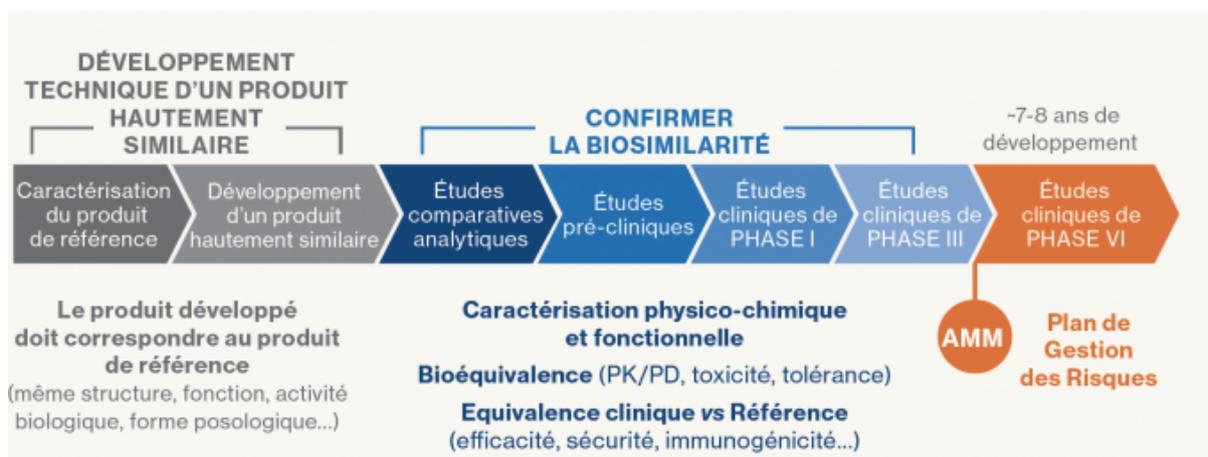
PK : pharmacocinétique ; PD : pharmacodynamique

**Figure 1 : Comparaison des données exigées dans le dossier de demande d'AMM pour un biomédicament et un médicament biosimilaire.**

Le développement d'un médicament biosimilaire doit donc démontrer sa qualité pharmaceutique suivant le triptyque « qualité – sécurité – efficacité ». Ces critères de qualité, de sécurité et d'efficacité d'un biosimilaire sont les mêmes que pour tout autre

biomédicament mais associés à une analyse comparative avec le biomédicament de référence (Figure 2) [14] :

- 1) Etablir un procédé de production de la molécule d'intérêt ainsi que des méthodes de purification et de contrôle afin de démontrer la capacité à reproduire le médicament biologique d'intérêt ;
- 2) Conduire des études pharmacodynamiques déterminant l'activité biologique similaire ;
- 3) Conduire des études *in vitro* comparatives sur la qualité, démontrant la similitude de structure protéique et d'activité biologique du médicament biosimilaire à celle du princeps ;
- 4) Prouver l'efficacité et la sécurité du médicament biosimilaire en comparaison au biomédicament de référence au travers d'études précliniques et cliniques ;
- 5) Prouver l'équivalence clinique du médicament biosimilaire par rapport au biomédicament de référence.



**Figure 2 : Principales étapes du développement d'un biosimilaire [15]**

(PK : pharmacocinétique ; PD : pharmacodynamique)

En 2009, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a rédigé des guidelines afin de standardiser l'évaluation des biosimilaires [12]. Le comité des médicaments à usage humain de l'EMA a également rédigé des guidelines définissant les données scientifiques exigées pour prouver la similarité d'un biosimilaire par rapport à son princeps dans le dossier d'enregistrement. Afin de mieux appréhender les exigences du dossier d'enregistrement de ces produits, nous allons passer en revue ces exigences réglementaires.

## **1. Etudes comparatives analytiques : la qualité [16]**

### **1.1) Le procédé de fabrication**

L'industriel doit démontrer la cohérence et la robustesse du procédé de fabrication du biosimilaire, des procédures de contrôle et des procédés de validation. Le procédé de fabrication du biosimilaire requiert les mêmes standards que le biomédicament de référence et doit être optimisé afin de minimiser les différences avec son princeps. Cependant, certaines différences ne peuvent être évitées et pourront être acceptées après justification et étude de l'impact de ces dernières sur l'efficacité clinique.

Dans un premier temps, le fabricant du biosimilaire doit rassembler toutes les données accessibles concernant le princeps et son procédé de fabrication afin de déterminer l'impact potentiel de tout changement sur la qualité, la sécurité et l'efficacité du produit. Cependant, ces informations sont souvent limitées, protégées par des brevets ou des secrets de fabrication.

Généralement, le système d'expression est le même pour le biosimilaire et le princeps afin de limiter d'importants changements sur la qualité de la substance active et éliminer l'introduction d'impuretés impactant sur l'immunogénicité et l'efficacité clinique. Le système d'expression ne peut être changé qu'en démontrant que la structure moléculaire est intacte ou que le profil clinique n'en sera pas modifié. Chaque étape du procédé de fabrication est ensuite décrite et documentée (du développement de vecteurs d'expression et des banques de cellules, au stockage en passant par la culture cellulaire, les réactions de fermentation, l'isolement, la purification de la substance d'intérêt et le conditionnement).

Comme pour tout médicament biologique, le médicament biosimilaire est défini par sa substance active résultant de son procédé de fabrication. Chaque procédé de fabrication peut introduire ses propres variantes moléculaires, isoformes et impuretés. Par conséquent, le processus de fabrication doit être conçu de manière à atteindre un profil de qualité cible similaire à celui du biomédicament de référence.

La formulation du biosimilaire, pas nécessairement identique à celle du médicament de référence, doit démontrer vis à vis de la substance active, sa stabilité, sa compatibilité, son intégrité, son activité et sa résistance. Comme à chaque étape, chaque différence par rapport au princeps doit être investiguée afin d'écartier tout impact potentiel sur l'efficacité et la sécurité du biosimilaire.

### **1.2) L'exercice comparatif du biosimilaire par rapport à son princeps : les aspects qualitatifs**

La caractérisation constitue la première étape de l'étude comparative entre le biosimilaire et son princeps. L'exercice de comparaison s'intéresse :

- aux propriétés physico-chimiques : caractérisation et comparaison de la structure primaire, secondaire, tertiaire et quaternaire et des propriétés physiques de la structure protéique du biosimilaire à celles du princeps ;
- à l'activité biologique : c'est-à-dire la capacité de la substance active à produire l'effet biologique souhaité, d'un point de vue qualitatif. L'exercice de comparabilité de l'activité biologique d'un biosimilaire par rapport à son princeps est une étape essentielle pour caractériser complètement le profil du biosimilaire ;
- aux propriétés immuno-chimiques, pour les anticorps. Cette étude doit confirmer que le biosimilaire est comparable à son princeps en termes de spécificité, d'affinité de liaison, de cinétique de liaison et d'activité fonctionnelle ;
- aux impuretés : les procédés de fabrication du biosimilaire et du princeps étant différents, les impuretés retrouvées le seront également. Leur étude est fondamentale et peut avoir des conséquences sur l'immunogénicité, la sécurité et la qualité du produit. La comparaison des profils de pureté du biosimilaire et de son princeps est qualitative et quantitative : étude des voies de dégradation spécifiques des produits, de leur demi-vie, des modifications post-traductionnelles potentielles et des profils de stabilité.

### **1.3) Les spécifications**

Pour chaque produit, les spécifications décrivent les différents critères devant être mesurés et auxquels la substance active doit se conformer afin de garantir la qualité de production en routine. Les limites fixées pour une spécification donnée ne doivent pas être significativement plus larges que les écarts de variabilité observés pour le princeps.

## **2. Les études précliniques [17]**

Les études précliniques se décomposent en trois temps :

- les études *in vitro* ;
- la détermination de la nécessité de conduire des études *in vivo* ;
- si nécessaire, les études *in vivo*.

### **2.1) Etudes in vitro**

Souvent déjà décrites dans la partie qualité du dossier d'enregistrement comparant biosimilaire et princeps, ces études doivent mettre en évidence avec le biosimilaire :

- la liaison de la substance active aux cibles connues pour être impliquées dans les effets pharmaco-toxicologiques et/ou pharmacocinétiques du produit de référence ;
- la transduction du signal et l'activité fonctionnelle du produit de référence.

Pour cela, les études menées analysent la relation concentration-activité/liaison du biosimilaire et du princeps à leur(s) cible(s) pharmacologique(s) et explorent les aspects pharmacologiques et toxicologiques des substances d'intérêt. Comme précédemment, toute différence mise en évidence devra être justifiée et ne devra pas affecter l'efficacité clinique.

### **2.2) Détermination de la nécessité de conduire des études in vivo**

Les biotechnologies peuvent engendrer des effets *in vivo* non mis en évidence par les études *in vitro*. Les études *in vivo* peuvent être nécessaires si des facteurs inhérents au produit (nouvelles structures, modifications post-traductionnelles, différence de formulation) peuvent influencer sur la pharmacocinétique et/ou la distribution et n'ont pas été suffisamment caractérisés lors des études analytiques et *in vitro*.

### **2.3) Les études in vivo**

Les études *in vivo* doivent être menées sur des modèles d'espèces animales connues pour être pertinents et donc souvent préalablement utilisés dans les études du princeps pour démontrer sa pharmacodynamie et sa toxicologie. Elles évaluent et comparent la pharmacocinétique, la pharmacodynamie et la toxicité du biosimilaire et de son princeps.

Des différences qualitatives et quantitatives (variants, impuretés) induites par le procédé de fabrication peuvent modifier les fonctions biologiques du produit. Elles doivent être également évaluées lors des essais *in vivo* puisque potentiellement immunogènes. Toutefois, l'extrapolation de ces résultats chez l'animal à l'Homme reste délicate.

## **3. L'évaluation clinique [17]**

### **3.1) Les études pharmacocinétiques**

L'étude du profil pharmacocinétique et sa comparaison à celui du princeps est un élément essentiel de la caractérisation du biosimilaire. Le profil complet des paramètres pharmacocinétiques ( $t_{max}$ ,  $C_{max}$ , surface sous la courbe, volume de distribution, la demi-vie)

sert à détecter de potentielles différences d'interactions avec l'organisme entre le princeps et le biosimilaire. Chaque étude pharmacocinétique inclut la mesure des anticorps neutralisants.

Les résultats obtenus sont comparés statistiquement à ceux du princeps et une marge de 80 à 125% d'équivalence est admise (intervalle de confiance à 90%). Toutefois, l'OMS considère que certains critères principaux peuvent être en dehors de cette fourchette de valeur sans imputer le caractère similaire du biosimilaire si suffisamment de preuves de similitude ont été apportées en termes de qualité, de données comparatives non cliniques, de pharmacodynamique, d'efficacité et de sécurité.

### **3.2) Les études pharmacodynamiques et étude de confirmation PK/PD**

Les études pharmacodynamiques, souvent associées à celle de pharmacocinétique, informent sur la relation dose-effet clinique lorsque :

- les propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques du princeps sont bien caractérisées ;
- au moins un marqueur pharmacodynamique est un marqueur lié à l'efficacité
- la relation dose/exposition, marqueur pharmacodynamique et réponse/efficacité est bien établie.

Dans certains cas, les études de confirmation pharmacocinétique/pharmacodynamique seules peuvent suffire et exclure des études pharmacodynamique :

- Le marqueur pharmacodynamique peut être lié à l'effet clinique chez le patient.
- Des marqueurs pharmacodynamiques non liés à l'efficacité, peuvent être pertinents pour l'action pharmacologique de la substance active et une relation dose-réponse ou concentration-réponse claire a été démontrée. Dans ce cas, une étude de dose-exposition-réponse peut suffire à renoncer à une étude d'efficacité clinique.
- Dans de rares cas, les données précédemment recueillies dans le module qualité, essais précliniques et études pharmacodynamiques peuvent exempter le fabricant d'études cliniques. Pour cela, les données physico-chimiques, structurales, biologiques *in vitro* et les études pharmacocinétiques chez l'Homme combinées aux marqueurs pharmacodynamiques reflétant l'action pharmacologique et la concentration de la substance active, constituent des preuves solides de la comparabilité du biosimilaire.

L'étude des profils pharmacocinétique et pharmacodynamique permet ensuite l'extrapolation des posologies du princeps au biosimilaire.

### **3.3) L'étude d'efficacité**

L'essai clinique pivot d'un biosimilaire impose les mêmes exigences que pour tout médicament (double aveugle, modèle sensible et design de l'étude pertinent). Cependant, l'objectif de cette étude n'est pas de démontrer l'efficacité du traitement, déjà prouvée dans le dossier d'enregistrement du princeps, mais de confirmer la comparabilité des performances cliniques du biosimilaire par rapport au biomédicament de référence.

Le CHMP a établi des guidelines spécifiques à chaque classe pharmacologique afin d'orienter le développement, les essais précliniques et cliniques [18]–[26].

Selon l'OMS, le design d'étude recommandé est l'étude d'équivalence qui compare les marges inférieure et supérieure du produit en terme d'efficacité et de sécurité du biosimilaire au princeps. Ces marges établies *a priori* représentent la plus grande différence d'efficacité sans impact sur la pratique clinique [12].

### **3.4) Innocuité clinique**

Les données de sécurité sur la population cible et leur comparaison avec celles du princeps sont indispensables et non déduites des études pharmacocinétique et pharmacodynamique. Elles renseignent sur le type d'effet indésirable, sa fréquence et sa gravité. Les données nécessaires dépendent des problématiques de sécurité rencontrées avec le princeps.

L'innocuité clinique du biosimilaire est analysée au travers des études de l'immunogénicité. Les biomédicaments peuvent engendrer des réponses immunitaires non prévisibles et parfois graves ou diminuant leur efficacité. Ce phénomène est induit par le système immunitaire du sujet recevant une substance active (ici un biomédicament). Reconnu comme du non-soi, il produit des anticorps dirigés contre elle. Ces anticorps altèrent ainsi la pharmacodynamique et/ou la pharmacocinétique du produit. La réponse immune d'un sujet contre un biomédicament est complexe et influencée par de nombreux facteurs (nature de la substance active, impuretés liées au produit et au processus de fabrication, excipients, posologie, facteurs intrinsèques au patient, à une pathologie et/ou des traitements). Le caractère non prédictible de l'immunogénicité a amené l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) à considérer son étude comme un impératif. Même si les données d'efficacité et de sécurité du biosimilaire sont comparables à celle du princeps, cela n'exclut en rien, une immunogénicité différente.

L'évaluation de l'immunogénicité d'un biomédicament examine l'incidence, le titre et la persistance de ces anticorps, l'impact clinique et mesure le potentiel risque immunogène [27].

La fréquence et le type d'anticorps engendrés par le biosimilaire et les conséquences cliniques potentielles doivent être comparées à celle du princeps. La période d'observation pour les tests d'immunogénicité dépend de la durée du traitement et du temps nécessaire au développement de l'anticorps. Dans le cas d'une administration chronique, les données sur une année seront généralement appropriées avant la délivrance de l'AMM pour évaluer l'incidence des anticorps et les implications cliniques possibles.

Cependant, certains anticorps ou effets indésirables, mis en évidence pour le princeps ou pour la classe thérapeutique, ne peuvent pas être étudiés avant la commercialisation du fait de leur rareté. Le fabricant doit alors élaborer un plan de gestion des risques pour évaluer ce risque spécifique en post-commercialisation.

### **3.5) L'extrapolation**

Un biomédicament comporte souvent plusieurs indications dans son autorisation de mise sur le marché. En 2006, le parlement européen exigeait des essais cliniques pour toutes les indications revendiquées par le médicament biosimilaire [6]. Actuellement, l'OMS et l'Agence Européenne de Médecine (EMA) accordent l'extrapolation des indications après démonstration de la biosimilarité dans une indication et apport de preuves scientifiques suffisantes [15].

Des données supplémentaires peuvent être exigées si :

- la substance active interagit avec plusieurs récepteurs pouvant avoir un effet différent dans l'indication testée et celle(s) non testée(s) ;
- la substance active a plus d'un site actif et ces sites peuvent avoir des effets différents dans des indications différentes ;
- l'indication étudiée n'est pas suffisamment sensible pour mettre en évidence des différences en termes d'efficacité et de sécurité.

L'extrapolation des données d'efficacité et de sécurité pour les autres indications n'est possible que si les paramètres suivant sont respectés [12] :

- le modèle de l'essai clinique est suffisamment sensible pour mettre en évidence des différences potentielles entre le biosimilaire et son princeps ;
- le mécanisme d'action du biosimilaire et de son princeps est identique ;
- la sécurité et l'immunogénicité du biosimilaire sont bien caractérisées et la population cible des indications revendiquant l'extrapolation n'amène pas de problèmes de sécurité supplémentaires que celle des essais cliniques ;

Si ces critères ne sont pas remplis, le fabricant devra soumettre des données cliniques spécifiques à l'indication revendiquée.

#### **4. Pharmacovigilance [17]**

Comme pour tout médicament, les données cliniques fournies pour le dossier d'enregistrement sont souvent insuffisantes pour prédire ou détecter tous les effets indésirables du produit. Lorsqu'ils sont rares, ces derniers ne pourront être identifiés qu'après commercialisation, dans une population avec un effectif beaucoup plus grand que celui permis dans les études cliniques.

Ce suivi post-commercialisation permet de continuer à évaluer l'innocuité du produit dans toutes les indications de l'AMM et son rapport bénéfice/risque. Pour cela, le fabricant doit, lors de la constitution du dossier d'enregistrement, établir un plan de pharmacovigilance. Selon le princeps, ou sa classe thérapeutique, des mesures de suivi spécifiques de sa sécurité vont pouvoir être incorporées au plan de pharmacovigilance. Tout événement signalé au titulaire de l'AMM doit être évalué scientifiquement et analysé en termes de fréquence et causalité.

#### **C. Procédure de mise sur le marché d'un biosimilaire**

La procédure de mise sur le marché d'un nouveau médicament biosimilaire se déroule en deux étapes. Une première évaluation au niveau européen et une seconde au niveau étatique.

Selon le règlement CE n°726/2004, les médicaments issus des biotechnologies et les médicaments de thérapies innovantes, incluant les médicaments biosimilaires, sont soumis à une évaluation européenne via la procédure dite centralisée. *« L'expérience acquise depuis l'adoption de la directive 87/22/CEE du Conseil du 22 décembre 1986 portant sur le rapprochement des mesures nationales relatives à la mise sur le marché des médicaments de haute technologie, notamment ceux issus de la biotechnologie(7) a montré qu'il est nécessaire d'instituer une procédure communautaire centralisée d'autorisation obligatoire pour les médicaments de haute technologie, et en particulier pour ceux issus de la biotechnologie, afin de maintenir le haut niveau d'évaluation scientifique de ces médicaments dans l'Union européenne et de préserver en conséquence la confiance des patients et des professions médicales dans cette évaluation. » [29].*

Lors de cette procédure européenne centralisée, le dossier d'enregistrement du médicament biosimilaire va être évalué et suivre un calendrier codifié enfin d'obtenir une AMM européenne délivrée par la Commission Européenne.

### **1. Procédure européenne centralisée**

Le dossier de demande d'AMM est déposé par l'industriel auprès du Comité des Médicaments à usage humain ou Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) de l'EMA. Ce comité évalue alors le triptyque qualité-sécurité-efficacité du biosimilaire. Cette procédure d'évaluation du dossier de demande d'AMM par le CHMP suit un calendrier codifié de 210 jours.

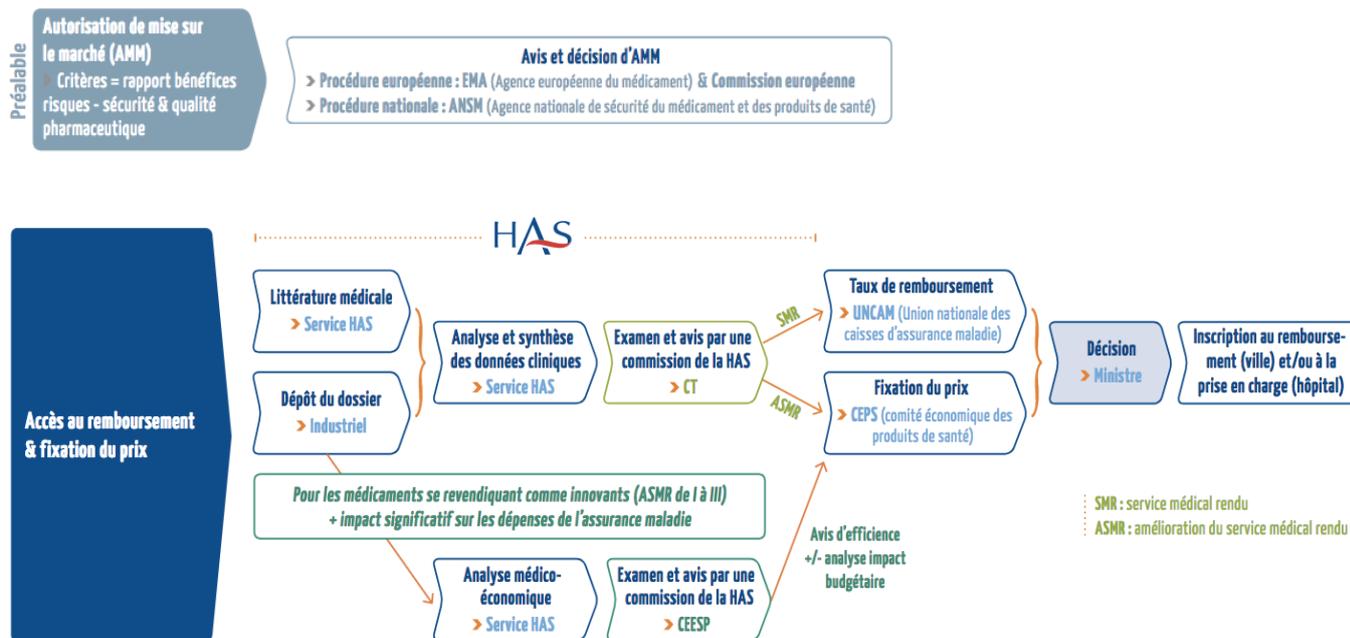
Pour chaque dossier de demande d'AMM centralisée, le CHMP désigne 2 pays rapporteurs. Ces derniers rédigeront un rapport d'évaluation qui sera présenté et discuté au sein du CHMP par tous les représentants des états membres. Un avis est alors transmis au demandeur. Si ce dernier demande un réexamen de l'avis rendu, il devra transmettre des réponses aux objections de l'Agence. A la suite du réexamen du dossier, le CHMP rend alors un avis définitif. Cet avis définitif est envoyé au demandeur, aux Etats membres et à la Commission Européenne.

La Commission Européenne est l'autorité en charge d'octroyer ou non l'AMM. Si c'est le cas, l'AMM délivrée est unique et permet un accès à l'ensemble du marché communautaire européen. Cependant, chaque état peut ensuite autoriser ou non l'accès à son marché national.

### **2. Procédure étatique française, évaluation par la Haute Autorité de Santé**

A chaque état membre est laissé le choix de la commercialisation d'un biosimilaire. Afin d'accéder au marché français, l'industriel déposera le dossier d'AMM de son biosimilaire auprès de la Haute Autorité de Santé (HAS) (Figure 3). Si cette évaluation est concluante, l'industriel sollicitera le ministère de la santé pour l'inscription de son produit sur la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux et/ou sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités et divers services publics (Figure 3).

Au sein de la HAS, la Commission de la Transparence (CT) évalue le dossier et établit le Service Médical Rendu (SMR) et l'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR) (Figure 3).



**Figure 3 : Evaluation des médicaments en vue de remboursement.**

Le SMR évalue la gravité de l'affection à laquelle le produit pharmaceutique est destiné, le caractère préventif, curatif ou symptomatique du traitement ainsi que l'intérêt pour la santé publique, sa place dans la stratégie thérapeutique et son rapport efficacité/tolérance [30]. Son niveau conditionne le taux de remboursement de la spécialité fixé par l'Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie (UNCAM) (Tableau 2).

**Tableau 2 : Détermination du taux de remboursement en fonction du niveau du Service Médical Rendu (SMR).**

SMR	Taux de remboursement (%)
Important	65
Modéré	30
Faible	15
Insuffisant	0

L'ASMR est un indicateur comparant le produit à l'ensemble des comparateurs pertinents au regard des connaissances médicales (médicaments, produits, actes et prestations) [30]. Cinq niveaux d'ASMR sont possibles (Tableau 3). L'ASMR attribué détermine l'inscription sur la liste en sus et la négociation du prix.

**Tableau 3 : Correspondance entre le niveau d'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR) et la valeur ajoutée par rapport aux alternatives existantes.**

ASMR	Valeur ajoutée par rapport aux alternatives existantes
I	Majeure
II	Importante
III	Modérée
IV	Mineure
V	Pas d'amélioration

Aucune procédure spécifique n'est à ce jour validée pour les médicaments biosimilaires. Ils suivent donc les mêmes règles d'évaluation que tous nouveaux produits de santé dans le cadre d'une procédure simplifiée. L'avis de la HAS est cependant homogène pour tous les biosimilaires évalués à ce jour : le SMR du médicament biosimilaire est identique à celui du biomédicament princeps et l'ASMR est de niveau V, inexistant car similaire à un médicament déjà sur le marché.

L'avis de la CT est ensuite transmis à l'UNCAM, fixant le taux de remboursement, au Comité Economique des Produits de Santé (CEPS), fixant les prix des produits de santé après négociation avec l'industriel, et au ministère de la santé. Il est également mis en ligne sur le site de la HAS. Cet avis détermine donc :

- le SMR
- l'ASMR
- la place dans la stratégie thérapeutique ;
- l'appréciation sur les modalités d'utilisation du médicament (durée de traitement, posologie, bon usage) ;
- la population cible (estimation du nombre de patients concernés par les indications thérapeutiques).

### **3. Le remboursement d'un médicament**

La demande de remboursement de la spécialité pharmaceutique se fera par l'industriel auprès du ministère de santé. L'UNCAM est en charge de déterminer le taux de remboursement à l'aide du SMR du médicament et de la gravité de la pathologie. Deux listes de remboursements de spécialités pharmaceutiques existent :

- la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux : spécialités pharmaceutiques remboursées sur le marché de ville ;
- la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités : spécialités pharmaceutiques remboursées sur le marché hospitalier.

Le taux de remboursement est ensuite publié au Journal Officiel de la République. Un ASMR V ne peut être inscrit au remboursement sauf s'il apporte une économie dans les coûts de traitement, ce qui est le cas pour les médicaments biosimilaires.

#### **4. Un prix règlementé**

Le prix des médicaments est négocié entre l'industriel et le CEPS. Cette négociation prend en compte le prix des médicaments existants, le nombre de patients concernés, les prévisions de vente, l'ASMR et parfois l'avis d'efficacité de la Commission d'Évaluation Économique et de Santé Publique (si le médicament revendique un ASMR I, II ou III et dont le chiffre d'affaire est supérieur à 20 millions d'euros).

Le prix du médicament biosimilaire est déterminé selon le principe de fixation de prix des médicaments équivalents en termes de valeur ajoutée thérapeutique (ASMR), du prix des médicaments à même visée thérapeutique, des volumes de ventes envisagés, de la population cible et des prix pratiqués à l'étranger (Allemagne, Royaume-Uni, Italie et Espagne). Il tend donc à permettre une économie dans le coût du traitement en assurant la viabilité d'exploitation du produit par l'industriel [31].

##### **4.1) Le marché hospitalier**

Le médicament biosimilaire est retrouvé sur les marchés de ville et d'hôpital. Pour le marché hospitalier, deux cas de figures s'imposent :

- le médicament est pris en charge dans un Groupe Homogène de Séjour (GHS). Le prix du médicament est soumis aux appels d'offres des marchés publics. ;
- le médicament est pris en charge en sus des GHS (liste en sus). Les spécialités pharmaceutiques inscrites sur la Liste En Sus sont des médicaments onéreux, bénéficiant ainsi d'un financement particulier, en sus des GHS.

L'inscription sur la Liste en Sus est conditionnée par le respect des critères suivant [30] :

- le SMR, dans la ou les indications considérées, est majeur ou important ;
- l'ASMR, dans la ou les indications considérées, est majeur (ASMR I), important (ASMR II) ou modéré (ASMR III) ;
- le coût moyen estimé du traitement par hospitalisation est supérieur à 30% des GHS

dans lesquelles la spécialité est susceptible d'être administrée.

Ces conditions sont présumées remplies par les médicaments biologiques similaires lorsque leur biomédicament de référence est inscrit sur la liste en sus [30].

Le CEPS fixe alors un tarif de responsabilité représentant le tarif maximal pris en charge par la collectivité. Abaissé de 10% par rapport au tarif du produit breveté, ce tarif est identique pour le médicament biologique de référence et pour le médicament biosimilaire. Ainsi au même prix, le responsable de la pharmacie à usage intérieur peut négocier de manière égale les deux médicaments lors des appels d'offre. Si le prix obtenu est inférieur au tarif de responsabilité, le différentiel est équitablement réparti entre l'établissement de santé et l'Assurance Maladie. Une fois ce processus de négociation engagé, les prix réels pratiqués sont suivis par le CEPS permettant la réévaluation régulière du tarif de responsabilité à la baisse [32].

#### **4.2) Le marché de ville**

Pour le marché officinal, le CEPS fixe une décote des prix progressive à l'arrivée de nouveaux médicaments biosimilaires afin d'évaluer la viabilité de cette tarification pour l'industriel [19]. Immédiatement de 15%, elle atteindra progressivement les 20% pour le biomédicament de référence [32].

### **D. Interchangeabilité, substitution et switch**

Dans un contexte aussi sensible que les médicaments issus des biotechnologies, la terminologie des termes « interchangeabilité », « substitution » et « switch » est importante.

La commission européenne a défini l'interchangeabilité comme une « *pratique médicale consistant à échanger un médicament contre un autre qui est censé produire les mêmes effets cliniques dans un cadre clinique donné et pour chaque patient, à l'initiative ou avec l'accord du prescripteur* » [33].

Le switch est, quant à lui, une « *décision du médecin [...] d'échanger/de « switcher » un médicament contre un autre médicament avec le même objectif thérapeutique pour des patients en cours de traitement* » [33].

Enfin, la substitution est une « *pratique consistant à délivrer un médicament à la place d'un autre équivalent et interchangeable, au niveau de la pharmacie, sans consulter le prescripteur* » [33].

L'EMA, lors de l'évaluation des dossiers de mise sur le marché ne fait aucune recommandation sur ces pratiques d'interchangeabilité. La décision d'autoriser ou non le switch ou la substitution est laissée à chaque état membre [14]. Cependant les informations disponibles concernant l'évaluation des produits de santé peuvent être un support pour la prise de décision au niveau étatique.

Règlementairement, la Loi de Financement de la Sécurité Sociale 2017 fixe les règles régissant ces pratiques. L'article 96 a fait évoluer l'article L.5125-23-2 du Code de Santé Publique concernant la prescription des médicaments biologiques en autorisant l'interchangeabilité en cours de traitement. Cette pratique reste cependant sous la responsabilité du prescripteur [34]. L'article L.5125-23-3 relatif au droit de substitution pouvant être exercé par le pharmacien est également modifié, ne l'autorisant qu'en initiation de traitement. De plus, ce droit reste conditionné à la parution d'un décret d'application non paru à ce jour [34].

La potentielle pratique de substitution par le pharmacien reste fortement critiquée par les professionnels de santé. Selon une étude conduite par l'OMEDIT Alsace en 2015, 89% des rhumatologues et 47% des pharmaciens sont défavorables à la substitution d'un biomédicament princeps par un biosimilaire. Cette réticence repose sur un manque de recul sur l'interchangeabilité, le risque immunogène, des problématiques de référencement des produits et la difficulté de traçabilité de l'administration [35].

Ce risque immunogène accru en cas de changement de biomédicament reste une question centrale. En effet, les économies potentielles permises par le traitement d'un patient avec un biosimilaire mettent en avant un changement de traitement du biomédicament princeps par son biosimilaire sans raison clinique. Lors du développement du biosimilaire, le risque immunogène doit être comparable à son princeps. Cependant l'étude ne porte pas sur une alternance successive d'un biomédicament princeps vers un de ses biosimilaires ou d'un biosimilaire vers un autre biosimilaire pour un même patient et ceci, de manière répétée.

Le risque immunogène est variable suivant les biomédicaments. Plus ces derniers sont de structure moléculaire complexe, plus leur pouvoir immunogène serait important. Ces caractéristiques présentent un plus grand nombre d'épitopes susceptibles d'être reconnus par le système immunitaire du patient. Les médicaments biologiques princeps et leurs biosimilaires n'étant pas identiques, de petites différences (structure, impuretés) pourraient être détectées par le système immunitaire du patient. Ainsi, les risques de production d'anticorps anti-biomédicament augmenteraient et pourraient altérer la pharmacodynamique et/ou la pharmacocinétique de ce dernier. Le biomédicament serait alors exclu, réduisant l'arsenal thérapeutique utilisable pour le patient. Cependant, l'alternance régulière de

traitement n'est pas souhaitée, quelque soit le traitement, qu'il soit chimique ou biologique.

Lors des certaines études cliniques de phase III, comme celles pour l'Abasaglar® (ELEMENT-1), les patients participants étaient switchés du Lantus® vers le biosimilaire. Le risque immunogène s'est révélé similaire à celui du groupe témoin [36].

Pour assurer la montée en charge des médicaments biosimilaires et plus particulièrement celle de l'Abasaglar®, biosimilaire du Lantus®, des incitations financières sont prévues pour les médecins généralistes (ROSP). L'objectif cible pour les prescriptions de biosimilaires parmi les prescriptions d'insuline glargine est supérieur ou égal à 20% avec un seuil minimal de 20 boîtes [37]. Ce chiffre n'est atteignable qu'en switchant certains patients en cours de traitement. En 2013, les données de la Caisse Nationale d'Assurance Maladie estimaient la proportion de patients naïfs à tout traitement par insuline glargine à 10% des prescriptions.

La difficulté des switchs et de la substitution reste la traçabilité afin d'éviter un changement de spécialité à chaque délivrance et ce quel que soit le lieu de dispensation. La prescription en Dénomination Commune Internationale (DCI), obligatoire depuis 2015, ne permet pas de distinguer le produit délivré et donc administré puisqu'elle est la même. Seul le nom de marque de chaque biosimilaire est différent. La délivrance d'un biosimilaire doit comporter la DCI, le nom de marque et le numéro de lot [38].

## **II. L'arrivée des biosimilaires sur le marché national**

### **A. Les biosimilaires : un marché de spécialités et des laboratoires pharmaceutiques experts**

#### **1. Des contraintes économiques et opérationnelles**

Développer et produire des biosimilaires nécessite des savoir-faire techniques sophistiqués et des moyens financiers importants comme vus précédemment (200 à 300 millions d'USD). La démonstration de la similarité du biosimilaire par rapport à son princeps notamment la similarité clinique constitue un exercice difficile tant par le nombre de patients nécessaire que par la variabilité intrinsèque au médicament biologique. Le processus d'accès au marché est donc long, coûteux et contraignant.

Au delà des exigences scientifiques et techniques exigées pour l'autorisation de mise sur le marché, un plan de gestion des risques doit être élaboré. Bien que ce dernier s'appuie sur celui du biomédicament princeps, il impose un plan de pharmacovigilance adéquat, une surveillance accrue du risque immunogène et une étude de phase IV assurant l'innocuité et l'efficacité du biosimilaire. Le plan de gestion des risques détaille le système de gestion des risques mis en place lorsque le biosimilaire sera sur le marché. Ce système passe par la description du suivi de la sécurité et de l'efficacité du médicament et les mesures à mettre en œuvre pour éviter ou réduire tout risque potentiel dans son utilisation. De plus, ce système doit permettre de mesurer l'efficacité du produit en vie réelle. Des études post-AMM peuvent être exigées par la législation européenne sur la sécurité et/ou l'efficacité. Elles sont alors partie intégrante du plan de pharmacovigilance. Ces études compléteront le profil de sécurité du produit et/ou mesureront son efficacité tout au long de sa vie.

Les firmes engagées dans ce marché possèdent une expertise reconnue et des ressources financières solides. Les premiers arrivés sur le marché étaient :

- Sandoz, filiale du groupe Novartis, avec l'Omnitrope® (2006), Binocrit® (2007) ;
- Hospira avec Retacrit (2007), Nivestim® (2010), racheté en 2015 par le groupe Pfizer ;
- Teva avec le Tevagtrastim® (2008).

Depuis 2016, de nouveaux acteurs arrivent sur le marché comme Samsung Bioepis ou Celltron.

## **2. Un investissement conséquent sur un marché incertain [37]**

Bien que les bénéfices potentiels soient importants avec les biosimilaires, la concurrence est féroce et l'accès aux parts de marché difficile.

En 2013, 21 biosimilaires de l'Herceptin® étaient en développement et 12 biobetters (c'est-à-dire une version améliorée de la molécule initiale). Afin de gagner les parts de marché, la firme souhaitant commercialiser un biosimilaire doit être parmi les premières à obtenir l'AMM, d'autant plus, dans un contexte de substitution automatique et d'interchangeabilité encore non autorisée dans de nombreux pays. L'accès aux parts de marché concernera essentiellement des initiations de traitement.

Outre la concurrence importante entre firmes pour accéder au marché des biosimilaires, les stratégies de défense des laboratoires princeps se sont développées avant l'arrivée à expiration de leur brevet. Les sociétés des produits de référence défendent leurs secrets de fabrication (conditions de culture cellulaire, procédé de purification...), afin de rendre le développement du biosimilaire plus long et plus coûteux.

D'autres systèmes de défense consistent à obtenir une extension du brevet ou en commercialisant des produits de seconde génération en améliorant la formulation du produit de référence, le dosage, les moyens d'administration. Roche développe ainsi une forme sous-cutanée du MabThera®, réduisant à 5 minutes l'administration du produit contre actuellement 2,5 heures pour la solution pour perfusion. Améliorant ainsi la qualité de soin et de vie du patient, ces nouvelles formes seront plébiscitées par les professionnels de santé à la place des biosimilaires du produit de première génération. De plus, le laboratoire propose ce produit de qualité supérieure à la première génération à un prix similaire aux biosimilaires de cette première génération.

De la même manière, le laboratoire du biomédicament princeps, ayant rentabilisé sa molécule, s'aligne sur les prix de vente des biosimilaires voire se positionne en dessous du prix des biosimilaires afin de maintenir leur part de marché sur le marché hospitalier.

## B. Les biosimilaires et la politique de santé nationale

L'Objectif National des Dépenses de l'Assurance Maladie (ONDAM) fixe le montant prévisionnel annuel pour les dépenses de l'assurance maladie en France. Voté annuellement dans le cadre de la Loi de Financement de la Sécurité Sociale, il tend à régulariser les dépenses de l'Assurance Maladie et celles des établissements tarifés à l'activité. Cependant certaines prescriptions hospitalières peuvent imputer les dépenses de ville par des prescriptions hospitalières exécutées en ville (PHEV). Les dépenses relatives aux médicaments biosimilaires sont ainsi présentes dans les dépenses de soins de ville et les dépenses des établissements tarifés à l'activité.

Afin de maîtriser les dépenses de santé et de respecter au mieux l'objectif fixé par l'ONDAM, le gouvernement a mis en place un plan triennal de l'ONDAM 2018-2022. Levier économique important, les médicaments biosimilaires constituent une source de réduction des dépenses relatives aux médicaments et constitue un axe d'action de la stratégie nationale de santé [23]. Dans le dossier de presse de septembre 2017 « PLFSS, les moyens de l'action 2018 », les économies permises par les biosimilaires pour l'année 2018 sont estimées à 40 millions d'euros. Pour favoriser le recours à ces produits, des objectifs chiffrés sont mis en place :

- dans la définition de la stratégie nationale de santé 2018-2022, la promotion des biosimilaires doit permettre d'atteindre 80% de pénétration sur leur marché de référence d'ici 2022 [39];
- pour les PHEV : au minimum 70% des prescriptions de médicaments biosimilaires doivent être réalisées sur les initiations de traitement [38] ;
- au cours d'un séjour hospitalier : un taux d'au moins 70% de prescription de biosimilaires doit être atteint lorsque la poursuite du traitement se fait en ville [38].

Pour atteindre ces cibles, plusieurs vecteurs sont mis en place :

- une Rémunération sur Objectifs de Santé Publique (ROSP) pour les médecins traitants. L'objectif cible pour les prescriptions de biosimilaires parmi les prescriptions d'insuline glargine est supérieur ou égal à 20% avec un seuil minimal de 20 boîtes [37]. Cet indicateur peut rapporter jusqu'à 30 points, valorisé à 7€ par point soit 210€/an ;
- une contractualisation : le Contrat d'Amélioration de la Qualité et de l'Efficiences des Soins (CAQES) avec des taux de prescription de biosimilaires définis pour chaque classe thérapeutique pour les prescriptions intra-hospitalière et pour les PHEV ;
- une rémunération complémentaire (non obligatoire) des établissements de santé relative à la pertinence de la prescription de médicaments biosimilaires

récents (insuline glargine et étanercept). Cette rémunération remplace celle des indicateurs PHEV relatifs aux anti-TNF (étanercept) et à l'insuline glargine dans le CAQES [40].

Cette rémunération cible uniquement les PHEV des anti-TNF  $\alpha$  (Enbrel® et biosimilaire) et de l'insuline glargine (Lantus®, Toujeo® et Abasaglar®). Les indicateurs définis dans cette instruction suivent les PHEV pour un patient donné sur l'ensemble de son parcours en ville. Ceci inclus les renouvellements fait par un médecin libéral. Deux dispositifs sont possibles [40] :

- un dispositif général pour tous les établissements ayant signé un CAQES : « un intéressement bénéficiant à l'établissement, dans la même logique que le CAQES ; il représente dans ce cas 20% de l'écart de prix (pour la part assurance maladie obligatoire) ». Cette rémunération dite marginale est une rémunération incitative versée pour chaque boîte de biosimilaire délivrée à la place d'une boîte de princeps. Elle s'élève à 30€ pour le groupe de médicaments de l'étanercept et 1,75€ pour celui de l'insuline glargine (sur la base des prix en vigueur au 01/12/2017) ;
- un dispositif expérimental renforcé incitant directement l'évolution des habitudes de prescription de services hospitaliers ciblés au sein de certains établissements : « un intéressement alternatif bénéficiant directement aux services concernés par les prescriptions [...]. L'intéressement représentera dans ce cas environ 30% de l'écart de prix (pour la part assurance maladie obligatoire) ». Cette rémunération marginale, bien que versée à l'établissement, sera majoritairement attribuée aux services concernés.

La rémunération est alors calculée en fonction du taux de recours aux biosimilaires réalisé, du volume de prescription (en nombre de boîtes délivrées en ville) et de la rémunération marginale correspondante.

Nous allons donc étudier les médicaments biosimilaires déjà commercialisés en France et leur retombée économique sur le budget du système de santé.

### **C. Etat des lieux et impact financier des médicaments biosimilaires commercialisés en France**

L'espace économique européen est un des pionniers au niveau mondial pour la commercialisation des médicaments biosimilaires. En 2017, la France a mis sur le marché 15 médicaments biosimilaires : hormone de croissance, hormones sexuelles, érythropoïétine, facteurs de croissance leucocytaire, anti-TNF  $\alpha$  et insuline. Les médicaments biosimilaires sont retrouvés sur tous les marchés du médicament, aussi bien sur le marché hospitalier que celui de ville.

Dans le cadre de la tarification à l'activité, le marché hospitalier est sous-tendu par deux types de prescriptions concernant les médicaments biosimilaires : les prescriptions de spécialités prises en charge en sus et celle dans le groupe homogène de séjour (intra-GHS). Le groupe homogène de séjour est le tarif applicable à un groupe homogène de malades défini par l'assurance maladie. Le paiement en sus concerne quant à lui des médicaments onéreux et innovants. Ce dispositif dérogatoire d'inscription sur la liste des médicaments facturables en sus des prestations d'hospitalisation a été mis en place afin de « *garantir aux patients un accès équitable au progrès thérapeutique en tout lieu du territoire et de garantir le financement à 100% de ces médicaments directement par les caisses d'assurance maladie* » [41]. Depuis la loi de financement de la sécurité sociale de 2014, l'inscription sur la liste en sus se fait par indication thérapeutique [41]. Le remboursement de ces médicaments est conditionné par le contrat de bon usage [42]. En ville, le prix des médicaments n'est plus soumis à des appels d'offres et leur prix diffère de celui intra-hospitalier. Les biosimilaires ont donc un impact sur les dépenses de santé avec les prescriptions Hospitalières Exécutées en Ville (PHEV), les prescriptions hospitalières (Liste en sus, intra-GHS) et les prescriptions de ville.

Le marché hospitalier étant soumis à des appels d'offres, nous étudierons davantage dans cette partie l'impact budgétaire des médicaments biosimilaires sur le marché de ville.

## 1. Médicament biosimilaire de l'hormone de croissance Genotonorm®

Les indications d'AMM du Genotonorm® et de son médicament biosimilaire, l'Omnitrope® sont les mêmes [43][44] :

- Chez l'enfant :
  - o Retard de croissance lié à un déficit somatotrope ;
  - o Retard de croissance lié à un syndrome de Turner ;
  - o Retard de croissance lié à une insuffisance rénale chronique ;
  - o Retard de croissance chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel (poids et/ou une taille de naissance), n'ayant pas rattrapé leur retard de croissance à l'âge de 4 ans ou plus ;
  - o Syndrome de Prader-Willi.
- Chez l'adulte :
  - o Traitement substitutif chez les adultes présentant un déficit somatotrope sévère ;
  - o Déficit acquis à l'âge adulte ;
  - o Déficit acquis dans l'enfance.

Les caractéristiques de ces thérapeutiques sont résumées dans le Tableau 4 [45][46].

**Tableau 4 : Comparatif de la composition, de la forme pharmaceutique, des renseignements administratifs et de l'impact financier du Genotonorm® et de son biosimilaire.**

	Médicament de référence	Médicament biosimilaire
	<b>GENOTONORM®</b>	<b>OMNITROPE®</b>
Médicament biologique		 <small>a Novartis company</small>
Substance active	Somatotropine	
Système de production	Escherichia coli	
Galénique	Poudre pour solution injectable	
Date AMM européenne	Procédure de reconnaissance mutuelle	12/04/2006
Date avis CT	-	3/01/2007 [46]
Commercialisation française	11/03/1991	7/01/2008
Impact financier	GHS + PHEV + ville	

Les dosages disponibles pour les biomédicaments de référence et leurs biosimilaires sont différents, comme l'indique le Tableau 5.

**Tableau 5 : Dosages disponibles du Genotonorm® et de son biosimilaire Omnitrope® et prix de vente par conditionnement et au milligramme de somatotropine (prix officiel TTC au 1<sup>er</sup> janvier 2018).**

Dosage (mg)	Conditionnement	GENOTONORM®	OMNITROPE®	Prix au mg (€/mg)
0,6	7 seringues	133,03		31,67
0,8	7 seringues	176,45		31,51
1,0	7 seringues	218,99		31,28
1,2	7 seringues	261,46		31,13
1,4	7 seringues	303,94		31,01
1,6	7 seringues	346,40		30,93
1,8	7 seringues	388,87		30,86
2,0	7 seringues	431,35		30,81
5,0	1 cartouche		133,39	26,68
	5 cartouches		638,24	25,53
	10 cartouches		1239,16	24,78
5,3	1 cartouche	167,15		31,54
	1 cartouche		262,14	26,21
10,0	5 cartouches		1239,16	24,78
	10 cartouches		2397,76	23,98
12,0	1 cartouche	370,67		30,89
	1 cartouche		389,90	25,99
15,0	5 cartouches		1830,85	24,41
	10 cartouches		3531,58	23,54

Pour plus de facilité, nous nous intéresserons aux indications et posologies chez l'adulte (Tableau 6) et estimerons les économies permises par le biosimilaire, l'Omnitrope® sur le marché de ville. Ainsi, le prix moyen au milligramme de somatotropine déduit du Tableau 5 est de 31,16 €/mg pour le Genotonorm® contre 25,10€/mg pour l'Omnitrope®. Cette différence est retrouvée lorsque nous calculons le coût du traitement au mois. L'Omnitrope® est de 15 à 17% moins cher par jour de traitement que le Genotonorm® soit sur un mois, 15 à 73,20€ d'économies (Annexe 1).

**Tableau 6 : Indications de la somatotropine chez l'adulte et dose quotidienne recommandée.**

Indications	Dose quotidienne recommandée (mg/j)
Déficit en hormone de croissance chez l'adulte, acquis pendant l'enfance	0,20 à 0,50
Déficit somatotrope acquis à l'âge adulte	0,15 à 0,30
Patients de plus de 60 ans	0,10 à 0,20

## 2. Biosimilaires de l'hormone sexuelle Gonal-f®

Les indications d'AMM du Gonal-f® et de ses médicaments biosimilaires, le Bemfola® et l'Ovaleap® sont les mêmes (Tableau 7) [47][48][49]. Les caractéristiques de ces thérapeutiques sont résumées dans le Tableau 8 [50][51].

**Tableau 7 : Indications et posologie de la follitropine  $\alpha$ .**

Indications	Dose recommandée (UI/injection)
<b>Stérilité par anovulation et ovaire polykystique</b>	
phase initiale : 1 injection/jour pendant 14jours	75-150
phase d'entretien : 1 injection/jour pendant 14 jours	75-225
<b>Stimulation ovarienne pour croissance folliculaire multiple avant une fécondation in vitro ou d'autres techniques d'Assistance Médicale à la Procréation</b>	
1 injection/jour pendant 10jours	150-225
<b>Patientes anovulatoires en raison d'un déficit sévère en LH et en FSH</b>	
Phase initiale : 1injection/jour pendant 14 jours	75-150
Phase d'entretien : 1injection/jour pendant 3 semaines (21jours) maximum	75-150
<b>Insuffisance de la spermatogénèse</b>	
1 injection 3fois/semaine pendant 18 mois (4 mois minimum)	150

**Tableau 8 : Comparatif de la composition, de la forme pharmaceutique, des renseignements administratifs et de l'impact financier du Gonal-f® et de ses biosimilaires.**

	Médicament de référence	Médicaments biosimilaires	
	<b>GONAL-F®</b> 	<b>BEMFOLA®</b> 	<b>OVALEAP®</b> 
Médicament biologique			
Substance active	Follitropine alfa		
Système de production	Cellules CHO	Cellules CHO	Cellules CHO DHFR
Galénique	Solution injectable		
Date AMM européenne	20/10/1995	27/03/2014	27/09/2013
Date avis CT	-	03/12/2014	25/11/2015
Commercialisation française	16/05/2003	16/05/2015	19/05/2016
Impact financier	GHS + PHEV + ville		

Pour chaque indication, les économies permises sur le marché de ville par le biosimilaire du Gonal-F®, le Bemfola® sont détaillées dans l'Annexe 2. Le Tableau 9 retrace les dosages disponibles pour chaque spécialité de follitropine  $\alpha$  ainsi que leur prix par injection et par UI.

**Tableau 9 : Dosage de follitropine  $\alpha$  par spécialité et prix par injection et par UI sur le marché officinal.**

UI/injection	Spécialité	Prix par injection	Prix TTC par UI (€/UI)
75	GONAL-F®	30,7	0,41
	BEMFOLA®	24,6	0,33
	OVALEAP®		
150	GONAL-F®		
	BEMFOLA®	49,77	0,33
	OVALEAP®		
225	GONAL-F®		
	BEMFOLA®	69,77	0,16
	OVALEAP®		
300	GONAL-F®	114,48	0,38
	BEMFOLA®	92,15	0,31
	OVALEAP®	92,15	0,31
450	GONAL-F®	170,33	0,38
	BEMFOLA®	136,82	0,30
	OVALEAP®	136,82	0,30
900	GONAL-F®	334,4	0,37
	BEMFOLA®		
	OVALEAP®	268,85	0,30
1050	GONAL-F®	388,98	0,37
	BEMFOLA®		
	OVALEAP®		

Les biosimilaires du Gonal-F® permettent, selon l'indication, d'économiser de 116,30€ à plus de 500€ par rapport au princeps (Tableau 10).

**Tableau 10 : Estimation des économies permises sur le marché de ville par l'utilisation des biosimilaires du Gonal-F® par indication (prix marché officinal au 1<sup>er</sup> janvier 2018).**

Indication	Montant économisé par patient pour la durée du traitement avec le biosimilaire (€ TTC)	Différence de coût par rapport au princeps (%)
Stérilité par anovulation et ovaire polykystique (4 semaines de traitement)	170,80 à 475,44	20 à 22
Stimulation ovarienne pour croissance folliculaire multiple avant une fécondation in vitro ou d'autres techniques d'Assistance Médicale à la Procréation (traitement complet)	116,30 à 223,30	19 à 24
Anovulation en raison d'un déficit sévère en LH et en FSH (traitement complet)	213,50 à 407,05	19 à 20
Indication insuffisance de la spermatogénèse (pour un traitement de 4mois)	558,24 à 2 512,08	19

### 3. Biosimilaires de l'érythropoïétine Eprex®

Les indications d'AMM de l'Eprex® et de ses médicaments biosimilaires, le Binocrit® et le Retacrit® sont les mêmes [52][53][54] :

- Traitement de l'anémie symptomatique associée à une insuffisance rénale chronique :
  - o Chez les adultes et les enfants âgés de 1 à 18 ans hémodialysés et chez les patients adultes en dialyse péritonéale ;
  - o Chez les adultes insuffisants rénaux non dialysés pour le traitement de l'anémie sévère d'origine rénale accompagnée de symptômes cliniques.
- Traitement de l'anémie et réduction des besoins transfusionnels chez les adultes traités par chimiothérapie pour des tumeurs solides, un lymphome malin ou un myélome multiple, à risque de transfusion en raison de leur état général.
- Augmentation des dons de sang dans le cadre d'un programme de transfusions autologues différées ;
- Chez les adultes, sans carence martiale, devant avoir une intervention chirurgicale orthopédique majeure programmée, ayant un risque présumé important de complications transfusionnelles pour réduire l'exposition aux transfusions de sang homologues.

Les caractéristiques de ces thérapeutiques sont résumées dans le Tableau 11 et les dosages disponibles ainsi que leur prix dans le Tableau 12 [29][30][42].

**Tableau 11 : Comparatif de la composition, de la forme pharmaceutique, des renseignements administratifs et de l'impact financier de l'Eprex® et de ses biosimilaires.**

	Médicament de référence	Médicaments biosimilaires	
	EPREX® 	BINOCRIT®  <small>a Novartis company</small>	RETACRIT® 
Médicament biologique			
Substance active	Epoétine alpha		Epoétine zéta
Système de production	Cellule CHO		
Galénique	Solution injectable		
Date AMM européenne	Procédure de reconnaissance mutuelle	28/08/2007	18/12/2007
Date avis CT	-	17/04/2013	3/09/2008
Commercialisation française	09/02/1994	16/09/2008	02/03/2009
Impact financier	GHS + PHEV + ville		

**Tableau 12 : Dosage d'époïétine  $\alpha$  et zéta par spécialité et prix par injection et par UI au 1er janvier 2018 sur le marché officinal.**

Dosage	Conditionnement	Spécialités	Prix par boîte (€ TTC)	Prix par UI (€ TTC/UI)	Différence de prix par rapport au princeps (€ TTC)
1 000 UI/0,5mL	6 seringues	EPREX®	45,01	0,045	
		BINOCRIT®	39,12	0,039	5,89
		RETACRIT®	39,12		
2 000 UI/1mL	6 seringues	EPREX®	87,24	0,044	
		BINOCRIT®	75,45	0,038	11,79
		RETACRIT®	75,45		
3 000 UI/0,3mL	6 seringues	EPREX®	129,47	0,043	
		BINOCRIT®	111,76	0,037	17,71
		RETACRIT®	111,76		
4 000 UI/0,4mL	6 seringues	EPREX®	171,69	0,043	
		BINOCRIT®	148,77	0,037	22,92
		RETACRIT®	148,77		
5 000 UI/0,5mL	6 seringues	EPREX®	213,18	0,043	
		BINOCRIT®	184,98	0,037	28,20
		RETACRIT®	184,98		
6 000 UI 0,6mL	6 seringues	EPREX®	254,47	0,042	
		BINOCRIT®	220,52	0,037	33,95
		RETACRIT®	220,52		
8 000 UI/0,8mL	6 seringues	EPREX®	337,10	0,042	
		BINOCRIT®	290,90	0,036	46,20
		RETACRIT®	290,90		
10 000 UI/1mL	6 seringues	EPREX®	419,71	0,042	
		BINOCRIT®	361,98	0,036	57,73
		RETACRIT®	361,98		
20 000 UI/0,5mL	1 seringue	EPREX®	143,55	0,007	
		BINOCRIT®	123,87	0,006	19,68
		RETACRIT®	123,87		
30 000 UI/0,75mL	1 seringue	EPREX®	213,18	0,007	
		BINOCRIT®	184,29	0,006	28,89
		RETACRIT®	184,29		
40 000 UI/1mL	1 seringue	EPREX®	282,01	0,007	
		BINOCRIT®	243,51	0,006	38,50
		RETACRIT®	243,51		

Les économies permises sur le marché de ville par les biosimilaires de l'Eporex® sont détaillées dans l'Annexe 3. Selon le schéma thérapeutique et l'indication, un patient traité avec l'Eporex® coûte 46,28€ à 351,62€ plus cher qu'avec ses biosimilaires soit 13 à 14% de différence (Tableau 13).

**Tableau 13 : Estimation des économies permises sur le marché de ville par l'utilisation du biosimilaire de l'Eporex® par indication (prix marché officinal au 1<sup>er</sup> janvier 2018).**

Indication	Montant économisé par patient pour la durée du traitement avec le biosimilaire (€ TTC)	Différence de coût par rapport au princeps (%)
Indication traitement de l'anémie chez un patient adulte dialysé (pour 5 semaines de traitement)	102,24 à 282,00	13 à 14
Indication traitement de l'anémie chez des patients non dialysés (pour 5 semaines de traitement)	161,30	14
Indication traitement de l'anémie chez des patients en dialyse péritonéale (pour 8 semaines de traitement)	46,28 à 61,12	13
Indication traitement de l'anémie induite par chimiothérapie (pour 8 semaines de traitement)	230,92 à 351,62	14
Traitement des patients adultes devant subir une intervention chirurgicale et participant à un programme de transfusions autologues différées (pour 3 semaines de traitement)	118,08	14
Traitement des patients adultes devant bénéficier d'une intervention chirurgicale orthopédique majeure programmée (pour 3 semaines de traitement)	59,04	14

#### 4. Biosimilaires du Neupogen®

Les indications d'AMM du Neupogen® et de ses médicaments biosimilaires, l'Accofil®, le Nivestim®, le Ratiograstim®, le Tevagrastim® et le Zarzio®, sont les mêmes [58][59][60][61][62][63] :

- Réduction de la durée des neutropénies et de l'incidence des neutropénies fébriles chez les patients traités par une chimiothérapie cytotoxique pour une pathologie maligne
- Réduction de la durée des neutropénies chez les patients recevant une thérapie myélosuppressive suivie de greffe de moelle et présentant un risque accru de neutropénie sévère prolongée ;
- Mobilisation de cellules souches progénitrices dans le sang circulant ;
- Traitement des neutropénies persistantes chez les patients infectés par le VIH à un stade avancé, afin de réduire le risque d'infection bactérienne.

Les caractéristiques de ces thérapeutiques sont résumées dans le Tableau 14 [49][50][51][52][53][54].

**Tableau 14: Comparatif de la composition, de la forme pharmaceutique, des renseignements administratifs et de l'impact financier du Neupogen® et de ses biosimilaires.**

	Méd. de réf		Médicaments biosimilaires			
	NEUPOGEN® 	ACCOFIL® 	NIVESTIM® 	RATIOGRASTIM® 	TEVAGRASTIM® 	ZARZIO® 
Médicament biologique						
Substance active	Filgrastim					
Système de production	E. coli K12	E. coli	E. coli BL21	E. coli K802	E. coli K802	E. coli
Galénique	Solution injectable ou pour perfusion					
Date AMM européenne	Reco mutuelle	18/09/2014	08/06/2010	15/09/2008	15/09/2008	06/02/2009
Date avis CT	-	15/04/2015	16/02/2011	10/12/2008	04/03/2009	24/06/2009
Commercialisation française	15/07/1991	15/02/2015	17/06/2011	21/07/2010	02/03/2010	16/10/2009
Impact financier	GHS + PHEV + ville					

Le Filgastrim est administré en cure de cinq jours en moyenne. Deux dosages sont possibles, 30 MU et 48 MU en solution injectable une seringue sauf pour le Zarzio®, existant également en cinq seringues (Tableau 15).

**Tableau 15 : Dosage de Filgastrim par spécialité et prix par injection et par millions d'unités (MU) au 1 janvier 2018 sur le marché officinal.**

Dosage (MU)	Spécialité	Conditionnement (seringue)	Prix unitaire (€ TTC)	Différence de prix (€ TTC)	Prix par MU (€/MU)
30	Neupogen®	1	84,49		2,82
	Accofil®	1	72,18	12,31	2,41
	Nivestim®	1	74,87	9,62	2,50
	Ratiograstim®	1	74,87	9,62	2,50
	Tevagrastim®	1	74,87	9,62	2,50
	Zarzio®	1	74,87	9,62	2,50
	Zarzio®	5	359,18		2,39
48	Neupogen®	1	133,56		2,78
	Accofil®	1	115,69	17,87	2,41
	Nivestim®	1	118,15	15,41	2,46
	Ratiograstim®	1	118,15	15,41	2,46
	Tevagrastim®	1	118,15	15,41	2,46
	Zarzio®	1	118,15	15,41	2,46
	Zarzio®	5	568,11		2,37

Selon le schéma thérapeutique et l'indication, un traitement avec un des biosimilaires permet d'économiser de 19,24€ à 172,34€ soit 11 à 15% de différence avec le princeps (Tableau 16). Les calculs sont détaillés dans l'Annexe 4.

**Tableau 16 : Estimation des économies permises sur le marché de ville par l'utilisation du biosimilaire du Neupogen® par indication (prix marché officinal au 1<sup>er</sup> janvier 2018).**

Indication	Montant économisé par patient pour la durée du traitement avec le biosimilaire (€ TTC)	Différence de coût par rapport au princeps (%)
Indication neutropénie associée à une chimiothérapie cytotoxique	134,68 à 172,34	11 à 15
Indication mobilisation des cellules souches progénitrices (CSP) dans le sang périphérique	161,30	11 à 14
Indication neutropénie chez des patients VIH	19,24 à 24,62	11 à 15

\* pour le durée d'une cure

Pour les indications suivantes, les données sur la durée moyenne du traitement sont très variables et donc le calcul des économies générées ne sera pas fait :

- traitement myélo-ablatif suivi d'une greffe de moelle osseuse : 1,0 MU/kg/jour avec la première dose administrée au moins 24h après la chimiothérapie et au moins 24h après la greffe de moelle osseuse ;
- traitement de patients atteints de neutropénie chronique sévère, la posologie et la fréquence d'administration est adaptée à chaque patient.

## 5. Biosimilaires de l'anti-TNF $\alpha$ Remicade®

Les indications d'AMM du Remicade® et de ses médicaments biosimilaires, l'Inflectra®, le Remsima® et le Flixabi® sont les mêmes [70][71][72][73] :

- Polyarthrite rhumatoïde ;
- Maladie de Crohn chez l'adulte et chez l'enfant ;
- Rectocolite hémorragique chez l'adulte et l'enfant ;
- Spondylarthrite ankylosante ;
- Rhumatisme psoriasique ;
- Psoriasis.

Les caractéristiques de ces thérapeutiques sont résumées dans le Tableau 17 [36][37][59].

**Tableau 17 : Comparatif de la composition, de la forme pharmaceutique, des renseignements administratifs et de l'impact financier du Remicade® et de ses biosimilaires.**

	Médicament de référence	Médicaments biosimilaires		
	REMICADE® 	INFLECTRA® 	REMSIMA® 	FLIXABI® 
Médicament biologique				
Substance active	Infliximab : anticorps monoclonal chimérique humain/murin de type immunoglobuline G1			
Système de production	Cellules hybridomes murines			Cellule CHO
Dosages	100mg			
Galénique	poudre pour solution à diluer pour perfusion			
Date AMM européenne	13/08/1999	10/09/2013	10/09/2013	26/05/2016
Date avis CT	-	15/10/2014	21/01/2015	29/06/2016
Commercialisation française	01/03/2000	01/03/2015	01/03/2015	23/01/2017
Tarif de responsabilité	382,275 € HT			
Impact financier	GHS* + Liste en sus			

*\* prise en charge dans le GHS pour l'indication traitement de la polyarthrite rhumatoïde, en association avec le méthotrexate, pour la réduction des signes et symptômes mais aussi l'amélioration des capacités fonctionnelles chez les patients adultes ayant une maladie active, sévère et évolutive, non traitée auparavant par le méthotrexate ni les autres traitements de fond de la polyarthrite rhumatoïde.*

## 6. Biosimilaire de l'anti-TNF $\alpha$ Enbrel®

Les indications d'AMM de l'Enbrel® et de ses médicaments biosimilaires, le Benepali® et l'Erelzi®, sont les mêmes [77][78][79] :

- Polyarthrite rhumatoïde ;
- Arthrite juvénile idiopathique ;
- Rhumatisme psoriasique ;
- Spondyloarthrite axiale, ankylosante, axiale non radiographique ;
- Psoriasis en plaque de l'adulte et l'enfant.

Les caractéristiques de ces thérapeutiques sont résumées dans le Tableau 18 [80].

**Tableau 18 : Comparatif de la composition, de la forme pharmaceutique, des renseignements administratifs et de l'impact financier de l'Enbrel® et de ses biosimilaires.**

	Médicament de référence		Médicament biosimilaire	
	ENBREL®		BENEPALI®	ERELZI®
Médicament biologique				
Substance active	Etanercept : protéine de fusion du récepteur p75 du facteur nécrosant des tumeurs			
Système de production	Cellule CHO			
Galénique	Solution injectable			
Date AMM européenne	03/02/2000	14/01/2016	23/06/2017	
Date avis CT	02/10/2002	22/06/2016	19/07/2017	
Commercialisation française	06/02/2003	03/10/2016	29/11/2017	
Impact financier	GHS* + Liste en sus + PHEV + ville			

\*prise en charge dans le GHS pour l'indication traitement de la polyarthrite rhumatoïde sévère, active et évolutive chez les adultes non précédemment traités par le méthotrexate

L'Enbrel®, le Benepali® et l'Erelzi® sont disponibles en 25mg et 50mg. Seul l'Enbrel® existe à 10mg (Tableau 19).

L'indication polyarthrite rhumatoïde ne sera pas traitée puisqu'elle n'est plus prise en charge par l'Assurance Maladie.

**Tableau 19 : Dosage d'Etanercept par spécialité et prix par injection et par mg au 2 janvier 2018 sur le marché officinal.**

Dose/injection (mg)	Conditionnement	Spécialité	Prix TTC (€)	Prix au mg (€/mg)
10	4 seringues	Enbrel®	155,45	15,55
25	4 seringues	Enbrel®	379,00	15,16
		Benepali®	347,01	13,88
		Erelzi®	347,01	13,88
50	4 seringues	Enbrel®	737,31	14,75
		Benepali®	586,93	11,74
		Erelzi®	586,93	11,74
	4 stylos	Enbrel®	737,31	14,75
		Benepali®	586,93	11,74
		Erelzi®	586,93	11,74

Un traitement par le Benepali permet une économie de 191,94€ à 902,28€ soit 8 à 20% de différence de coût par rapport à son princeps, l'Enbrel® (Tableau 20). Les calculs des économies permises sur le marché de ville sont détaillés dans l'Annexe 5.

**Tableau 20 : Estimation des économies permises sur le marché de ville par l'utilisation du biosimilaire de l'Enbrel® par indication (prix marché officinal au 1<sup>er</sup> janvier 2018).**

Indication	Montant économisé par patient pour la durée du traitement avec le biosimilaire (€ TTC)	Différence de coût par rapport au princeps (%)
Indication rhumatisme psoriasique, spondylarthrite ankylosante et spondyloarthrite axiale non radiographique (pour 12 semaines de traitement)	191,94 à 451,14	8 à 20
Indication psoriasis en plaques (pour 12 semaines de traitement)	191,94 à 902,28	8 à 20

## 7. Biosimilaire de l'insuline glargine Lantus®

Les indications d'AMM du Lantus® et de son médicament biosimilaire, l'Abasaglar®, sont les mêmes : « Traitement du diabète sucré de l'adulte, de l'adolescent et de l'enfant à partir de 2 ans. » [81][82]. Les caractéristiques de ces thérapeutiques sont résumées dans le Tableau 21 [83].

**Tableau 21: Comparatif de la composition, de la forme pharmaceutique, des renseignements administratifs et de l'impact financier du Lantus® et de ses biosimilaires.**

	Médicament de référence	Médicament biosimilaire
	<b>LANTUS®</b>	<b>ABASAGLAR®</b>
Médicament biologique		
Substance active	Insuline glargine	
Système de production	E.coli	Cellule CHO
Galénique	Solution injectable	
Date AMM européenne	09/06/2000	09/09/2014
Date avis CT	22/01/2003	23/09/2015
Commercialisation française	03/04/2003	20/01/2016
Impact financier	GHS + PHEV + ville	

Pour l'estimation du coût du traitement d'un patient sous Lantus® ou sous Abasaglar®, nous nous focaliserons sur un patient adulte. En effet, seules 2% des prescriptions de Lantus® concernent des patients de 5 à 24 ans [83]. Dans les études de bioéquivalence reprise dans l'avis de la CT, les dosages étaient compris entre 0,3 UI/kg et 0,6 UI/kg chez des patients sains et de 0,3 UI/kg les patients diabétiques de type 1 [83]. Ces deux dosages seront pris comme deux dosages moyens pour nos calculs de coûts (Annexe 6).

Le Lantus® et l'Abasaglar® sont tous deux disponibles en 5 cartouches ou 5 stylos préremplis de 3ml à un dosage de 100 UI/mL (Tableau 22).

**Tableau 22 : Dosage d'insuline glargine par spécialité, prix unitaire et par UI au 1er janvier 2018 sur le marché officinal.**

Dosage (UI/mL)	Conditionnement	Spécialité	Prix unitaire (€TTC)	Prix par UI (€ TTC/UI)	Différence de prix (€ TTC) (référence vs biosimilaire)
100	5 cartouches	Lantus®	53,34	0,036	
		Abasaglar®	44,54	0,030	0,006
100	5 stylos préremplis	Lantus®	53,34	0,036	
		Abasaglar®	44,54	0,030	0,006

Pour un mois de traitement, l'Abasaglar®, génère de 3,70 à 7,39€ d'économies par rapport au Lantus® soit 17% (Tableau 23).

**Tableau 23 : Estimation des économies permises sur le marché de ville par l'utilisation du biosimilaire du Lantus® par indication (prix marché officinal au 1<sup>er</sup> janvier 2018).**

Indication	Montant économisé par patient pour la durée du traitement avec le biosimilaire (€ TTC)	Différence de coût par rapport au princeps (%)
Traitement du diabète sucré de l'adulte, de l'adolescent et de l'enfant à partir de 2 ans (pour un mois de traitement)	3,70 à 7,39	17

## 8. Biosimilaire du rituximab Mabthera®

Les indications d'AMM du Mabthera® et de son médicament biosimilaire, le Truxima®, sont les mêmes [84][85] :

- les lymphomes non-hodgkiniens ;
- la leucémie lymphoïde chronique ;
- la polyarthrite rhumatoïde ;
- la granulomatose avec polyangéite (maladie de Wegener) et polyangéite microscopique.

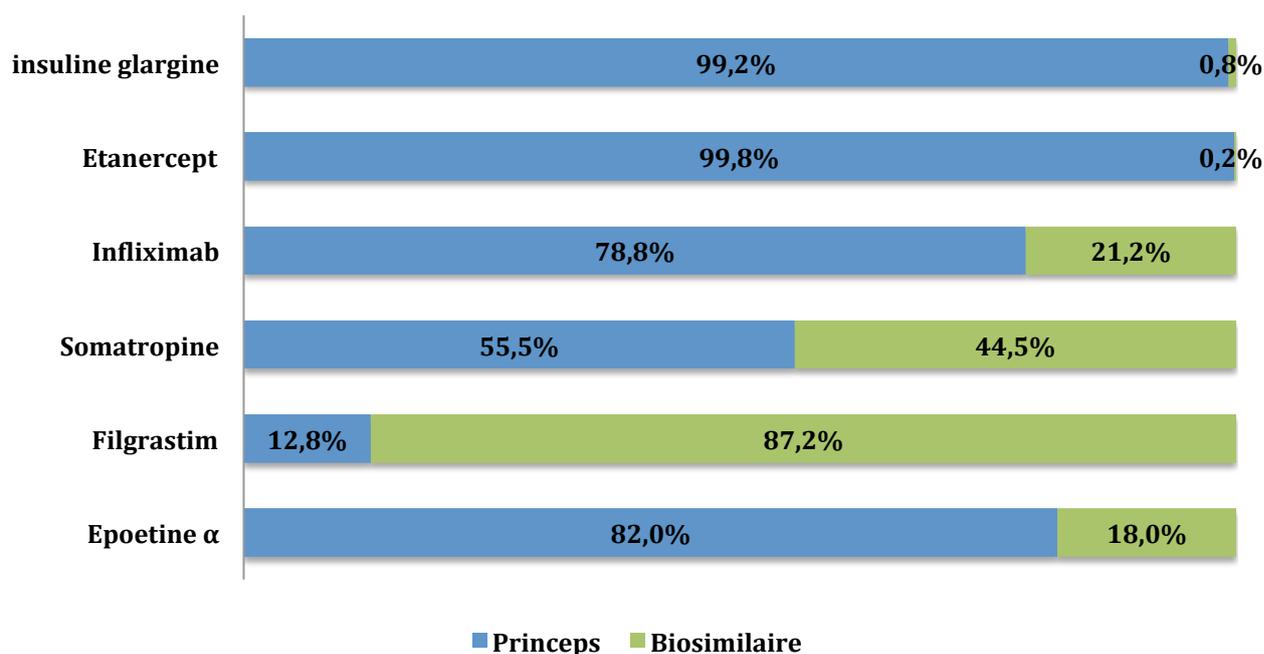
Les caractéristiques de ces thérapeutiques sont résumées dans le Tableau 24 [86][87].

**Tableau 24: Comparatif de la composition, de la forme pharmaceutique, des renseignements administratifs et de l'impact financier du Mabthera® et de son biosimilaire, le Truxima®.**

	Médicament de référence	Médicaments biosimilaires	
	<b>MABTHERA®</b>	<b>TRUXIMA®</b>	<b>RIXATHON®</b>
Médicament biologique			
Substance active	Rituximab : anticorps monoclonal chimérique murin/humain glycosylé		
Système de production	Cellule CHO		
Galénique	Solution injectable		
Date AMM européenne	02/06/1998	17/02/2017	15/06/2017
Date avis CT	-	19/04/2017	27/09/2017
Commercialisation française	26/05/1998	02/01/2018	05/12/2017
Tarif de responsabilité	100mg : 166,11€/UCD HT 500 mg : 830,56€/UCD HT		
Impact financier	Liste en sus		

En 2024, 10 biomédicaments commercialisés en Europe vont voir leur brevet expirer permettant l'arrivée de nouveaux médicaments biosimilaires (Annexe 7 et Annexe 8). D'ici 2020, les économies potentielles permises par les médicaments tombant dans le domaine public entre 2016-2020, seraient de 2,88 milliards d'euro. Cette estimation se base sur les ventes 2015 (en valeur) et comprend une baisse de prix des spécialités de référence de 20 % suite à la perte du brevet et une décote de 15 % appliquée aux médicaments biosimilaires [10]. Ces abaissements tarifaires associés à la mise en concurrence doivent permettre la prise de parts de marché des princeps par les biosimilaires et ainsi générer les économies escomptées.

Comme nous venons de le voir, sept classes de biomédicaments sont aujourd'hui biosimilarisées en France apportant un bénéfice économique dans le coût des traitements individuels. Cependant, leurs prescriptions restent très hétérogènes et n'ont pas réussi à conquérir les parts de marché escomptées (Figure 4).



**Figure 4 : Partage de marché en volume entre un médicament de référence et ses biosimilaires [88]**

Seuls les biosimilaires du filgrastim atteignent 87,2% de prescription. Les autres classes comme la somatotropine, l'époétine α et l'infliximab restent en deçà des 50%. Les biosimilaires de l'insuline glargine et de l'étanercept ne sont quasiment pas présent sur le marché représentant moins de 1% des volumes.

Cette importante variation des taux de pénétration des biosimilaires reste encore peu expliquée. Cependant, pour l'infliximab et l'étanercept, il semblerait que le manque de données de sécurité et de tolérance puisse expliquer leur faible prescription [35]. Chaque marché possède donc ses spécificités.

Le calcul des économies permises à une date précise et pour un mois de traitement pour un patient ne permet pas d'avoir une vision globale des économies possibles engendrées par les biosimilaires. Afin de mieux appréhender leur rentabilité dans le temps, il est important d'observer l'évolution des prix des princeps et des biosimilaires. Ce travail apporte une vision davantage longitudinale de l'apport de ces produits aux dépenses de santé.

Comme vu précédemment, la politique du prix des biosimilaires pour le marché hospitalier est soumise aux appels d'offres. Sur le marché de ville le prix du princeps est abaissé d'environ 10% à la perte du brevet. A l'arrivée du biosimilaire, une nouvelle décote de 10% à 15% est appliquée. Cependant, cette politique de prix s'est mise en place au fur et à mesure de l'arrivée des biosimilaires. Afin d'étudier cette évolution de prix nous nous focaliserons sur l'insuline glargine Lantus® et son biosimilaire l'Abasaglar®.

## **D. Impact financier de l'arrivée d'un médicament biosimilaire sur les dépenses du système de santé français : exemple de l'insuline glargine**

### **1. Le diabète en France : un marché à forts enjeux**

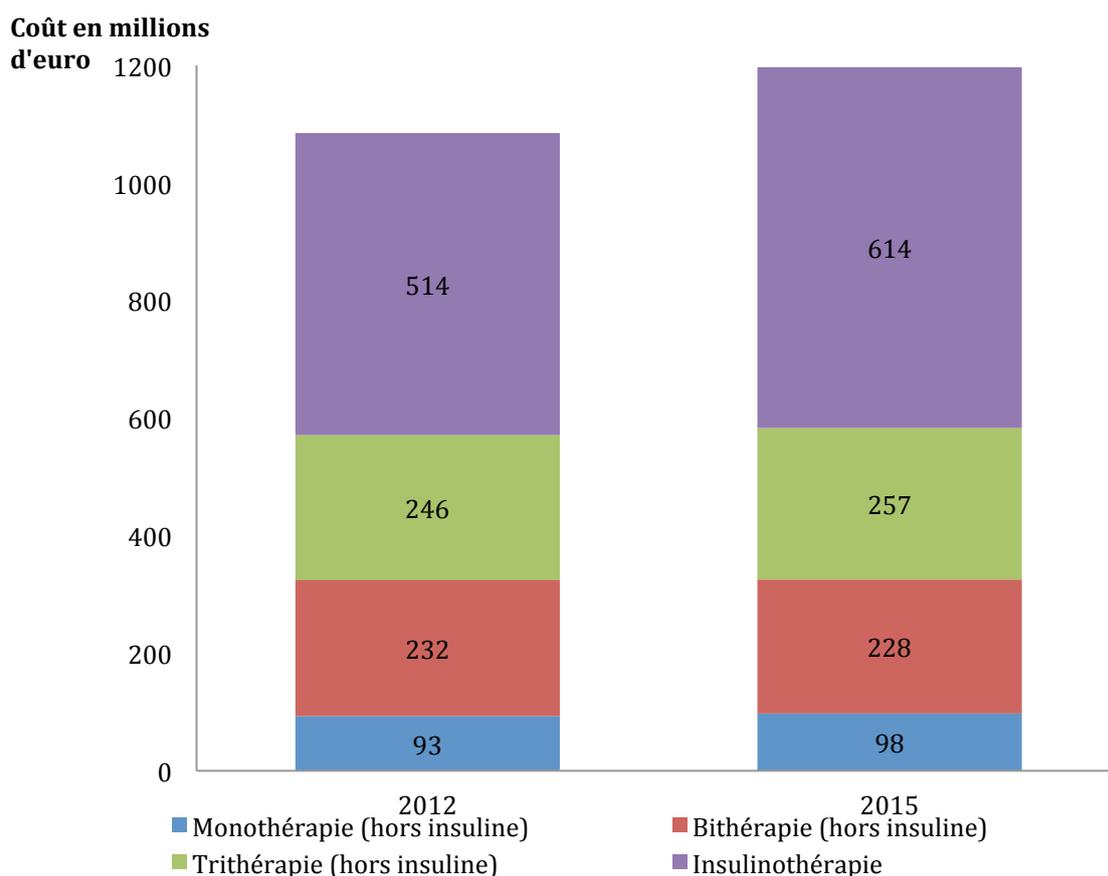
En 2015, la France comptait 3,7 millions de diabétiques, soit 5,4% de la population. Le nombre de cas augmente de manière soutenue depuis 2012 (+3,1% en 2013, +2,8% en 2014 et 2015) [89]. Cette prévalence s'explique notamment par l'évolution de facteurs de risque comme l'obésité, la sédentarité et le vieillissement de la population.

Le diabète représente 8,1 milliards d'euro de dépenses en 2015 avec 83,5% des coûts imputables aux soins de ville (6,738 milliards d'euro) et seulement 10% pour l'ensemble des hospitalisations (810 millions d'euro). Le taux de croissance annuel moyen des dépenses liées au diabète est de +2,6% entre 2012 et 2015 soit plus de 500 millions d'euro. Sur cette période, les dépenses moyennes par patient, par poste restent stables [89]. En 2015, chaque patient représente pour l'Assurance Maladie une dépense annuelle moyenne de 2177€.

Cependant ces coûts n'incluent pas l'ensemble des conséquences du diabète (prise en charge des complications, arrêts de travail...). Ces dépenses combinées à celles de la prise en charge directe du diabète en font une pathologie à fort impact financier.

D'un point de vue thérapeutique, de plus en plus de patients sont sous insulinothérapie. En 2015, la prescription d'insuline concernait 25% des patients contre 23% en 2012. Cette augmentation de la consommation est le reflet d'une transformation des pratiques médicales associées à un recours plus fréquent à l'insuline ainsi qu'à un allongement de l'espérance de vie des diabétiques.

Cette évolution des prescriptions est corrélée à celle des dépenses. Le coût des antidiabétiques est essentiellement marqué par l'insulinothérapie. En 2015, elle représentait 51,29% du coût des thérapeutiques avec 614 millions d'euro de dépenses contre 47,37% en 2012 soit 514 millions d'euro (Figure 5).



**Figure 5 : Évolution du coût des antidiabétiques par schéma thérapeutique entre 2012 et 2015 [89].**

## **2. L'insulinothérapie et l'insuline glargine**

L'insulinothérapie comprend deux catégories : les insulines rapides, les insulines à action prolongée. Elles tendent à limiter les variations de la glycémie des patients diabétiques au cours de la journée en proposant chacune une durée et une rapidité d'action différentes. Divers schémas thérapeutiques existent en fonction du profil des patients.

Les recommandations de la HAS préconisent l'initiation d'une insulinothérapie par une insuline intermédiaire au coucher. Lorsque le risque d'hypoglycémie nocturne est présent, un traitement par une insuline analogue lente devra être débuté. Si l'objectif glycémique n'est pas atteint, un schéma avec insuline basale/bolus (analogue lent et insuline rapide ou ultra-rapide) ou avec des injections d'insuline biphasique (mélange insuline rapide ou ultra-rapide et insuline intermédiaire ou lente) doit être envisagé. En pratique, ces recommandations semblent rarement suivies, les praticiens prescrivant en première intention un des analogues lents. Ces derniers ont montré une efficacité supérieure à celle des insulines intermédiaires pour réduire le taux d'hypoglycémie et la variabilité glycémique intra- et interindividuelle dans le diabète de type 2 [90].

Aujourd'hui, il existe quatre d'analogues lents de l'insuline. La détémir présente une durée d'action inférieure à 24h. Nécessitant deux injections quotidiennes afin de couvrir les besoins insuliniques inter-prandiaux, l'insulinothérapie basale est davantage conduite avec des analogues couvrant les 24h qu'avec la détémir. Ils apportent ainsi une meilleure qualité de vie au patient. En première intention, l'initiation de ce type de traitement est donc faite avec de l'insuline glargine (Lantus® ou Abasaglar®). La formule à 300UI, Toujeo® a une durée d'action de 36h et est envisagée lorsque le patient présente des hypoglycémies nocturnes [91].

Le Lantus® est l'insuline glargine (analogue lent de l'insuline) indiquée dans le traitement du diabète sucré de l'adulte, de l'adolescent et de l'enfant à partir de 2 ans, commercialisé depuis 2003 [92][81]. L'Abasaglar®, biosimilaire du Lantus®, est commercialisé depuis 2016 pour la même indication.

### 3. Bilan économique de l'arrivée d'un biosimilaire du Lantus®

En 2015, plus de 4 millions de boîtes de Lantus® ont été remboursées pour le marché de ville contre seulement 174 052 pour le marché hospitalier (Tableau 25).

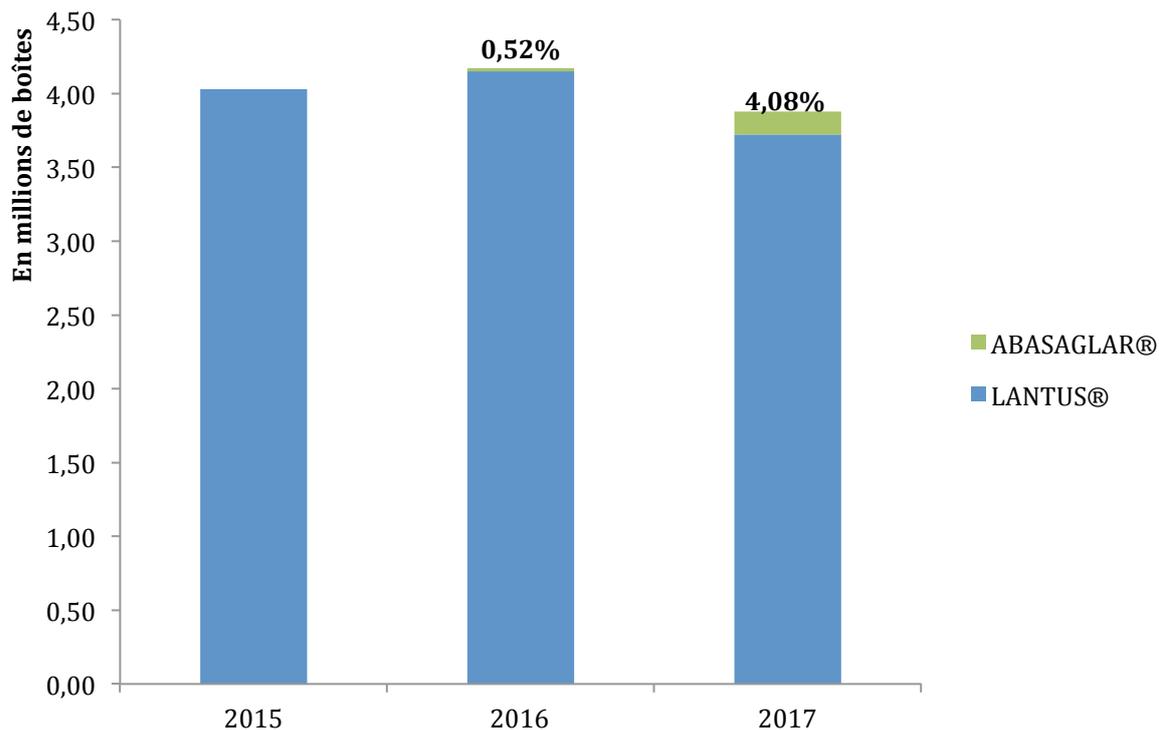
**Tableau 25 : Répartition sur le marché officinal et hospitalier du nombre de boîtes de Lantus® remboursées en 2015 [89].**

Formes pharmaceutiques	Nombre de boîtes	
	remboursées marché officinal	commandées marché hospitalier
Lantus® cartouches	51 934	2 089
Lantus® stylos pré-remplis	4 029 282	139 729
Lantus® flacons	10 135	32 234
<b>Total</b>	<b>4 091 351</b>	<b>174 052</b>

Concernant essentiellement le marché officinal, le Lantus® était l'un des médicaments coûtant le plus cher à l'Assurance Maladie avec une dépense de 250 millions d'euro en 2015. Dans ce contexte, l'arrivée de son biosimilaire l'Abasaglar® pourrait générer une économie non négligeable estimée à 32 millions d'euro si l'interchangeabilité était de 100% [89].

Cependant, sur le marché français depuis trois ans, l'Abasaglar® reste peu prescrit. Afin d'évaluer les gains permis par sa commercialisation, nous analyserons les volumes remboursés et les dépenses relatives aux conditionnements du Lantus® biosimilarisés et à ceux de l'Abasaglar® (données Médic'AM 2015, 2016 et 2017). Seuls les cartouches et stylos pré-remplis sont disponibles pour l'Abasaglar®.

De 2015 à 2017, le Lantus® dominait largement le marché officinal malgré l'arrivée de l'Abasaglar® le 1<sup>er</sup> janvier 2016 (Figure 6). Avec une très faible pénétration lors de sa première année de commercialisation (0,52% des parts de marché en volume), l'Abasaglar® semble progresser en 2017, atteignant les 4% des parts de marché du Lantus®.



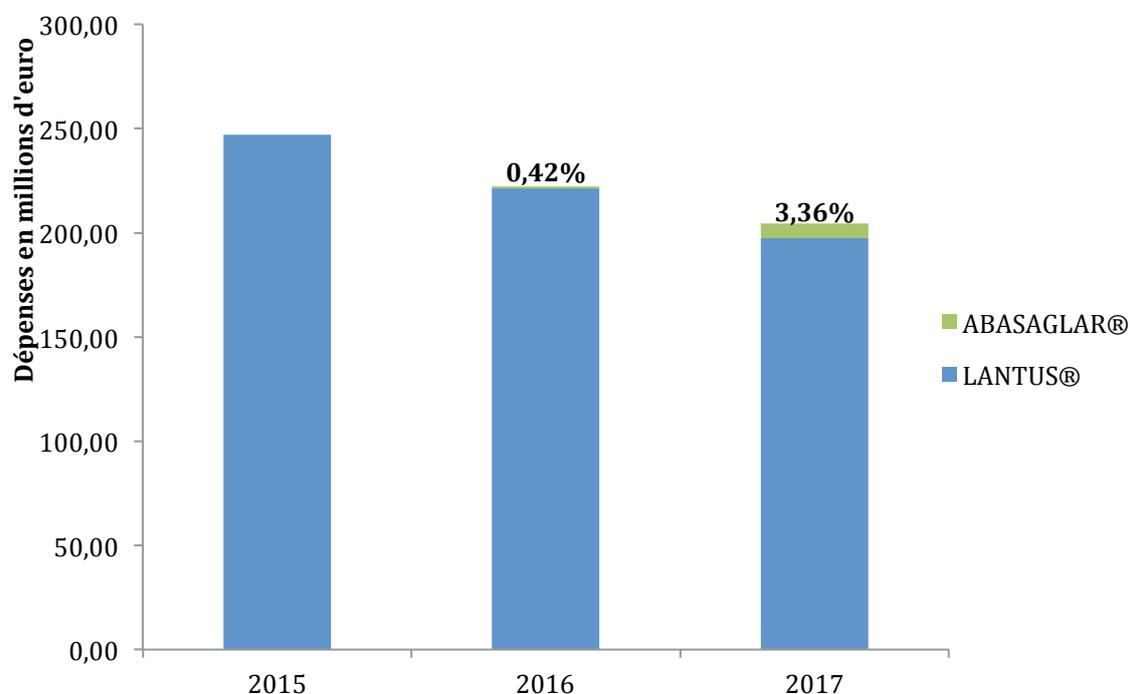
**Figure 6 : Evolution des volumes de Lantus® et d'Abasaglar® sur le marché officinal de 2015 à 2017.**

L'évolution des dépenses a été en partie conditionnée par une évolution tarifaire du Lantus® de 2011 à 2016. En effet, la politique du CEPS est d'imposer une décote de 10 à 15% du prix du princeps une fois son brevet expiré. Ainsi, le tarif du Lantus® a baissé de 13% par rapport à son tarif historique en 2015. Cependant la seconde décote lors de l'arrivée du produit concurrent sur le marché est de seulement 4%, inférieur aux 10 à 15% évoqués par le CEPS (Tableau 26).

**Tableau 26 : Historique des tarifs de l'insuline glargine depuis 2011 tarif ville.**

Spécialités	Date de parution au Journal Officiel	Tarif PPTTC (€) par boîte de 5	Commentaires
Lantus®	06/12/2011	63,73	Tarif historique
	22/09/2015	55,38	- 13 %
	02/01/2016	53,34	- 4 %
Abasaglar ®	07/01/2016	44,54	- 30 %

De la même manière que l'évolution des volumes remboursés, la part de l'Abasaglar® dans les dépenses relatives au marché du Lantus® sont faibles avec 0,42% en 2016 et 3,36% en 2017 (Figure 7).



**Figure 7 : Evolution des dépenses du Lantus® et de l'Abasaglar® sur le marché officiel de 2015 à 2017.**

Afin d'appréhender l'impact financier de l'arrivée de l'Abasaglar®, il semble intéressant d'estimer globalement l'évolution des dépenses relatives au marché du Lantus® avec et sans l'Abasaglar® de 2015 à 2017.

Nous comparerons plusieurs scénarii retraçant l'évolution des dépenses du Lantus® et de l'Abasaglar® sur cette période. Cette simulation se base sur les dépenses remboursées en ville relatives aux stylos et cartouches de Lantus® et ceux de l'Abasaglar® en 2015, 2016 et 2017 (Médic'AM).

Trois scénarios sont envisagés pour chaque année :

- Scénario 1 : évolution des dépenses réelles sur le marché de ville du Lantus® et de l'Abasaglar® avec les décotes de prix associées et les taux de pénétration observés (0,52% Abasaglar® et 99,48% Lantus en 2016 ; 4% Abasaglar® et 96% Lantus® 2017) ;

- Scénario 2 : évolution des dépenses sur le marché de ville du Lantus® sans l'Abasaglar® et sans baisse tarifaire ;
- Scénario 3 : évolution des dépenses sur le marché de ville du Lantus® sans l'Abasaglar® mais avec un abaissement de 13% du tarif du princeps conformément à la politique du CEPS.
- Scénario 4 : évolution des dépenses sur le marché de ville du Lantus® et de l'Abasaglar® avec un taux de pénétration du biosimilaire de 20%. Ce taux correspond à l'objectif cible de la ROSP fixée en 2016. Il semble pertinent de n'appliquer que ce taux puisque les prescriptions faites en ville représentent environ 83% du volume remboursé sur ce marché. De plus, les objectifs fixés pour les PHEV n'ont été publiés qu'en juillet 2017 et peuvent être considérés comme négligeables.

Le calcul des dépenses relatives à chaque scénario est représenté dans le Tableau 27. De 2015 à 2017, l'arrivée de l'Abasaglar® (scénario 1) a permis une économie de 67 millions d'euros comparativement au scénario 2 (absence de baisse tarifaire et de mise en concurrence) soit environs -9,1%. La pénétration sur le marché du biosimilaire permet un gain économique relativement faible comparativement à une baisse tarifaire seule (scénario 3) imposée au moment de la perte du brevet avec 1,7 millions d'euro soit -0,4% (Tableau 27).

L'atteinte des objectifs de la ROSP en 2016 et 2017 (scénario 4) aurait permis une économie de 14 millions d'euro, soit -2,1% des dépenses du scénario 1 sur les trois années. Cependant, ce chiffre est à recalculer à la baisse puisqu'il est nécessaire de déduire la rémunération versée aux médecins pour l'atteinte de l'objectif.

**Tableau 27 : Simulation des économies permises par l'arrivée du biosimilaire du Lantus® sur le marché officinal de 2015 à 2017.**

	Dépenses sur le marché de ville				Différence de coût par rapport au scénario 1 (%)
	2015	2016	2017	Total sur les 3 années	
SCENARIO 1	247 183 081,04	222 257 768,00	204 365 882,69	673 806 731,72	-
SCENARIO 2	247 183 081,04	255 982 879,77	238 013 431,51	741 179 392,32	+9,1
SCENARIO 3	247 183 081,04	222 484 338,50	206 866 415,87	676 533 835,41	+0,4
SCENARIO 4	247 183 081,04	213 836 776,95	198 364 156,86	659 757 433,77	-2,1

Les économies permises par l'arrivée de l'Abasaglar® restent peu importantes, de l'ordre de 200 000€ pour 2016 et de 1,5 millions d'euros pour 2017. Afin d'atteindre les objectifs cibles, la montée en charge de l'utilisation des biosimilaires doit être soutenue et accompagnée par une politique de santé nationale axée autour des biosimilaires. Cependant, chaque région possède ses spécificités et nécessite un plan d'action régional adapté à ces besoins locaux.

### **III. Plan d'action régional de promotion des biosimilaires dans la maîtrise médicalisée des dépenses de santé**

La montée en charge de l'utilisation des médicaments biosimilaires est dépendante de plusieurs facteurs. Ces éléments seront influencés et guidés par la politique régionale de santé avec en premier lieu la contractualisation d'objectifs chiffrés pour les établissements de santé au travers du Contrat de Bon Usage du médicament et, depuis le premier janvier 2018, du Contrat d'Amélioration de la Qualité et de l'Efficiences des Soins (CAQES). Une communication claire auprès des professionnels de santé et des patients crée un environnement de transparence et de confiance facilitant l'adhésion à ces médicaments. La politique d'achat des établissements de santé intégrée à la politique du médicament occupe une place prépondérante dans la promotion des médicaments biosimilaires en référençant et favorisant leurs prescriptions. Enfin, des actions de promotion de l'utilisation des médicaments biosimilaires devront être mesurées au travers d'indicateurs mis en place dans le Contrat de Bon Usage et depuis 2018 dans le Contrat d'amélioration de la qualité et de l'efficacité des soins. Ce nouveau contrat a permis une réduction drastique du nombre d'indicateurs.

Cette politique de santé régionale est mise en place par les Agences Régionales de Santé accompagnées par les Observatoires du Médicament, des Dispositifs médicaux et de l'Innovation Thérapeutique ou OMEDIT.

L'OMEDIT est une structure d'appui de l'Agence Régionale de Santé (ARS). Cet observatoire est présent dans chaque région depuis le décret de 2005 relatif au contrat de bon usage des médicaments et des prestations [94]. Au travers de ce contrat, l'OMEDIT participe à la politique régionale de santé autour des médicaments et des dispositifs médicaux définie par les ARS.

Dans cette partie, nous nous focaliserons sur l'accompagnement de l'OMEDIT Nouvelle-Aquitaine dans la déclinaison d'une politique de santé régionale axée autour des biosimilaires.

L'OMEDIT Nouvelle-Aquitaine a pour mission de promouvoir la qualité, la sécurité, et l'efficacité des produits de santé. Il suit et analyse les pratiques de prescriptions observées au niveau régional et échange régulièrement avec les professionnels de santé sur ces problématiques.

L'OMEDIT Nouvelle-Aquitaine a également pour rôle de favoriser le dialogue entre professionnels de santé en créant des groupes scientifiques de travaux ou des commissions spécialisées. Des collaborations sont également mises en place avec d'autres structures

régionales et nationales [95]. Il forme et informe également les professionnels de santé sur des thèmes choisis. Des formations sont ainsi faites sur les médicaments biosimilaires en Nouvelle-Aquitaine. Enfin, l'OMEDIT Nouvelle-Aquitaine favorise la continuité de la prise en charge médicamenteuse ville/hôpital dans le parcours de soins du patient.

Dans le cadre de ses missions, l'OMEDIT Nouvelle-Aquitaine participe donc à la déclinaison de la politique de santé nationale au niveau régional en collaboration avec l'ARS. Pour les médicaments biosimilaires, le plan d'action régional de leur promotion dans la maîtrise médicalisée des dépenses de santé se structure en cinq étapes :

- la contractualisation d'objectifs à atteindre dans un contrat : le contrat de bon usage du médicament, des produits et prestations ;
- la communication et la formation sur les biosimilaires ;
- l'implication des groupements d'achats dans le référencement et la montée en charge des biosimilaires ;
- le suivi quantitatif et qualitatif des actions mises en place avec le rapport annuel d'étape du contrat de bon usage du médicament, des produits et prestations.

Les résultats des indicateurs du CAQES 2018 n'étant pas disponibles, nous nous appuyons sur les données 2016 recueillies dans le dernier rapport d'étape annuel du Contrat de Bon Usage du Médicament de 2017. Elles sont publiées sur le site de l'OMEDIT Nouvelle-Aquitaine et permettent de présenter un état des lieux régional entourant les biosimilaires [93].

### **A. Contractualiser : le contrat de bon usage du médicament, des produits et prestations**

De 2005 à 2017, le contrat de bon usage des médicaments et des produits et prestations est un accord conclu pour une durée de 5 ans entre l'ARS, l'Assurance Maladie et le Directeur de l'établissement de santé. Ce contrat développe l'amélioration et la sécurisation des soins, la prise en charge médicamenteuse. Il promeut les pratiques pluridisciplinaires et le respect des référentiels. Des objectifs qualitatifs et quantitatifs sont définis dans ce contrat et sont évalués annuellement à l'aide d'indicateurs de suivi. Selon l'article D.162-11 du Décret n°2005-1023 du 24 août 2005 relatif au contrat de bon usage des médicaments et des produits et prestations, le respect annuel des engagements garantit le remboursement intégral des dépenses prises en charge pour la liste en sus par l'assurance maladie [96]. L'article D.162-13, du même décret définit qu'en cas de non-respect des engagements le taux de remboursement des spécialités pharmaceutiques et des produits et prestations pour

l'année suivante peut être réduit et fixé entre 70% et 100% [96].

La contractualisation est donc un accord juridique par lequel les établissements de santé s'engagent à suivre et à respecter la politique de santé nationale et les objectifs fixés notamment sur les médicaments biosimilaires. Pour cela, les médecins en collaboration avec les pharmaciens doivent adopter ces médicaments. La montée en charge de l'utilisation des médicaments biosimilaires est alors possible au travers :

- d'une communication pédagogique auprès des patients, délivrée par des professionnels de santé convaincus ;
- d'une politique d'achats axée autour de leurs référencements dans le livret thérapeutique au niveau du Groupements Hospitaliers de Territoire (GHT) et des groupements d'achats régionaux et nationaux ;
- d'une politique du médicament des établissements de santé intégrant leurs promotions.

Depuis avril 2017, le Contrat de Bon Usage évolue pour devenir le Contrat d'Amélioration de la Qualité et de l'Efficienc e des Soins le 1<sup>er</sup> janvier 2018 et concerne tous les établissements de santé (médecine-chirurgie-obstétrique (MCO), Soins de Suite et de Réadaptation (SSR), psychiatrique, Hospitalisation à domicile (HAD), dialyse). Ce contrat unique relatif au bon usage des médicaments, des produits de santé et prestations est la synthèse du Contrat de Bon Usage, du Contrat d'Amélioration de la Qualité et de l'Organisation des Soins et du contrat de régulation de la liste en sus. Ce nouveau contrat, est composé d'un contrat socle à durée indéterminée et de volets additionnels, d'une durée de un à cinq ans. Le volet obligatoire reprend le contrat de bon usage des médicaments, des produits et prestations auquel s'ajoutent de nouveaux objectifs d'efficience de la prescription notamment sur les biosimilaires. L'additionnel concerne les transports et l'amélioration des pratiques. Dans ce contrat, les obligations fixées aux établissements de santé devront être transcrites en plan d'actions. L'atteinte des résultats sera mesurée à l'aide d'indicateurs obligatoires fixés au niveau national et d'indicateurs complémentaires régionaux.

Dans ce contrat, la politique des biosimilaires est renforcée et intègre dans son volet socle un critère spécifique sur les médicaments biosimilaires. Précurseur, le rapport annuel du Contrat de Bon Usage en Aquitaine intégrait déjà des items relatifs aux biosimilaires.

Le contrat oblige à « promouvoir la prescription de médicaments biosimilaires dans les classes autant que possible » et associe à cette obligation les indicateurs, pour les biosimilaires des classes d'EPO, anti-TNF, insuline glargine et G-CSF, suivants [97] :

- taux de prescription des biosimilaires pour les prescriptions intra-hospitalières ;
- taux de prescription des biosimilaires pour les prescriptions hospitalières exécutées en ville ;

Le suivi de la part d'achat des biosimilaires est également requis avec le calcul de la part d'achat des biosimilaires en nombre d'UCD.

Les établissements de santé s'engagent à communiquer en interne et auprès des patients sur la politique du médicament, la promotion des médicaments biosimilaires ainsi qu'à favoriser les échanges interprofessionnels et interdisciplinaires. L'OMEDIT Nouvelle-Aquitaine soutient les établissements de santé dans la mise en place de ces actions en favorisant le dialogue entre les différents acteurs en apportant des outils de communication.

## **B. Communiquer et former sur les médicaments biosimilaires**

Une communication pédagogique et positive est essentielle pour une bonne introduction des médicaments biosimilaires sur le marché français. Pour cela, une information scientifique et institutionnelle cohérente et complète doit être diffusée auprès du corps médical. L'incitation financière seule ne conduirait qu'à un échec des médicaments biosimilaires comme ce fut le cas pour les génériques. Les professionnels de santé adhérant à ces nouvelles molécules se positionneront en « acteur de l'information et de la confiance ». Ce rapport de confiance est d'autant plus important dans un contexte de pathologies sévères dont les alternatives thérapeutiques sont restreintes. Ainsi reconnus, les médicaments biosimilaires seront acceptés et utilisés comme une alternative médicamenteuse moins onéreuse que le biomédicament de référence. Pour instaurer cet environnement de transparence, les données diffusées doivent être adaptées à chaque destinataire. L'Assurance Maladie, l'ARS Nouvelle-Aquitaine et l'OMEDIT Nouvelle-Aquitaine diffusent un message commun au travers de deux plaquettes informatives. Chacune d'elle est adaptée au public concerné, la première aux professionnels de santé et la seconde aux patients (Annexe 9). Ces plaquettes sont mises à jour régulièrement et disponibles sur le site internet de l'OMEDIT Nouvelle-Aquitaine. La communication régionale se décline également en soirées et journées de formation sur les biosimilaires pour les professionnels de santé.

L'OMEDIT Nouvelle-Aquitaine, en lien avec l'Assurance Maladie et l'ARS Nouvelle-Aquitaine a organisé des journées de présentation des médicaments biosimilaires. Ces colloques destinés aux établissements de santé constituent un retour d'expérience avec l'intervention de leaders d'opinion présentant les actions mises en place dans leurs établissements de santé afin de promouvoir les médicaments biosimilaires. Ces réunions

permettent également de présenter les données régionales sur les médicaments biosimilaires ainsi que les avancées réglementaires relatives à ce sujet. Des formations régionales sont également proposées aux professionnels de santé et validées en tant que Développement Professionnel Continu par l'OMEDIT Nouvelle-Aquitaine.

La montée en charge des médicaments biosimilaires sera également dépendante de la fonction achat des établissements de santé. En effet, pour être prescrits, les médicaments biosimilaires doivent être référencés dans le livret thérapeutique de l'établissement. Ce référencement doit s'intégrer à la politique d'achat des groupements d'achats avec les groupements hospitaliers de territoire et les groupements d'achats régionaux et nationaux.

### **C. Favoriser la montée en charge des biosimilaires avec les groupements d'achats**

Les Groupements Hospitaliers de Territoire (GHT) ont été mis en place avec le projet de loi de modernisation du système de santé pour fédérer la communauté hospitalière, assurer l'égalité d'accès à des soins sécurisés et de qualité et répartir les activités pour une meilleure complémentarité des établissements de santé dans une région donnée [98]. En association avec le projet PHARE (Performance Hospitalière pour des Achats Responsables), les GHT tendent à valoriser la fonction d'achat des établissements de santé publics [99]. Intégré dans le plan triennal, ce programme a pour objectif de réduire les dépenses en maintenant le même niveau de qualité des soins. L'amélioration des performances de ce service passe par la création d'une politique du médicament commune à plusieurs établissements. Elle conditionne la mutualisation de leurs achats.

Pour le médicament, un livret thérapeutique est établi, répertoriant les molécules disponibles au sein des pharmacies à usage intérieur et définissant ainsi la politique du médicament au sein du groupement. L'établissement de ce référentiel de médicaments est acté en Commission Médicale d'Etablissement ou en Conférence Médicale d'Etablissement [100]. Les pharmaciens hospitaliers sont des acteurs importants pour la montée en charge des médicaments biosimilaires puisqu'ils sont impliqués dans la maîtrise des dépenses et le bon usage des médicaments. En assurant leurs référencements, ils favorisent la promotion des médicaments biosimilaires [101].

Toutes ces actions de contractualisation, de communication et d'achats doivent être évaluées périodiquement afin d'observer l'efficacité des actions mises en place pour atteindre les objectifs définis dans la politique nationale du médicament biosimilaire.

## **D. Mesurer : les indicateurs du rapport d'étape annuel du contrat de bon usage des médicaments et des produits et prestations**

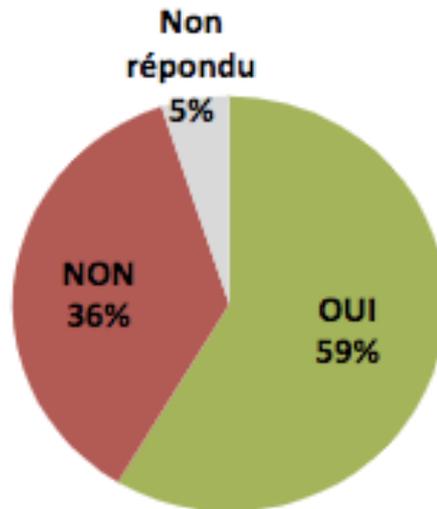
Pour suivre l'évolution des performances des établissements de santé et le respect de leurs engagements du contrat de bon usage des médicaments, une évaluation annuelle est mise en place : le rapport d'étape annuel. Chaque région élabore sa propre trame d'évaluation afin d'assurer le suivi des obligations du contrat. Les établissements de santé peuvent, au travers des résultats des indicateurs qualitatifs et quantitatifs, faire un état des lieux de leurs progressions en termes de politique des biosimilaires mais aussi réévaluer les futurs objectifs, envisager et définir les moyens à mettre en œuvre pour les atteindre.

Les trois indicateurs, contenu dans le rapport d'étape annuel, sur la qualité, la sécurité, l'efficacité et l'utilisation des médicaments biosimilaires sont détaillés dans cette partie.

### **1. Indicateur Politique, Qualité, Sécurité et Efficience des produits de santé**

Le premier critère de cet indicateur concerne le référencement de médicaments biosimilaires dans le livret thérapeutique et donc les actions relatives à la fonction achat de l'établissement et aux GHT.

A cet item EFF.10, plus de la moitié des établissements de santé de la Nouvelle-Aquitaine (N=130) déclare référencer des médicaments biosimilaires dans leur livret thérapeutique (Figure 8).



**Figure 8 : Répartition des réponses pour le critère référencement des médicaments biosimilaires dans le livret thérapeutique.**

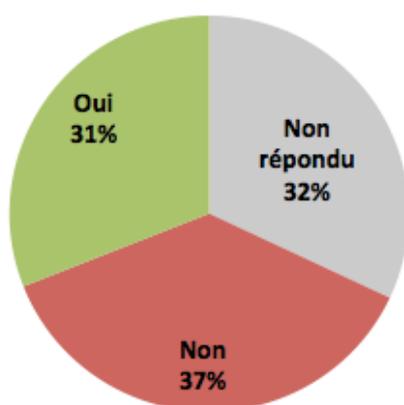
Cependant, 41% des établissements de Nouvelle-Aquitaine n'ont pas référencé de biosimilaires ou n'ont pas répondu à l'item. Une marge de manœuvre est donc possible pour 53 établissements.

A la suite de ce critère, il est demandé aux établissements de santé de calculer le nombre d'UCD de médicaments biosimilaires prescrits en intra-hospitalier. Les établissements ne retranscrivent pas le résultat de ce calcul mais répondent en « réalisation totale, partielle ou pas de réalisation », les résultats sont difficilement exploitables. Le Tableau 28 représente la répartition des réponses aux intitulés "nombre d'UCD de médicaments biosimilaires prescrits en intra-hospitalier sur le nombre d'UCD de médicaments biologiques appartenant à la liste de référence des groupes biologiques similaires prescrits en intrahospitalier » pour chacune des classes (érythropoïétines, anti-TNF  $\alpha$ , insulines glargine et G-CSF). Il est à noter que cette liste n'est toujours pas parue à ce jour.

**Tableau 28 : Répartition des réponses (en %) aux intitulés « nombre d'UCD de médicaments biosimilaires prescrits en intra-hospitalier sur le nombre d'UCD de médicaments biologiques appartenant à la liste de référence des groupes biologiques similaires prescrits en intrahospitalier » pour chacune des classes (érythropoïétines, anti-TNF  $\alpha$ , insulines glargine et G-CSF).**

	Erythropoïétines	Anti-TNF $\alpha$	Insulines glargine	G-CSF
Réalisation totale	9	3	6	31
Réalisation partielle	12	26	17	8
Pas de réalisation	57	66	51	31
Non répondu	22	5	26	30

Le second critère, EFF12 dénombre les établissements de santé de Nouvelle-Aquitaine déclarant avoir mis en place des actions de promotion de la prescription des médicaments biosimilaires. La Figure 9 montre que 31% des établissements de santé mettent en place de telles actions. Les deux tiers n'ont pas répondu ou ont répondu non à ce critère. La marge de progression reste donc importante (Figure 9).



**Figure 9 : Répartition des réponses pour le critère EFF12 (mise en place d'actions de promotion de la prescription des médicaments biosimilaires).**

## 2. Indicateurs sur les biosimilaires de la liste en sus

Actuellement, les médicaments biosimilaires de la liste en sus sont ceux de l'infliximab, du rituximab et de l'étanercept. En termes de dépenses, l'infliximab représente 10,3 % des dépenses de cette liste pour l'année 2016 en France et 10 % en Nouvelle-Aquitaine (Tableau 29). L'évolution des dépenses à M12 2016, le Rémicade® a baissé de – 16,5% par rapport à l'année précédente alors que les biosimilaires, l'Inflectra® et le Rémisima® ont connu une évolution respective de +472,4% et + 553,1% par rapport à l'année précédente.

L'étanercept ne représente que 0,01% des dépenses de la liste en sus, soit, pour l'année 2016, 213 913€.

**Tableau 29 : Evolution des montants des dépenses d'infliximab sur la liste en sus.**

**Les dépenses d'infliximab représentent :**

- 10,3 % des dépenses de médicaments liste en sus à M12 2016 en France
- 10,0 % des dépenses de médicaments liste en sus à M12 2016 en Nouvelle-Aquitaine

	Dépenses d'infliximab (€) en Nouvelle-Aquitaine		Dépenses d'infliximab (€) en France	
	Biosimilaires*	Rémicade®	Biosimilaires*	Rémicade®
<b>M12 2016</b>	6 538 826	22 218 082	57 875 849	264 147 971
<b>M9 2016</b>	4 378 722	17 368 247	39 034 275	206 424 357
<b>M6 2016</b>	2 538 046	11 922 516	22 747 010	141 064 233
<b>M3 2016</b>	1 004 976	5 347 355	9 715 164	71 031 040
<b>M12 2015</b>	1 240 810	26 783 619	9 797 992	316 221 524

\* Rémsima®, Inflectra® - pas de données Flixabi® à M12 2016 (e-pmsi, traitement OMEDIT Nouvelle-Aquitaine).

Occupant donc une part très importante des dépenses de la liste en sus, les économies permises par les médicaments biosimilaires sont importantes. Pour évaluer les objectifs fixés, des indicateurs quantitatifs et qualitatifs sont créés pour suivre les actions mises en place par l'établissement afin d'assurer la montée en charge des médicaments biosimilaires de l'infliximab et de l'étanercept.

Les indicateurs quantitatifs permettent de définir un taux national et régional de médicaments biosimilaires en nombre d'UCD (données du PMSI). En septembre 2016, le taux national de médicaments biosimilaires était de 18,2%. Le taux régional de la Nouvelle-Aquitaine était de 23,2%, au-dessus de la moyenne nationale. Ce pourcentage continue de progresser puisqu'il atteint, à la fin de l'année 2016, 25,4%.

Parmi les établissements ayant des dépenses en infliximab supérieures à 200 000€, 9 établissements de santé sur 23 atteignaient ou dépassaient le taux régional de 25,4% fin 2016 (Tableau 30). 14 établissements avaient un taux inférieur à la moyenne régionale. Parmi eux, 2 établissements avaient un taux supérieur au taux national de septembre 2016 (18%) et 4 l'avoisinaient avec 17% de médicaments biosimilaires (en volume).

**Tableau 30 : Palmarès des établissements de santé en Nouvelle-Aquitaine ayant des dépenses d'infliximab supérieures à 200 000€ et part des biosimilaires à M12 2016.**

<b>Palmarès des établissements de santé en Nouvelle-Aquitaine</b>	<b>Dépenses Infliximab en € (Rémicade® et biosimilaires)</b>	<b>Part des biosimilaires M12 2016 en UCD (%)</b>
1	8 194 308	27
2	2 117 498	40
3	2 009 845	17
4	1 326 163	15
5	1 215 576	14
6	1 178 071	9
7	1 034 493	15
8	996 889	22
9	821 714	26
10	813 849	65
11	785 795	40
12	635 981	28
13	620 799	17
14	558 556	41
15	498 607	21
16	490 965	17
17	454 530	30
18	427 188	0
19	413 597	85
20	272 102	17
21	261 810	10
22	245 043	1
23	211 207	0

En parallèle, un indicateur qualitatif permet d'observer si les établissements de santé ont déployé des moyens de promotion de l'utilisation des médicaments biosimilaires de la liste en sus. Près de la moitié des établissements de santé de la Nouvelle-Aquitaine (45%) ont mis en œuvre de telles actions dans leurs établissements. Comme pour l'indicateur précédent, une marge de progression est possible et s'articule autour de l'adhésion des prescripteurs aux médicaments biosimilaires mais également des patients.

Dans le cadre de l'obligation réglementaire du suivi des pratiques médicales, l'OMEDIT Nouvelle-Aquitaine a créé un outil permettant [102] :

- le suivi des prescriptions des médicaments inscrits sur la liste en sus ;
- le suivi des indications hors-GHS défini réglementairement ;
- le suivi des prescriptions dans le cadre de l'AMM ;
- le suivi des prescriptions hors-AMM et hors RTU.

Ce fichier est retourné mensuellement ou semestriellement par les établissements de santé de la région. Son analyse permet de suivre le nombre de patients initiés par un médicament biosimilaire ou par son princeps et de calculer le taux d'initiation de traitement par médicament biosimilaire et par indication.

Ce recueil donne une vision des pratiques de prescriptions régionales en assurant leurs pertinences en déterminant l'adhésion aux médicaments biosimilaires de chaque spécialité médicale et en fonction des pathologies. Ces données permettent ensuite de cibler les praticiens à sensibiliser et d'organiser des groupes de pairs pour un échange avec des leaders d'opinion.

### **3. Indicateur Prescriptions Hospitalières Exécutées en Ville des biosimilaires**

Les PHEV constituent un poste important dans les dépenses de soins de ville, représentant près d'un tiers du chiffre d'affaires officinal en novembre 2017 [103]. Deux éléments principaux y concourent :

- les établissements de santé représentent des leaders d'opinion auprès des médecins traitants et des spécialistes de ville qui ne modifient que rarement leurs prescriptions ;
- le prix de médicaments en ville est souvent méconnu des prescripteurs des établissements de santé et le médicament le moins cher dans leur établissement ne sera pas le même qu'en ville.

Seuls les indicateurs qualitatifs permettent d'observer la dynamique de l'ensemble des établissements de santé puisque les données des prescriptions des établissements de santé privés ne sont pas accessibles. Le premier critère de l'indicateur qualitatif des PHEV des biosimilaires montre que 31% des établissements de santé de Nouvelle-Aquitaine mènent des actions pour favoriser la prescription de biosimilaires en sortie d'hospitalisation, de consultations externes et de passage aux urgences. Des audits doivent également être menés en vue d'évaluer les actions mises en œuvre pour garantir la traçabilité dans le dossier patient des prescriptions de sortie des produits et la conformité aux attentes. Seul 20% des établissements de santé ont répondu « oui » à cet item.

Afin de réduire l'impact financier des PHEV, des logiciels d'aide à la prescription sont disponibles pour favoriser la prescription des médicaments biosimilaires sur les ordonnances de sortie, les consultations externes et le passage aux urgences. Le déploiement des activités de pharmacie clinique et notamment l'analyse pharmaceutique, la conciliation médicamenteuse des traitements et les entretiens pharmaceutiques, sont des leviers d'amélioration de l'utilisation des biosimilaires. En affectant un pharmacien à des services de soin, comme c'est le cas au Canada ou au Royaume-Uni, et notamment ceux à fort impact sur les PHEV, ce dernier pourrait optimiser chaque prescription de sortie grâce à la conciliation médicamenteuse de sortie couplée à des études de prix du médicament en ville. Les prescriptions ainsi analysées et optimisées pallieraient les surcoûts liés à la méconnaissance des prix de ville en conservant l'efficacité thérapeutique pour le patient. Pour rendre possible cette pratique, le pharmacien hospitalier doit avoir accès au dossier médical du patient. Aujourd'hui, l'axe d'action privilégiée par les pouvoirs publics est la Rémunération sur Objectifs de Santé Publique (ROSP) individuelle des médecins hospitaliers fixant un objectif de prescription de biosimilaires. Aucune action n'est menée auprès des pharmaciens. Or, avec la mise en place de la pharmacie clinique de façon

systématique, l'efficacité des soins serait améliorée et le recours aux ROSP pourrait être évité. Elle apporterait une qualité de travail pour les médecins et un service de santé de qualité aux patients : meilleure connaissance et transmission de l'information sur les traitements, diminution de l'iatrogénie, optimisation des ordonnances et notamment les PHEV.

L'ensemble des indicateurs du contrat de bon usage du médicament permet l'observation de l'environnement des établissements de santé en termes de politique d'achat et de marchés pharmaceutiques rendant possible le recueil d'un ensemble de bonnes pratiques dans le domaine des médicaments biosimilaires. Le champ des actions possibles des établissements de santé s'est enrichi pour atteindre les objectifs nationaux fixés. Cependant, les moyens financiers pour les mettre en œuvre restent souvent insuffisants.

L'ensemble des indicateurs quantitatifs permet un benchmarking régional. La restitution de ces analyses à chaque établissement de santé leur permet :

- un suivi de leurs résultats et de leur évolution individuelle ;
- de se positionner par rapport à leur région.

L'analyse de ces données permet également de cibler les établissements de santé avec la marge de manœuvre la plus importante afin de les accompagner dans cette démarche d'amélioration de la performance sur les médicaments biosimilaires.

Au niveau national, une comparaison est possible sur les médicaments de la liste en sus avec les données issues de Scansanté. La définition des indicateurs doit prendre en compte l'accessibilité des données et la précision de la méthode de calcul. L'établissement dispose des données de l'intra-GHS. Les données de PHEV sont transmises de temps en temps par l'assurance maladie aux établissements de santé (publics uniquement) sous forme de « profil PHEV ». Au niveau régional, les données de la liste en sus sont renseignées dans le PMSI et celles de la France entière sur Scansanté. L'enquête ATIH est le seul recueil des données en intra-GHS et donc celles des biosimilaires intra-GHS. Enfin, les informations sur les PHEV sont détenues par la Caisse Nationale de l'Assurance Maladie mais ne concernent que les établissements de santé publics. Une collaboration de tous les acteurs du système de santé est donc indispensable pour recueillir, analyser et partager des données fiables.

Les données quantitatives doivent être accompagnées d'éléments sur la dynamique et la politique de l'établissement. Elles doivent être pondérées par des indicateurs qualitatifs afin d'analyser finement les résultats et identifier les freins et les leviers de la promotion des

médicaments biosimilaires. Ces indicateurs qualitatifs renseignent sur la pertinence et la qualité des actions mises en place par un établissement et de manière plus générale sur la dynamique de l'établissement en matière de produits de santé.

Une partie de ces indicateurs éprouvés dans le contrat de bon usage des médicaments sera reprise, à partir du 1<sup>er</sup> janvier 2018, dans le contrat d'amélioration de la qualité et de l'efficacité des soins. De nouveaux indicateurs seront établis et leur pertinence, leur accessibilité et leur robustesse seront testées au travers de ce contrat.

Cette troisième partie s'est focalisée sur la mise en place de la politique de santé nationale au niveau régional afin de promouvoir la prescription des médicaments biosimilaires. Nous avons ainsi exploré la contractualisation d'objectifs nationaux, l'accompagnement des groupements d'achats dans le référencement de ces produits mais aussi les divers moyens de formation et d'information des professionnels de santé et des patients. Cependant, depuis leur commercialisation, les biosimilaires peinent encore à pénétrer le marché. Afin de mieux comprendre les freins à leurs prescriptions, nous allons faire un état des lieux des facteurs limitant déjà identifiés puis mener des entretiens avec des pharmaciens hospitaliers, des médecins prescripteurs et des pharmaciens officinaux afin d'appréhender leur perception des biosimilaires dans leur pratique quotidienne.

## **IV. Les freins et leviers liés à la pratique professionnelle**

### **A. Cadre conceptuel : les limites relatives à la pénétration du marché français par les biosimilaires**

Depuis quelques années, certaines limites relatives à la pénétration du marché français par les biosimilaires ont été identifiées.

#### **1. La problématique de la DCI**

L'industriel doit assurer la traçabilité du lot, de la production jusqu'à l'administration au patient. De cette notion de traçabilité découle la problématique de la prescription en Dénomination Commune Internationale (DCI) des biosimilaires. Une DCI identifie une substance active pharmaceutique par une appellation unique et reconnue au niveau mondial facilitant les échanges des professionnels de santé et des chercheurs. Cette nomenclature sécurise le circuit du médicament en permettant l'identification claire des médicaments, leur prescription et leur délivrance aux patients [104]. Actuellement en France, pour identifier et tracer un produit biologique ou un biosimilaire, la prescription doit mentionner la DCI, le nom de marque et le numéro de lot [105].

#### **2. Un cadre législatif encore mal défini et une communication des autorités de santé insuffisante**

Au niveau français, le cadre législatif reste encore à définir, dix ans après la commercialisation du premier biosimilaire. Le décret sur le droit de substitution présenté dans la loi de financement de la sécurité sociale de 2014 reste non paru à ce jour [106]. Ce manque d'anticipation sur l'encadrement législatif et la communication sur les biosimilaires suscite la méfiance des professionnels de santé et l'inquiétude des associations de patients. En 2015, l'OMEDIT d'Alsace a mené une enquête nationale via un questionnaire de 22 items auprès de rhumatologues hospitaliers et libéraux (n=116) et de pharmaciens, hospitaliers et d'officine (n=802). Au moment de l'enquête, la majorité de ces professionnels de santé indiquait « peu » ou « pas du tout » connaître les biosimilaires (66,8 % des pharmaciens et 58,6 % des rhumatologues). De nombreuses interrogations persistaient sur leur qualité, leur tolérance et leur iatrogénie. Mais également sur les modalités de substitution et les économies potentielles. Aucune campagne d'information à grande échelle

n'a été réalisée et la mise à disposition de documents d'information est récente avec la fiche de bon usage des biosimilaires publiée sur le site de la HAS en novembre 2017 [105].

Plusieurs études, conduites au niveau européen et international ont montré qu'un manque d'information et de formation entraîne un manque de confiance et une méfiance envers ces biomédicaments. Non convaincus, les professionnels de santé transmettent de manière non intentionnelle cette incertitude et ce doute aux patients au travers d'un discours verbal et non verbal [107]. Un effet psychologique négatif chez les patients sous biosimilaire a été mis en évidence dans différentes études [108] [107]. Cet effet influence l'efficacité des médicaments. Le patient, non convaincu de son traitement et s'attendant à développer des effets indésirables ou à constater un manque d'efficacité liés à son médicament, a davantage de chance que ces phénomènes arrivent.

Les associations de patients, suspicieuses de la sécurité et de l'efficacité des biosimilaires, ont adressé une série de lettres ouvertes à Madame la Ministre de la Santé Marisol Touraine. Trois lettres, co-signées par l'Association François Aupetit (engagée contre la maladie de Crohn et la recto-colite hémorragique), l'Association Française de Lutte AntiRhumatismale, l'association française spondyloarthrites, l'Association Nationale de Défense contre l'Arthrite Rhumatoïde, l'Association France Psoriasis et Kourir, association pour les enfants atteints d'arthrite juvénile idiopathique [109]–[111].

### **3. Les professionnels de santé**

Lors de l'enquête de l'OMEDIT grand-Est en 2015, certains comportements des prescripteurs (rhumatologues) limitant la pénétration des biosimilaire ont été mis en évidence [35] :

- un attachement aux médicaments princeps ;
- un refus de prescription du fait de l'extrapolation des indications ;
- un manque d'expérience ou de connaissance ;
- une non sensibilisation aux économies potentielles réalisables avec les biosimilaires ;
- un doute sur l'immunogénicité des biosimilaires et notamment en cas de passage du biomédicament de référence à un de ces biosimilaires.

Ce dernier point met en avant l'interchangeabilité d'un médicament biologique de référence vers un de ces biosimilaires mais également d'un biosimilaire vers un autre. Les professionnels de santé restent prudents et suspectent un risque accru pour les patients sous biomédicament de développer des anticorps contre la substance active en cas

d'interchangeabilité. L'apparition de nouveaux motifs antigéniques sur le biosimilaire pourrait provoquer un nouveau risque immunogène.

Cette suspicion est également présente pour le switch d'un biosimilaire vers un autre biosimilaire. Les biosimilaires étant comparés au biologique de référence pour leur mise sur le marché, ils ne le sont pas entre eux. La variabilité d'efficacité entre deux biosimilaires pourrait être plus grande entre eux qu'entre un biomédicament princeps et un de ses biosimilaires. Cependant, pour ces biomédicaments, et notamment ceux présents sur le marché de ville, le patient ne devrait normalement pas avoir d'autres switch que celui du biomédicament de référence vers un des biosimilaires.

Afin d'évaluer l'immunogénicité et la sécurité lors de switch, l'état norvégien a conduit une étude clinique de phase IV, NOR-SWITCH [112]. Cette étude randomisée, double aveugle sur 482 patients répartis en deux groupes parallèles :

- l'un recevant le Remicade®, biomédicament de référence de l'infliximab ;
- le second groupe un de ces biosimilaires, le Remsima®.

Lors de l'inclusion, tous les patients étaient stabilisés sous Remicade® au cours des 6 derniers mois. L'hypothèse nulle de cette étude était que sous CT-13 (Remsima®), la proportion de patients présentant une aggravation de la maladie pendant 52 semaines de traitement est au moins 15% supérieure à celle recevant l'infliximab de référence (Remicade®). L'hypothèse alternative était que le CT-P13 ne serait pas inférieur à l'infliximab de référence en ce qui concerne la proportion de patients présentant une aggravation de la maladie d'au plus 15%. Ce seuil de 15% (et un intervalle de confiance à 95%) a été fixé en se basant sur l'étude PLANETRA (essai de phase III comparant le CT-P13 à l'infliximab de référence dans l'arthrite rhumatoïde) et après concertation au sein du groupe d'étude, de l'Agence de médecine Norvégienne. De plus, cette valeur seuil a été jugée suffisante par l'Agence Européenne de Médecine. D'autres études cliniques conduites sur des biosimilaires ont également repris cette valeur [113][114].

Dans cette étude, aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence à l'exception du SF-36 score de composante physique et le MHAQ (Modified Health Assessment Questionnaire pour la spondylarthrite, la polyarthrite rhumatoïde et l'arthrite psoriasique) en faveur du CT-P13. La survenue d'effets indésirables et d'effets indésirables graves ne varie pas entre les deux groupes tout comme la concentration sérique d'anticorps dirigés contre le biomédicament (Anti-Drug Antibodies), similaire dans les deux groupes.

Cependant, cette étude, bien que définissant des sous-groupes par pathologies, ne permet pas d'analyser les résultats de ces derniers, leurs effectifs étant trop faibles. De plus, un seul switch était fait du biomédicament de référence vers un des biosimilaires chez des patients stabilisés depuis au moins six mois.

Une seconde étude a également étudié le switch systématique du Remicade® vers le CT-13 chez 802 patients atteints d'arthrite inflammatoire [108]. Les autorités de santé danoises ont acheté uniquement le biosimilaire, rendant le Remicade® indisponible. Le suivi de l'activité de la maladie des patients s'est fait 3 mois avant le changement de produit et 3 mois après. 15% des patients sous biosimilaire ont présenté une perte d'efficacité ou des effets indésirables. Cependant, ce pourcentage était similaire à celui des patients sous infliximab de référence l'année précédant le switch. De plus, la concentration résiduelle d'infliximab et le dosage des anticorps anti-infliximab ont été effectués avant et après le switch chez 231 des patients de l'étude. Aucune différence significative n'a été observée pour ces deux paramètres. Un an après, 84% des patients de l'étude étaient toujours sous CT-13 contre 87,4% dans la cohorte initiale. Ces 3,4% de différence ne sont, selon les auteurs, pas nécessairement attribuables au Remsima® mais peuvent être un effet psychologique négatif lié à la représentation négative que peuvent avoir les patients du biosimilaire [108].

#### **4. Les patients**

Enfin, l'attitude des patients est également à prendre en compte. Leur adhésion est, en effet, non garantie. Des réticences fortes peuvent apparaître lors de switch en cas de mode d'administration différent entre les deux traitements. De plus, la croyance selon laquelle un médicament moins cher est moins efficace peut persister et engendrer le refus du traitement.

Dans une étude menée au CHU de Bordeaux sur l'acceptation et la réticence face au switch de l'infliximab de référence vers le biosimilaire CT-13 (Remsima®) chez des patients atteints de maladies rhumatoïdes (n=100), 89 d'entre eux ont accepté le switch [115]. Après 33 semaines de suivi, 44% des patients sous biosimilaire demandaient à repasser sous l'infliximab de référence, rapportant une perception négative du nouveau traitement sans aggravation de leur pathologie. En excluant ces patients remis sous traitement initial sans raison clinique, aucune différence significative ne persiste entre la population switchée et la cohorte contrôle. Chacun de ces switches représentaient une économie de 3600€ par patient par an (sur la base de 5mg/kg/8semaines pour un patient de 70kg) [115]. Durant cette étude, le switch a permis de générer 269 100 € d'économie (180 000 € pour les 50 patients sous biosimilaire sur un an et 89 100 € pour les 39 switchés sur 33 semaines).

## **B. Enquête sur les pratiques professionnelles**

### **1. Objectif de l'enquête**

Trois ans après le travail d'investigation de l'OMEDIT d'Alsace et suite aux nouvelles recommandations de l'ANSM sur la substitution, comment les pratiques professionnelles entourant l'utilisation des biosimilaires ont-elles évolué ? Comme vu précédemment, les centres hospitalo-universitaires sont souvent considérés comme des leaders d'opinion, à la pointe de la formation et de l'information sur les nouveaux traitements. Cependant, ils ne représentent qu'un nombre restreint d'établissements de santé. Qu'en est-il des autres hôpitaux, de leurs pratiques médicales et de leur accès à l'information ? La présente enquête a pour objectifs d'explorer les connaissances et les représentations de différents professionnels de santé et d'accéder à la compréhension de leurs pratiques à l'égard des biosimilaires et notamment de celui de l'insuline glargine, l'Abasaglar® et les facteurs influençant leur prescription. Elle explore et tente de comprendre les obstacles et les motivations sur le recours aux médicaments biosimilaires chez les professionnels de santé exerçant à distance d'un CHU et chez des pharmaciens d'officine de la même localité. La conduite d'entretiens a permis de faire un état des lieux des éléments bloquants et facilitants et de les comparer à ceux énoncés dans l'enquête de l'OMEDIT Alsace en 2015. Cette mise en perspective doit permettre de suivre l'évolution des perceptions et des pratiques des différents professionnels de santé autour de l'Abasaglar® et d'identifier des leviers potentiels pour favoriser sa progression. Ce travail tend à proposer des pistes de réflexion pour favoriser la prescription de ces produits en lien avec la réalité du terrain, les attentes et les besoins des divers professionnels de santé impliqués dans ces pratiques.

### **2. Matériels et méthode**

#### **2.1) Approche méthodologique retenue**

Les études menées sur les motivations au recours ou au non recours aux médicaments biosimilaires sont peu nombreuses et essentiellement quantitatives. Menées à l'aide de questionnaires à choix multiples, les données recueillies sont plus orientées que lors d'enquêtes qualitatives. La liberté d'expression apportée par ce dernier type d'étude permet de compléter les données quantitatives recueillies et d'accéder plus finement à la compréhension et à l'expérience des interviewés. De plus, elle peut amener parfois de nouvelles données sur les pratiques professionnelles ou du sens aux situations qui n'auraient pas pu être saisis avec des études quantitatives.

## **2.2) Choix de l'outil : les entretiens semi-directifs**

L'outil le plus approprié pour atteindre les objectifs de l'enquête était de conduire des entretiens semi-directifs. Cette technique de collecte de données qualitative explore les connaissances et les perceptions que peuvent avoir divers protagonistes d'un sujet d'étude.

D'un point de vue méthodologique, cette approche qualitative suit une logique privilégiant la description, la compréhension et l'interprétation des pratiques plutôt que leur analyse statistique. Les entretiens semi-directifs ont pour objectif d'appréhender un phénomène (l'utilisation d'un produit de santé) au travers d'une co-construction de sens autour du biosimilaire du Lantus®, l'Abasaglar®. Ils sont menés à l'aide d'une grille d'entretien composée de questions ouvertes, qui favorisent la liberté d'expression chez l'interviewé.

Afin d'adopter la démarche la plus rigoureuse possible, la préparation des entretiens a impliqué la clarification et l'approfondissement du questionnement de départ et des objectifs envisagés.

## **2.3) Profils des établissements de santé**

L'enquête s'est déroulée sur deux sites de Nouvelle-Aquitaine hors CHU.

Le premier établissement de santé (ES 1) est un centre hospitalier rural. Pour l'année 2017, l'âge médian des patients était de 64 ans et 88,8% des séjours concernent des patients domiciliés dans le département (soit 13 928 séjours). Le profil des consommations des biomédicaments incluant un biosimilaire pour l'année 2017 est le suivant :

- 34 UCD de Remicade® soit 13 270,30€ ;
- 79 UCD de Mabthera® soit 43 369,24€ ;
- 823 stylos de Lantus® à 6,15€ HT soit 5 061,45€ HT ;
- 37 stylos d'Abasaglar® à 2,80€ HT soit 103,60€ HT.

Pour le second établissement de santé (ES 2), de taille moyenne, l'âge médian était de 61 ans avec 45 714 séjours de patients domiciliés dans le département (soit 91,4%). La consommation des biomédicaments incluant un biosimilaire pour l'année 2017 se répartit de la manière suivante :

- 2 277 UCD de Remicade® soit 888 719,48 € ;
- 507 UCD d'Inflectra®, biosimilaire du Remicade® soit 169 774,02 € ;
- 15 UCD d'Enbrel®, soit 2 578,09 € ;
- 13 UCD de Benepali®, biosimilaire d'Enbrel®, soit 2 137,48 €.

- 60 Stylos de Lantus par mois en moyenne à 6,15 € HT jusqu'en septembre 2017 soit 4 428,00€ HT ;
- 15-20 Stylos d'Abasaglar en moyenne par mois à 6,98 € HT soit 1 675,20€ HT.

Depuis septembre 2017, l'établissement a établi un mono-référencement de l'insuline glargine Abasaglar®. Les consommations sont d'environ 80 stylos par mois. Fin 2017, le prix d'achat du stylo d'Abasaglar® au sein de l'établissement était de 2,80 € HT.

#### **2.4) Choix du produit étudié**

Le biosimilaire retrouvé dans les deux établissements de santé est l'insuline glargine. Il permet d'analyser les pratiques professionnelles d'un large panel d'acteurs de santé. Sa consommation courante et importante (en volume et en dépenses) en fait le produit le plus adapté à notre analyse. De plus, son utilisation est exponentielle avec l'incidence croissante du diabète.

En 2016, le Lantus®, insuline glargine princeps, faisait parti des 10 médicaments coutant le plus cher à l'assurance maladie, en se plaçant à la 6ème position (25 millions €) [14]. Selon la base de l'assurance maladie Medic'AM mensuel, sur l'année 2017, l'insuline glargine représente 242 356 779€. Le Lantus® détient 83% des parts de marché contre 15% pour Toujeo®, autre insuline glargine non biosimilaire et 3% pour l'Abasaglar®.

Bien que l'infliximab (1er poste de dépense de la liste en sus), le rituximab (10ème poste de dépense de la liste en sus) et l'étanercept (5ème poste de dépense pour l'assurance maladie en 2016) représentent des biomédicaments grevant de manière importante les dépenses de santé, les établissements avec moins de 20 000 séjours ne semblent pas être initiateurs de ces traitements et la présence de patients sous ces biomédicaments occasionnelle. Lorsque le cas se présente, les prescriptions des centres de référence sont reprises et non modifiées.

#### **2.5) Profils des interviewés**

Pour participer à l'enquête, les répondants devaient être des pharmaciens de pharmacies à usage intérieur, des médecins hospitaliers et des pharmaciens d'officine confrontés dans leurs pratiques professionnelles à la prescription ou à la délivrance d'Abasaglar®.

## **2.6) Guide d'entretien**

Un guide d'entretien a été élaboré pour chaque professionnel de santé : un pour les médecins hospitaliers, un pour les pharmaciens hospitaliers et un pour les pharmaciens d'officines (Annexe 10). Chaque guide abordait trois grandes thématiques :

- le rapport général du professionnel de santé aux médicaments biosimilaires ;
- le recours ou le non recours aux biosimilaires ;
- la transmission de l'information sur les médicaments biosimilaires.

Chaque axe de réflexion était introduit par une question ouverte. Cette formulation permettait des réponses libres s'éloignant parfois de la thématique de base. Des questions subsidiaires étaient donc annotées comme points de repère afin d'aborder les divers aspects de chaque thème.

## **2.7) Déroulement des interviews**

Des entretiens face à face semi-directifs, d'une durée de 20 minutes à 40 minutes ont été conduits en avril 2018. Chaque professionnel de santé a été contacté individuellement par mail, courrier ou téléphone et s'est vu remettre une fiche d'information. Cette dernière expliquait le contexte (thèse d'exercice de pharmacie) et les modalités de l'entretien (entretien en face à face d'une trentaine de minute enregistré à l'aide d'un dictaphone) (Annexe 11). Cette fiche spécifiait que les propos recueillis seraient rendus anonymes et l'enregistrement non diffusé. Le sujet de l'entretien était le « recours ou le non recours à l'Abasaglar®, biosimilaire du Lantus, ». Il a été choisi afin de ne donner aucune piste de réflexion préalable et de ne pas influencer les réponses lors de l'entretien.

Chaque entrevue débutait par la présentation de la fiche d'information. Le contexte et le déroulé de l'entretien de nouveau expliqués, l'accord écrit du professionnel de santé pouvait être recueilli à l'aide d'un formulaire de consentement (Annexe 12). Ce document garantit l'anonymat des participants.

Chaque entretien s'est déroulé dans un lieu calme et les professionnels de santé semblaient confiants et enthousiastes de participer à cette enquête. La première question était toujours le rapport général de l'interrogé aux médicaments biosimilaires. En fonction de la réponse apportée, l'ordre ou la formulation des questions pouvaient changer afin d'aborder tous les sous-thèmes de la manière la plus spontanée et logique possible.

## **2.8) Traitement et analyse des données**

Le contenu des enregistrements audios des 6 entretiens a été transcrit intégralement et tout signe permettant d'identifier les participants a été supprimé afin de protéger leur anonymat. Les retranscriptions ont ensuite été retravaillées, sans modifier le propos initial, pour faciliter leurs lectures et leurs compréhensions (suppression des tics de langage...).

La méthode d'analyse retenue est la méthode ACT (analyse de contenu thématique). Elle consiste à synthétiser les extraits d'entretien (verbatim) en différents thèmes, de les regrouper (repérer la récurrence thématique) et de les mettre en relation. Les thèmes affinés par cette pré-analyse devaient répondre à la question initiale.

L'analyse des données a été menée tout d'abord par profession (pharmaciens hospitaliers, médecins, pharmaciens officinaux) avant une mise en perspective de la vision de chaque professionnel de santé, en fonction du lieu de soin et thème par thème.

L'analyse du corpus d'entretien a débuté par un relevé des thèmes linéaires pour chaque entretien. Un thème correspondait alors à un ou plusieurs verbatims représentatifs de l'idée du sujet avancé. Certains thèmes sont ainsi apparus communs à plusieurs voire à tous les entretiens. Leur mise en perspective a permis de définir les thématiques les plus pertinentes et remarquables par certaines caractéristiques (récurrence, convergence, opposition, etc). Elles ont alors été retranscrites dans une matrice composée de lignes et de colonnes. Chaque ligne était rattachée à un professionnel de santé et chaque colonne à un thème.

La matrice thématique élaborée à partir de l'exploration de l'ensemble des textes est organisée en 5 thèmes :

- thème 1 : l'opinion générale sur les biosimilaires ;
- thème 2 : l'accès à l'information sur les biosimilaires. Défini par :
  - o les connaissances générales sur les biosimilaires ;
  - o la connaissance des biosimilaires commercialisés, référencés au sein de l'établissement ;
  - o le recul d'utilisation de ces produits, les données d'efficacité, de sécurité ;
  - o la connaissance du cadre réglementaire les encadrant, son évolution et les pratiques de prescription.
- thème 3 : les économies permises par les biosimilaires et par l'Abasaglar®
  - o les différences de coût en ville et à l'hôpital ;
  - o la pression des autorités de santé à économiser ;
- thème 4 : le travail et la communication interdisciplinaire ;

- thème 5 : le recours à l'Abasaglar® : prescription en initiation de traitement, en cours de traitement, présentation du produit au patient, acceptation du patient, avis sur la substitution par le pharmacien.

La grille ainsi complétée avec les verbatims en relation avec chaque thème a été retravaillée afin d'extraire de chaque propos cité une idée et/ou un contenu plus concis. Cette synthèse a permis d'obtenir un matériel plus facilement exploitable pour l'analyse interprétative.

La troisième étape a été consacrée à l'analyse interprétative du matériel issu des données de la matrice finale.

### **3. Résultats**

Ce chapitre présente les résultats de l'analyse des données issus des entretiens semi-directifs menés auprès des professionnels de santé exerçant sur les deux sites sélectionnés.

#### **3.1) Des professionnels de santé convaincus par la qualité/efficacité/sécurité de l'Abasaglar® et son impact économique**

La perception générale de l'Abasaglar® de tous les professionnels de santé interrogés est bonne. Aucun doute n'est associé au tryptique qualité/efficacité/sécurité de ce produit.

Tous les pharmaciens hospitaliers et deux des trois médecins associent les biosimilaires et celui de l'insuline glargine à des économies pour la sécurité sociale. Ils évoquent une différence de prix significative entre le Lantus® et l'Abasaglar® à l'hôpital et en ville. Le troisième médecin semble avoir moins de notions sur l'écart de prix et l'impact économique de ce produit « *si c'est vraiment onéreux* » et signale le manque d'information sur l'impact budgétaire et économique à l'hôpital et en ville.

L'Abasaglar® permet également d'enrichir l'offre en insuline glargine comme le mentionne un officinal et un médecin. Cette pluralité est importante en cas de rupture de stock d'un des produits. Le traitement du patient peut alors être poursuivi avec le produit disponible.

Un des médecins précise que « *c'est quand même le laboratoire Lilly qui a sorti l'Abasaglar®. C'est quand même un laboratoire fiable dans la fabrication des insulines, avec une grosse expérience dans le diabète.* ». Pour lui, une big pharma comme titulaire d'une AMM représente un gage de qualité et facilite son adhésion au produit.

### **3.2) Un accès à l'information et à la formation sur le produit inégal...**

Les interviewés de l'ES 1 exprimant un accès difficile à l'information ou ayant été très peu formés sur le sujet souhaiteraient recevoir des documents sur l'aspect médical avec les pratiques de prescription pour un médecin non endocrinologue et sur l'évolution réglementaire et les produits en développement ou arrivant sur le marché pour les pharmaciens.

En revanche sur l'ES 2 et pour l'endocrinologue de l'ES 1, l'accès à l'information est facile, elle « *vient à [eux]* ». Le Tableau 31 reprend les différents moyens de formation et d'information des professionnels de santé interrogés. L'OMEDIT et les laboratoires pharmaceutiques sont retrouvés chez 6 professionnels sur 7. Chaque spécialité possède des outils d'information qui lui sont propres : les sociétés d'endocrinologie pour les endocrinologues et davantage les autorités de santé pour les pharmaciens hospitaliers.

Au niveau officinal, presque aucune information n'est délivrée sur l'Abasaglar® et certains officinaux approchés pour l'enquête ne connaissaient pas l'existence de ce médicament. Le pharmacien officinal soulignait avoir eu une information par le laboratoire Lilly mais pas suffisamment détaillée. Il souhaiterait plus de renseignements sur les pratiques de prescription.

**Tableau 31 : Moyens de formation et d'information des différents professionnels de santé rencontrés sur l'Abasaglar®.**

Professionnels	Moyens de formation et d'informations sur l'Abasaglar®
Médecin	OMEDIT « sur le terrain »
Médecin	Congrès d'endocrinologie Laboratoires pharmaceutiques
Médecin	Vidal Etudes scientifiques Sociétés d'endocrinologie Laboratoires pharmaceutiques
Pharmacien	Association pour le Digital et l'Information en Pharmacie OMEDIT Laboratoires pharmaceutiques CHU HAS
Pharmacien	Association pour le Digital et l'Information en Pharmacie OMEDIT Laboratoires pharmaceutiques HAS
Pharmacien	Sociétés savantes OMEDIT Laboratoires pharmaceutiques Journal Officiel de la République ANSM Etudes scientifiques Recommandations nationales
Officinal	Laboratoires pharmaceutiques

### **3.3) Et un travail interdisciplinaire...**

Dans le ES 1 tous les professionnels de santé évoquent un manque de lien entre les différents acteurs. Un médecin déclare œuvrer avec l'endocrinologue lorsqu'un de ces patients est diabétique mais regrette que ce travail collaboratif ne soit pas plus présent et entre tous les acteurs de l'hôpital. Selon lui, cette méthode apporterait une qualité de travail à chacun d'eux et une meilleure prise en charge du patient.

Le pharmacien et le médecin de l'ES 2 évoquent quand à eux une collaboration et une concertation pour les médicaments. Le mono-référencement de l'Abasaglar® s'est fait à la suite de réunions entre endocrinologues et pharmaciens avant d'être validé en commission

du médicament. De plus, ils évoquent un passage des informations à double sens entre le service d'endocrinologie et la pharmacie.

En revanche, au niveau de l'officine, aucun lien avec les médecins généralistes ne semble exister.

### **3.4) Qui conditionnent le recours à l'Abasaglar® et ses modalités d'utilisation**

Un accès à une information sur l'Abasaglar® limitée conditionne et restreint, son utilisation. Sur l'ES 1 où 3 professionnels sur 4 ont fait part d'un accès difficile à l'information, aucun switch n'est pratiqué. Le médecin ne décrivant aucune difficulté à se tenir informé déclare ne pas pratiquer de switch « *c'est ce qui a été recommandé, un patient sous Lantus® reste sous Lantus®* ». Or depuis l'instruction d'août 2017 cette pratique est possible. Cependant, ces propos sont à nuancer. Ce médecin évoque également ne pas y être favorable pour ne pas « *déshabiller l'un pour rhabiller l'autre* » et exprime à plusieurs reprises une reconnaissance envers le laboratoire Sanofi pour avoir révolutionné la prise en charge du diabète. Il avance également qu'il est « *encore trop tôt* » et que « *c'est récent cette histoire de biosimilaire* ». Un manque d'information est donc perceptible.

A l'inverse, sur l'ES 2, les modalités d'utilisation de l'Abasaglar® sont différentes. La pharmacie a établi son mono-référencement et les endocrinologues switchent les patients sous Lantus®. Le médecin et le pharmacien se disaient également favorables à la substitution par le pharmacien sous réserve « *d'expliquer l'absence de différence au patient* ». De plus, que ce soit pour le switch ou la substitution, le médecin préconise qu'une fois sous Abasaglar®, la prescription ne soit plus modifiée au risque de perturber le patient en lui changeant son traitement tous les 3 mois.

Les pharmaciens de l'ES 1 semblent penser que la substitution est le seul moyen pour étendre l'utilisation de l'Abasaglar®. Les habitudes de prescription sont parfois trop ancrées pour être modifiées. L'endocrinologue du même établissement de santé s'oppose quand à lui clairement à cette pratique dénonçant que l'« *on donne beaucoup de libertés aux pharmaciens* » ainsi qu'une « *assez mauvaise connaissance du diabète par beaucoup de pharmaciens* ». De plus, il affirme que l'éducation thérapeutique du patient faite avec un produit particulier serait alors mise à mal par la substitution. Cette limite a été envisagée par un des pharmaciens de l'ES 1. A contrario, l'endocrinologue de l'ES 2 affirme que même si l'éducation thérapeutique du patient a été faite avec le Lantus®, interchanger ce produit ne posera aucun problème « *c'est les mêmes adaptations de dose, c'est le même traitement en fait donc... Non, non ça ne change rien du tout. Même si on l'a éduqué avec le Lantus®, il saura faire la même chose avec l'Abasaglar®. On ne refait pas de l'éducation thérapeutique*

pour l'Abasaglar®. On dit juste que le nom est différent mais tout le reste est identique ». Ce qui prévaut c'est la communication et l'explication délivrée au patient, dans le cadre d'un switch ou d'une substitution.

### 3.5) Les freins et leviers évoqués pour le recours à l'Abasaglar®

Chaque professionnel de santé a, lors de son entretien, évoqué les freins et leviers au recours à l'Abasaglar® (Tableau 32). Il les a identifiés pour sa pratique quotidienne et sa profession et a également envisagé ceux que pourraient rencontrer les patients ou les autres professionnels de santé comme les médecins généralistes. Les trois principaux obstacles à l'utilisation de l'Abasaglar® sont inhérents aux acteurs du système de santé : les patients, les médecins, hospitaliers ou traitants.

**Tableau 32 : Principaux freins et leviers évoqués par les interviewés.**

	<b>Freins</b>	<b>Leviers</b>
<b>Patients</b>	Perception d'un traitement au rabais si information mal délivrée Attachement à son traitement (patients âgés) Risque de déstabiliser le patient Contre pouvoir	Patients sensibles aux économies de santé Cibler les patients jeunes Communication claire
<b>Médecins</b>	Manque d'information Habitudes de prescription Manque de temps pour expliquer correctement au patient Oubli Reconnaissance envers le laboratoire du princeps pour avoir innové Recommandations des autorités de santé peu nombreuses	Travail pluridisciplinaire Formation et information Mono référencement hospitalier de l'Abasaglar® Autorisation de la substitution Coût du traitement moins élevé

Les patients, peuvent s'opposer au médicament biosimilaire en le considérant comme un traitement au rabais si l'information donnée par le médecin n'a pas été suffisamment développée comme l'évoque un des pharmaciens. Quand il s'agit d'un switch, le refus est lié, selon la majorité des professionnels, à l'attachement du patient à son traitement. Cet argument est présent pour des patients âgés accordant une importance aux noms de leurs thérapeutiques. De plus, les patients sous biothérapie sont souvent inquiets par rapport à leur pathologie et leurs traitements et tout changement est anxiogène, comme l'évoque un

pharmacien hospitalier. Trois professionnels évoquent également un « *contre-pouvoir* » prévalant sur l'information fournie par les professionnels de santé. Cependant ils ne le définissent pas clairement.

Les freins liés aux médecins, généralistes notamment, sont tout d'abord une non-connaissance de l'existence de l'Abasaglar® comme l'évoque un endocrinologue. Les deux pharmaciens de l'ES 1 avancent que lorsque le médecin connaît le produit, il ne maîtrise pas suffisamment sa définition pour être à l'aise et l'expliquer au patient. Les habitudes de prescriptions sont également un élément bloquant. En initiation de traitement, le médecin pensera d'abord, voire uniquement, au Lantus® comme l'explique quatre des professionnels. La non prescription d'Abasaglar® lorsque le médecin connaît le produit et maîtrise son utilisation peut se justifier de deux manières : le manque de temps ou l'oubli. Expliquer au patient l'Abasaglar® et obtenir son consentement réellement éclairé prend du temps. Or, ce temps-là ne peut pas toujours être pris en consultation notamment lors de switchs. Les initiations sont plus simples pour introduire l'Abasaglar®. Le second facteur, l'oubli, est évoqué par un endocrinologue « *parce que moi, déjà en consultation, j'y pense mais pas tout le temps. Donc elles (ses amies médecins généralistes) qui ont d'autres choses en plus à penser, elles ne vont pas à chaque fois changer...* ». Un autre argument, sûrement moins répandu, pourrait motiver le non recours à l'Abasaglar® comme l'a montré l'entretien avec un médecin. Son opposition au switch ou à la substitution révèle une crainte de la mort du Lantus®, médicament ayant « *révolutionné la prise en charge du diabète* ».

Cependant certaines stratégies et leviers ont été identifiés pour favoriser la montée en charge de l'Abasaglar®. Si certains patients, notamment âgés, ne peuvent pas être switchés, les diabétiques jeunes peuvent être ciblés pour favoriser cette pratique comme l'explique un médecin de l'ES2. De plus, deux professionnels affirment que les patients sont sensibles aux économies qui peuvent être faites par la sécurité sociale. Néanmoins, le temps passé à accompagner le patient et lui expliquer le produit est primordial et conditionne son adhésion. Un des médecins pense qu'une information claire et à grande échelle favoriserait l'obtention de leurs consentements.

Pour les professionnels de santé, les moyens à mettre en œuvre pour favoriser la prescription de l'Abasaglar® seraient de favoriser le travail interdisciplinaire. Une cohésion des différents professionnels favoriserait une meilleure transmission des informations ainsi qu'une meilleure formation continue des différents acteurs.

En ville, la formation continue des médecins traitants doit servir de point d'entrée à l'Abasaglar® d'après un médecin. Le second levier serait l'autorisation de la substitution par

le pharmacien officinal du Lantus® par l'Abasaglar®. Deux des médecins suggèrent de favoriser sa prescription entre autre sur les PHEV par un mono-référencement à l'hôpital.

### **3.6) Les limites de l'étude**

Il est important de définir les limites de cette étude. Elles touchent sa méthodologie et sa mise en pratique.

D'un point de vue méthodologie, le guide d'entretien n'a pas été expérimenté au préalable. Les personnes interrogées demandaient parfois des précisions sur les questions posées et les reformulations pouvaient alors influencer la réponse. De plus, l'inexpérience de l'investigateur pour conduire une étude qualitative induisait une attitude et une maîtrise des techniques à adopter pendant les entretiens perfectibles (travail d'une posture la plus neutre et empathique afin d'éviter au maximum les inférences).

Concernant les acteurs de santé interviewés, seule une officine a répondu positivement à la demande. Les refus étaient liés à un manque de temps ou à une non connaissance du produit. Pour obtenir une vision globale, il aurait été intéressant de mener des entretiens auprès de médecins généralistes prescripteurs d'insuline glargine.

Enfin, le faible nombre d'interviewés ne permet pas de conclusions généralisables à l'ensemble des médecins et pharmaciens hospitaliers et des pharmaciens officinaux.

## **4. Discussion**

Dans le cadre de cette thèse, les professionnels de santé ont été interrogés sur leurs recours ou non recours aux biosimilaires et plus particulièrement à l'Abasaglar®. Les entretiens semi-directifs ont permis de montrer de façon qualitative leurs perceptions sur ces produits avant de s'intéresser à leurs modalités d'utilisations telles que le switch et la substitution. Enfin, les différents protagonistes ont identifié, selon eux, les freins et les motivations aux recours à l'Abasaglar® pour eux-mêmes, mais aussi pour les patients ou les autres professionnels de santé. Les résultats obtenus ont donc été traités de façon qualitative et ne peuvent être généralisés à l'ensemble des professionnels de santé. Ils servent seulement à éclairer les freins et les possibilités pratiques afin d'améliorer l'utilisation de l'Abasaglar®.

#### **4.1) Une confiance générale dans les biosimilaires**

Dans l'ensemble, les biosimilaires et plus particulièrement l'Abasaglar® sont considérés comme équivalents à leurs princeps en termes de qualité, de sécurité et d'efficacité. Aucun doute n'a été exprimé sur cela. La grande majorité des répondants associe l'Abasaglar® aux économies de santé avec un prix significativement plus bas que celui du Lantus® que ce soit sur le marché hospitalier ou de ville. Ces personnes mentionnent également une pression des autorités en charge du remboursement pour faire des économies sur les médicaments.

Pour mieux appréhender dans la pratique quotidienne les bénéfices économiques des biosimilaires, les autorités de santé pourraient diffuser un outil permettant le calcul des économies réalisées avec l'utilisation d'un biosimilaire à la place du princeps. Plus en amont, un autre levier pour sensibiliser les futurs professionnels de santé serait une courte formation commune et obligatoire sensibilisant à l'économie de la santé des étudiants en médecine et pharmacie.

#### **4.2) Un accès à l'information hétérogène et parfois difficile**

Néanmoins, quatre interviewés sur les cinq non endocrinologues expriment avoir un accès difficile à l'information sur les biosimilaires. Ils souhaiteraient être davantage formés aux aspects médicaux et pratiques de prescription et sur l'évolution du cadre réglementaire ainsi que des produits à venir. Il semble ressortir de cette enquête que la taille de l'établissement conditionne l'accès à l'information ainsi que sa circulation au sein de ce dernier.

#### **4.3) ...et une collaboration entre professionnels parfois perfectible**

L'enquête met en avant un paradoxe : plus l'établissement de santé est petit en nombre de séjours, plus la communication interdisciplinaire et la transmission de l'information semble peu présente. En effet, tous les professionnels de santé de l'hôpital comptant environ 15000 séjours par an décrivent ne pas être en relation avec les autres acteurs de l'établissement. A l'inverse, sur l'ES 2, les personnes interrogées décrivent un échange d'informations et de documents entre professionnels de différentes spécialités.

L'intégration de la pharmacie clinique dans l'ensemble de l'hôpital permettrait de faire un lien entre les différents services. En collaboration permanente avec les médecins, chaque pharmacien serait ainsi en partie spécialisé dans une discipline (par exemple ici, l'endocrinologie). Chacun pourrait transmettre les informations pharmaceutiques les plus pertinentes au service et réciproquement, les médecins partager leurs pratiques médicales

quotidiennes. Au-delà du service, il serait également en interaction avec les autres pharmaciens cliniciens eux-mêmes en lien avec les médecins de leur service. L'échange d'informations tant au niveau pharmaceutique que médical serait alors possible et davantage optimisé. Le pharmacien clinicien serait également l'interlocuteur privilégié de la pharmacie à usage intérieur.

#### **4.4) L'officine, une place non définie dans la montée en charge de l'Abasaglar®**

Le manque de connaissances sur l'Abasaglar® au niveau des officines s'expliquerait par la réglementation actuelle. Ne pouvant pas substituer le Lantus®, les officinaux ne représentent pas un acteur impactant sur la montée en charge du produit. Les laboratoires ne leurs apportent donc pas l'information et la formation qui auraient été nécessaires. Cependant, le pharmacien est un acteur de santé de proximité facilement sollicité par les patients et doit être intégré dans la promotion des biosimilaires. Bien que la substitution ne soit pas mise en place, il est légitime qu'il soit informé pour délivrer au patient un discours cohérent à celui du médecin. Le nombre de switch allant en augmentant, les patients pourront avoir des interrogations et le pharmacien sera sollicité pour y répondre.

De manière générale, le rôle du pharmacien a évolué avec les nouvelles prises en charge des patients et les biotechnologies. Il est aujourd'hui amené à informer sur des produits de plus en plus techniques et à réaliser un véritable suivi de ses patients. Cependant, son intégration par les autres acteurs de santé dans la prise en charge globale du patient reste mal définie. Comme dans certains hôpitaux, les relations interdisciplinaires semblent sporadiques. Construire un relationnel différent et une collaboration régulière apporterait une prise en charge du patient plus efficiente et un enrichissement professionnel et humain des différents acteurs de santé.

#### **4.5) Les médecins généralistes, clé de voûte à l'utilisation de l'Abasaglar®**

Selon les personnes interrogées, les médecins généralistes ne semblent pas davantage renseignés sur l'Abasaglar®. De plus, deux facteurs peuvent expliquer sa non prescription pour ceux connaissant l'existence de l'Abasaglar®. D'une part en initiation de traitement d'une insuline lente, les habitudes de prescription amènent le praticien à penser automatiquement au Lantus®. D'autre part, lors de switch de patients déjà sous Lantus®, se posent plusieurs obstacles : les patients âgés ou attachés au nom de leur thérapeutique, le manque de temps lors de la consultation et l'oubli lors d'une consultation de proposer un switch. Chez des patients âgés, changer de nom de médicament peut les perturber et entraîner des confusions et des erreurs de prise. Substituer la Lantus® par l'Abasaglar®

n'est dans ces cas-là pas recommandé. Le second frein est le temps nécessaire pour obtenir le consentement éclairé du patient lors d'un switch. Le manque de temps lié à la pratique de la médecine générale complique cet exercice. Les consultations durent en moyenne 16 minutes. Cependant lorsqu'un patient présente une affection de longue durée, le temps de consultation s'allonge de 12% [116]. Le médecin doit expliquer et rassurer le patient sur l'absence de différence avec son précédent traitement et le rassurer sur la sécurité et l'efficacité du nouveau médicament. L'allongement de la consultation permettant ce dialogue n'est pas toujours possible. Enfin, les consultations pour diabétique insulino-dépend sont longues et complexes[117], [118]. Le remplacement du Lantus® par l'Abasaglar® ne constitue pas un élément fondamental à la santé du patient ce qui peut expliquer que le praticien ne pense pas à proposer un switch. Cet oubli est déjà remarqué chez les endocrinologues. Cependant, à ce niveau, la pratique pourrait être optimisée avec la mise en place de la pharmacie clinique. Un pharmacien pourrait à la fois rappeler au médecin les patients éligibles au switch et participer à l'introduction du biosimilaire dans les cas où il n'aurait pas suffisamment de temps pour le faire.

#### **4.6) Une information du patient primordiale**

Tous s'accordent à dire que le temps passé à exposer au patient ce qu'est l'Abasaglar® reste fondamental pour obtenir son adhésion. Le praticien doit prendre le temps d'expliquer l'équivalence en termes d'efficacité, de qualité et de sécurité ainsi que les économies permises. En effet, les endocrinologues soulignent que les patients sont sensibles aux dépenses de santé et aux économies potentielles. Les patients sous biothérapies sont souvent des patients inquiets par rapport à leurs pathologies et leurs traitements. L'enjeu est donc d'appuyer la haute similarité des deux produits afin que les patients ne perçoivent pas l'introduction du biosimilaire comme un traitement au rabais et donc éviter un effet psychologique négatif. De nombreux facteurs influent sur cet effet dans la communication patient-médecin ou plus largement patient-professionnel de santé [119]. Avant l'arrivée de l'Abasaglar®, une étude montrait que 66% des personnes répondaient positivement à la question « *Si, à l'avenir, votre médecin approuvait une version «générique» moins coûteuse (appelée «biosimilaire») de votre insuline, changeriez-vous?* ». Les principales préoccupations étaient l'équivalence d'efficacité par rapport au produit de référence pour 65% des patients, le risque d'effets indésirables supplémentaires pour 22% et le dispositif médical associé pour 5%[120]. Ces résultats confirment la nécessité pour le praticien de rassurer le patient sur ces points critiques afin de favoriser son adhésion au biosimilaire.

Lorsque les professionnels de santé évoquent un « contre-pouvoir », il semblerait qu'ils fassent référence à l'accès à l'information sur la santé du patient et de son entourage par

divers canaux de communication comme les médias et internet. Ces données de qualité très variable peuvent donner au patient le sentiment d'être autant formé sur sa pathologie et ses traitements que le médecin. Néanmoins, attribuer ce phénomène à une seule cause n'est pas rationnel. De multiples autres facteurs peuvent influencer comme la communication des laboratoires titulaires d'une AMM d'un princeps et la méfiance de la population envers l'industrie pharmaceutique.

De plus, les patients sont aujourd'hui proactifs dans leur maladie, surtout lorsqu'elle est chronique. Au-delà d'une formation et d'une information du médecin traitant, la politique de santé nationale doit également s'accompagner de moyens de communication sur les biosimilaires à grande échelle adaptée à la population et diffusant des renseignements clairs et vulgarisés comme le suggère un médecin.

#### ***4.7) La formation des professionnels de santé en lien avec une meilleure information du patient***

Cette communication nationale ne doit pas être isolée. L'information sur les biosimilaires doit également impliquer le médecin traitant. Sa transmission au patient nécessite une maîtrise du sujet par le professionnel de santé. La qualité de l'information délivrée au patient dépend de la formation des professionnels de santé.

Pour faciliter le dialogue, des documents de support à destination des patients pourraient être mis à disposition des médecins et pharmaciens. En amont, intégrer aux études médicales un apprentissage de la vulgarisation d'informations médicales et scientifiques faciliterait la communication avec le malade. Les professionnels de santé seraient alors plus confiants pour approcher le patient et le discours délivré serait plus facilement compréhensible par ce dernier.

Enfin, une comparaison avec les résultats de l'enquête de l'OMEDIT Alsace semble difficile. Les spécialités étudiées et les pratiques professionnelles associées sont différentes (Infliximab pour l'OMEDIT et insuline glargine pour la thèse). L'infliximab est un produit réservé à l'usage hospitalier contrairement à l'insuline glargine. Elle est retrouvée sur le marché de ville et peut être prescrite par le médecin traitant. En plus d'étudier des produits différents, la méthodologie choisie, l'une quantitative et l'autre qualitative, ne permet pas une analyse croisée des résultats.

Pour élargir notre vision du recours ou du non recours au biosimilaire de l'insuline glargine et de manière plus générale aux biosimilaires, nous allons explorer les pratiques et leurs pénétrations sur le marché européen [121]. Un focus est réalisé sur les cinq pays référents que sont le Royaume-Uni, l'Allemagne, l'Italie, l'Espagne et la France et sur quatre pays ayant fortement adopté les biosimilaires (Danemark, Pologne, Norvège et Finlande).

Le recours à l'Abasaglar® est hétérogène même dans les pays ayant bien intégré les biosimilaires (Tableau 33). Seule la Pologne atteint 24,6% de part d'Abasaglar®. Parmi ces 9 pays, la France présente le taux d'évolution le plus important malgré la pénétration sur le marché en 2016 la plus faible. Actées en août 2017, les recommandations nationales rendent possibles l'interchangeabilité en cours de traitement associée à une information délivrée au patient comme toute biothérapie [38]. Cette pratique pourrait être un des facteurs d'augmentation de son utilisation. La montée en charge exponentielle de l'Abasaglar® semble être dépendante de l'interchangeabilité. Introduit seulement en initiation de traitement, le nombre de patients reste limité et la croissance de ses parts de marché sera donc linéaire mais faible.

**Tableau 33 : Evolution de la pénétration de l'Abasaglar® sur le marché européen [122][123].**

Pays	Part de l'Abasaglar® (%)		
	Août 2016	Octobre 2017	Taux d'évolution 2016/2017 (%)
Royaume-Uni	1,4	5	257
France	0,3	5,4	1700
Allemagne	4,1	7,3	78
Italie	9,9	15,6	58
Espagne	5,7	8,2	44
Finlande*	0,6	4,3	617
Norvège*	1,8	3,4	89
Pologne*	22,6	24,6	9
Danemark*	3,1	5,6	81

\* Pays européens présentant une forte pénétration des biosimilaires sur leur marché.

Les pays étudiés ont des systèmes de santé et des politiques de santé autour des biosimilaires variés. Les moyens pour permettre l'utilisation des biosimilaires sont donc multiples (Tableau 34). Cependant, certains freins à leur pénétration sont omniprésents. La barrière la plus importante rencontrée est la connaissance parfois limitée de ces produits par les différents acteurs de santé (pharmaciens, médecins, patients) liée à un manque de formation et d'éducation. Cette information permettrait à ces différents protagonistes de prendre des décisions éclairées.

Afin de palier ce manque et de restaurer la confiance des patients envers le système de soins, l'information doit être apportée par une institution indépendante. Elle doit être précise, transmissible et adaptée aux différents destinataires. Différents moyens sont pour cela possibles (conférences, séminaires, brochures et dépliants, guides, sites web).

Les modalités de prescription et d'utilisation des biosimilaires devraient faire l'objet de recommandations de l'EMA. Possédant toutes les données sur les biosimilaires et leurs principes, l'Agence Européenne semble légitime pour rédiger des guidelines sur l'interchangeabilité (switch et substitution). L'EMA pourrait ainsi apporter une politique commune, une cohésion et une transparence de l'information sur les biosimilaires à tous les protagonistes.

**Tableau 34 : Synthèse des politiques de santé axées sur les biosimilaires en Europe [121], [124].**

	Pays européens de référence				Pays à forte pénétration des biosimilaires				
	France	Royaume-Uni	Allemagne	Italie	Espagne	Danemark	Norvège	Pologne	Finlande
Somatropine	H	H	H+V	H+V	H	H	H	H+V	H+V
Epoétine	H	H	H+V	H+V	H	H	H	H	H+V
Filgrastim	H	H	H+V	H+V	H	H	H	H+V	H+V
Infliximab	H	H	H+V	H	H	H	H	H	H+V
Follitropine $\alpha$	H	H	H+V	H+V	H	H	H+V	H+V	H+V
Insuline glargine	H+V	H	H+V	H+V	H	H	H+V	V	H+V
Etanercept	H+V	H		H	H	H	H	H	H+V
Enoxaparine sodium		H				H		H+V	H+V
<b><u>Politiques de prix</u></b>									
Prix libre, soumis aux appels d'offre	-	✓	✓	-		✓	-	-	-
Prix régulé	✓	-	-	✓	✓	-	✓	✓	✓
Biosimilaires soumis à appel d'offre									
<i>marché de ville</i>	-	-	✓	-	-	✓	-	-	-
<i>marché hospitalier</i>	✓	✓	-	✓	✓	✓	✓	✓	✓
<b><u>Politique de prescription</u></b>									
Prescription en DCI exclut les biosimilaires	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	-	✓
Recommandations incitantes à la prescription de biosimilaires	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	-	✓
Mesures législatives incitantes à la prescription de biosimilaires	-	-	-	-	-	-	-	-	✓
<b><u>Politique de substitution</u></b>									
	-	-	-	-	-	-	-	✓	-
<b><u>Patients</u></b>									
Mise en place d'une information et éducation sur biosimilaires	✓	✓	✓	✓	✓	✓	-	✓	✓

H : hôpital ; V : ville

En octobre 2017, l'Abasaglar® ne représentait que 5,4% des parts de marché en France (Tableau 33). Les autres biosimilaires peinaient également à être adoptés. Ceux de l'infliximab atteignaient les 39,8% de parts de marché alors que celui de l'étanercept restait en dessous des 7% [123]. Ces chiffres restent très éloignés de l'objectif des 80% de pénétration d'ici 4 ans.

La politique de santé ne semble pour le moment pas suffisamment volontariste pour imposer une montée en charge aussi importante des biosimilaires. Pour arriver à de tels pourcentages, une communication sur ces produits aurait du être anticipée et mise en place

avant leur arrivée. Les professionnels de santé et les patients ainsi sensibilisés en amont et préparés à ces nouveaux médicaments, leur adhésion aurait été favorisée et plus rapide. De plus, un accompagnement adapté à chaque catégorie de professionnels de santé et à leurs pratiques médicales aurait du être prévu afin de mieux les informer sur les données disponibles, tant d'un point de vue scientifique que règlementaire.

Dans un contexte où les scandales sanitaires se succèdent et effritent la confiance des différents acteurs, il est primordial d'anticiper ces changements et de développer une véritable communication sur la santé, les produits de santé et les pratiques médicales. Une réelle politique doit être mise en œuvre, dynamique, réactive et adaptée à la nouvelle complexité des pratiques médicales actuelles et repensant en profondeur les relations entre les différents acteurs de santé et les patients.

## **Conclusion**

Apparus dans les années 70, les biomédicaments ont révolutionné la prise en charge de pathologies graves au besoin thérapeutique non satisfait. Bien qu'innovants, efficaces, plus ciblés et souvent bien tolérés, leur prix est régulièrement au cœur de polémiques et fragilise le système de santé solidaire français. La maîtrise médicalisée des dépenses de santé avec des médicaments innovants de plus en plus cher est une priorité, incitée par le plan triennal. Pour cela, des alternatives thérapeutiques doivent être mises en avant : les médicaments biosimilaires. Molécules reproduisant des biomédicaments tombés dans le domaine public, les biosimilaires sont des produits de santé à part entière. Leur développement et leur mise sur le marché ne sont pas moins exigeants que pour les autres biomédicaments. Entrant sur le même marché que les biomédicaments de référence, ils offrent une alternative thérapeutique à moindre coût dans des pathologies à fort impact financier et imposent, par un effet de concurrence, une baisse du prix du biomédicament de référence. Les biosimilaires peuvent donc participer au rééquilibrage des dépenses du système de santé et d'assurer sa pérennité.

En juin 2017, 15 médicaments biosimilaires étaient commercialisés en France dans diverses aires thérapeutiques. Impactant sur tous les marchés du médicament, ils constituent un levier économique important et sont au cœur des politiques de santé nationales et régionales. En effet, d'ici 2020, les économies potentielles escomptées par l'arrivée de médicaments biosimilaires de biomédicaments dont le brevet expire en 2016 et 2020, sont de 2,880 milliards d'euro. Pour assurer la montée en charge de l'utilisation des médicaments biosimilaires et atteindre ces chiffres, leur promotion auprès des établissements de santé, des médecins traitants et des patients est une étape indispensable encadrée par la politique du médicament nationale.

L'adaptation de la politique de santé nationale au niveau régional commence par une communication cohérente, transparente et adaptée permettant de créer un environnement de confiance propice à l'adhésion du corps médical et des patients à ces nouvelles thérapeutiques. De plus, des colloques régionaux sont organisés afin de partager les actions novatrices de promotions des biosimilaires et un retour d'expérience de leaders d'opinion. Enfin, l'observation et l'analyse de la politique du médicament d'un établissement de santé est une étape essentielle. Les professionnels ainsi convaincus se fédéreront au travers des GHT pour référencer tous les médicaments biosimilaires et ainsi participer à leur montée en charge en permettant leurs prescriptions. Les établissements de santé doivent alors intégrer dans leur politique du médicament la promotion des médicaments biosimilaires. Ainsi mobilisés, les professionnels de santé et les établissements de santé s'engageront à

respecter les objectifs du nouveau contrat de bon usage des médicaments, le CAQES. Les indicateurs du rapport d'étape annuel du contrat de bon usage des médicaments, des produits et prestations permettent un positionnement régional de chaque établissement de santé aussi bien en termes de dynamique d'action que de résultats quantitatifs sur les médicaments biosimilaires. L'évaluation permet à l'établissement d'ajuster sa politique de prise en charge médicamenteuse afin de mettre en place des actions d'amélioration de la promotion des médicaments biosimilaires. Dans le nouveau contrat entrant en vigueur au 1<sup>er</sup> janvier 2018, la politique des biosimilaires sera renforcée en étant intégrée au contrat d'Amélioration de la Qualité et de l'Effcience des Soins.

Les médicaments biosimilaires sont donc un levier important de réduction des dépenses. Cependant leur montée en charge reste encore loin des 80% de pénétration prévus pour l'horizon 2022 comme le montre 5,4% de parts de marché de l'Abasaglar® en octobre 2017. L'enquête menée dans le cadre de cette thèse tendait à explorer les connaissances et les attitudes des différents professionnels de santé autour des biosimilaires avec un focus sur l'Abasaglar® et les facteurs influençant leurs prescriptions. Pour appréhender ces phénomènes, des entretiens semi-directifs ont été menés sur deux sites.

Les professionnels interviewés étaient des pharmaciens et des médecins hospitaliers et des pharmaciens officinaux. L'analyse des verbatims a mis en évidence une opinion générale favorable aux biosimilaires. Tous les professionnels de santé semblent convaincus de leur efficacité, de leur sécurité et de leur qualité qu'ils jugent équivalentes à celles des princeps. La majorité des interviewés les associe à une économie en terme de dépenses de santé et certains approuvent l'élargissement des produits disponibles pour une même molécule. Cependant, tous ne semblent pas avoir le même accès à l'information sur les biosimilaires et le travail pluridisciplinaire reste hétérogène suivant l'établissement de santé. Ces éléments pourraient être palliés par l'intégration de la pharmacie clinique au sein des services hospitaliers. Les échanges d'informations pharmaceutiques et médicales seraient ainsi optimisés à la fois entre services et entre professionnels de santé. En ville, les officinaux ne représentent pas encore un acteur important pour la montée en charge des biosimilaires. Ne pouvant pas substituer le Lantus® par l'Abasaglar®, l'information sur le produit ne leur est pas délivrée. La place des pharmaciens n'est pourtant pas à négliger. Le nombre de switch augmentant, les patients solliciteront leur pharmacien en cas d'interrogation sur leur médicament. Afin qu'il délivre au patient un discours cohérent à celui du médecin, il est légitime qu'il soit informé. Bien que non interviewés, les médecins généralistes ne semblent pas avoir davantage de renseignements. Les autres professionnels de santé ont identifiés, selon eux, les freins au recours à l'Abasaglar® par ces derniers. Un des principaux obstacles évoqué était la non connaissance de l'existence

du médicament. Dans le cas où le médecin aurait eu accès à l'information, deux facteurs peuvent expliquer sa non prescription : les habitudes de prescription d'insulino-thérapie et le refus de certains patients, notamment âgés lors de switch. De plus, obtenir le consentement éclairé du patient dans le cadre de switch est chronophage. Or, l'allongement de la consultation pour permettre d'expliquer l'Abasaglar® et rassurer le patient n'est pas toujours possible.

Néanmoins, tous les professionnels de santé interrogés s'accordent à dire que le temps passé pour recueillir ce consentement est primordial. Les patients sensibilisés aux économies de santé ne souhaitent pas être traités « au rabais ». Le praticien doit donc lui expliquer l'équivalence en terme de qualité, d'efficacité et de sécurité pour qu'il adhère à son « nouveau » biomédicament. Cette confiance en la thérapeutique est d'autant plus importante dans un contexte de méfiance planant sur divers aspects du système de santé (industrie pharmaceutique, médecin...). De plus, les patients atteints de pathologies chroniques comme le diabète sont proactifs dans leur maladie et sont demandeurs d'informations claires et vulgarisées. La qualité de la formation et de l'information accessibles aux professionnels de santé conditionne les renseignements transmis aux patients et la prise de décision éclairée sur leur traitement. De plus, les autorités de santé doivent mettre en place des moyens de communication à grande échelle destinés aux patients.

Les médicaments biosimilaires sont donc un levier important de réduction des dépenses mais non suffisant. La politique de promotion des biosimilaires doit être couplée à une politique de prix, de bonnes pratiques et de bon usage des médicaments. Pour cela une collaboration médico-pharmaceutique et une implication des patients sont primordiales et le système de santé doit repenser la place du pharmacien comme un acteur central dans la prescription.

Ainsi, la politique de santé mise en œuvre doit être dynamique pour s'adapter à la complexité et à la réalité actuelle des pratiques professionnelles. Les relations entre les différents professionnels de santé et les patients doivent également être repensées en profondeur.

## **Bibliographie**

- [1] A. Perez, "Cancer : le prix des nouvelles chimiothérapies risque de limiter leur diffusion," *Les Echos*, pp. 6–7, 26-Mar-2003.
- [2] Journal Officiel de la République Française, *Avis relatif aux prix de spécialités pharmaceutiques publiés en application de l'article L. 162-16-5 du code de la sécurité sociale*. 2017, p. 34008.
- [3] Médecins du Monde, "Le prix de la vie," 2016. [Online]. Available: <http://www.medecinsdumonde.org/fr/actualites/leprixdelavie/2016/06/10/qui-doit-faire-la-loi-le-marche-ou-letat>.
- [4] P. D. Maraninchi and J. Vernant, "« L'urgence de maîtriser les prix des nouveaux médicaments contre le cancer », " *Le Figaro santé*, pp. 14–17, 14-Mar-2016.
- [5] Cour des comptes et Sécurité Sociale, "Chapitre VII La maîtrise des prescriptions à l'hôpital : mieux responsabiliser le corps médical," 2016.
- [6] Parlement Européen, *Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2006*, vol. 174. 2001.
- [7] C. Peltier, "Le scandale de l'hormone de croissance," *Futur. Santé*, pp. 1–26, 2017.
- [8] D. Girault *et al.*, "Biosimilaires : de la technique au médicoéconomique," *Thérapie*, vol. 70, no. 1, pp. 37–46, 2015.
- [9] GEMME, "Enjeux des médicaments biosimilaires," 2017. [Online]. Available: <http://www.medicamentsgeneriques.info/enjeux-des-medicaments-biosimilaires>. [Accessed: 13-Jul-2017].
- [10] Les Echos Etudes, "Les médicaments biosimilaires en France à l'horizon 2020 : enjeux et perspectives d'un marché stratégique," 2017.
- [11] Assemblée Nationale et Sénat, *LOI n°2007-248 du 26 février 2007 portant diverses dispositions d'adaptation au droit communautaire dans le domaine du médicament (1)*. Paris, 2007, p. 8911.
- [12] World Health Organization, "Guidelines on Evaluation of Similar Biotherapeutic Products (SBPs)," *WHO Tech. Rep. Ser.*, no. October, p. 34, 2009.
- [13] S. P. Consulting, "Perspectives du marché mondial des produits biosimilaires : focus spécifique sur le marché français (Prévisions à 2017)," 2015.
- [14] European Medicines Agency, "Biosimilars in the EU, Information guide for healthcare professionals," 2017.
- [15] Sandoz, "Le développement des biosimilaires," 2017. [Online]. Available: <https://www.sandoz.fr/notre-travail/produits-biopharmaceutiques/le-developpement-des-biosimilaires>. [Accessed: 17-Jan-2018].
- [16] European Medicines Agency, "Guideline on Similar Biological Medicinal Products Containing Biotechnology-Derived Proteins As Active Substance: Quality Issues," 2014.
- [17] European Medicines Agency, "Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues," 2014.
- [18] European Medicines Agency, "Guidance on Similar Medicinal Products Containing Recombinant Granulocyte-Colony Stimulating Factor," 2006.
- [19] European Medicines Agency, "Guideline on Non-Clinical and Clinical Development of Similar Biological Medicinal Products Containing Low-Molecular-Weight-Heparins," 2016.
- [20] European Medicines Agency, "Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant human insulin and insulin analogues," 2015.
- [21] European Medicines Agency, "Non-clinical and clinical développement of similar medicinal products containing recombinant interferon alpha," 2009.
- [22] European Medicines Agency, "Guideline on similar biological medicinal products containing interferon beta," 2013.
- [23] European Medicines Agency, "Guideline on Similar Biological Medicinal Products Containing Monoclonal Antibodies," 2012.
- [24] European Medicines Agency, "Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant erythropoietins," 2010.
- [25] European Medicines Agency, "Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant human follicle stimulating hormone (r-hFSH)," 2013.

- [26] European Medicines Agency, "Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing Somatropin," 2006.
- [27] E. M. Agency, "Guideline on Immunogenicity assessment of biotechnology-derived therapeutic proteins," *Strategy*, vol. 44, no. 0, pp. 1–23, 2015.
- [28] European Medicines Agency, "Guideline on similar biological medicinal products," vol. 44, no. CHMP/437/04 Rev 1, pp. 1–7, 2014.
- [29] Parlement Européen et Conseil Européen, "Règlement (ce) n°726/2004 du parlement européen et du conseil du 31 mars 2004," pp. 1–33, 2004.
- [30] M. D. A. S. E. D. LA SANTÉ, *Décret n°2016-349 du 24 mars 2016 relatif à la procédure et aux conditions d'inscription des spécialités pharmaceutiques sur la liste mentionnée à l'article L. 162-22-7 du code de la sécurité sociale*. 2016, pp. 1–3.
- [31] L'office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques, "Les médicaments biosimilaires," 2015.
- [32] Comite économique des produits de santé, "Rapport d'activité 2015," 2015.
- [33] Commission européenne, "Ce qu'il faut savoir sur les médicaments biosimilaires," 2013.
- [34] Journal Officiel de la République Française, *LOI no 2016-1827 du 23 décembre 2016 de financement de la sécurité sociale pour 2017*. 2016, pp. 1–195.
- [35] M. Beck, B. Michel, D. Levêque, C. Sordet, J. Sibilia, and M. Velten, "Les médicaments biosimilaires : quels enjeux pour les professionnels de santé ?," no. xxx, pp. 1–10, 2016.
- [36] T. C. Blevins *et al.*, "Efficacy and safety of LY2963016 insulin glargine compared with insulin glargine (Lantus®) in patients with type 1 diabetes in a randomized controlled trial: The ELEMENT 1 study," *Diabetes, Obes. Metab.*, vol. 17, no. 8, pp. 726–733, 2015.
- [37] 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," *J. Off. la République Française*, pp. 1–461, 2016.
- [38] Direction générale de l'Offre de Soins, Direction de la sécurité Sociale, Direction générale de la Santé, and Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie, *INSTRUCTION N° DGOS/PF2/DSS/1C/DGS/PP2/CNAMTS/2017/244 du 3 août 2017 relative aux médicaments biologiques, à leurs similaires ou « biosimilaires », et à l'interchangeabilité en cours des traitements*. 2017, pp. 1–7.
- [39] MINISTÈRE DES SOLIDARITÉS ET DE LA SANTÉ, "Décret n°2017-1866 du 29 décembre 2017 portant définition de la stratégie nationale de santé pour la période 2018-2022," *J. Off. la République Française*, pp. 1–56, 2017.
- [40] Ministère des solidarités et de la santé and Ministère de l'action et des comptes Publics, *INSTRUCTION N° DSS/1C/DGOS/PF2/2018/42 du 19 février 2018 relative à l'incitation à la prescription hospitalière de médicaments biologiques similaires, lorsqu'ils sont délivrés en ville*. 2018.
- [41] *Article L162-22-7 Code de la sécurité sociale Modifié par LOI n°2016-1827 du 23 décembre 2016 - art. 79*. pp. 1–15.
- [42] "Tarification à l'activité à l'hôpital."
- [43] ANSM, "Résumé des caractéristiques du produit Genotonorm," 2012.
- [44] European Medicines Agency, "Résumé des caractéristiques du produit Omnitrope," 2015.
- [45] Commission de la Transparence, "Avis de la Commission de la Transparence sur le GENOTONORM," 2015.
- [46] Commission de la Transparence, "Avis de la Commission de la Transparence sur l'OMNITROPE," 2007.
- [47] European Medicines Agency, "Résumé des caractéristiques du produit Gonal-f," 2017.
- [48] European Medicines Agency, "Résumé des caractéristiques du produit Bemfola," 2016.
- [49] European Medicines Agency, "Résumé des caractéristiques du produit Ovaleap," 2016.
- [50] Commission de la Transparence, "Avis de la Commission de la Transparence sur le BEMFOLA," 2015.
- [51] Commission de la Transparence, "Avis de la Commission de la Transparence sur le OVALEAP," 2015.
- [52] ANSM, "Résumé des caractéristiques du produit Eprex," 2017.
- [53] ANSM, "Résumé des caractéristiques du produit Binocrit," 2016.
- [54] European Medicines Agency, "Résumé des caractéristiques du produit Retacrit," 2017.

- [55] Commission de la Transparence, "Avis de la Commission de la Transparence sur l'EPREX," 2016.
- [56] Commission de la Transparence, "Avis de la Commission de la Transparence sur le BINOCRIT," 2013.
- [57] Commission de la Transparence, "Avis de la Commission de la Transparence sur le RETACRIT," 2008.
- [58] ANSM, "Résumé des caractéristiques du produit Neupogen," 2016.
- [59] European Medicines Agency, "Résumé des caractéristiques du produit Accofil," 2016.
- [60] European Medicines Agency, "Résumé des caractéristiques du produit Nivestim," 2017.
- [61] European Medicines Agency, "Résumé des caractéristiques du produit Ratiograstim," 2016.
- [62] European Medicines Agency, "Résumé des caractéristiques du produit Tevagrastim," 2016.
- [63] European Medicines Agency, "Résumé des caractéristiques du produit Zarzio," 2017.
- [64] Commission de la Transparence, "Avis de la Commission de la Transparence sur le NEUPOGEN," 2011.
- [65] Commission de la Transparence, "Avis de la Commission de la Transparence sur l'ACCOFIL," 2015.
- [66] Commission de la Transparence, "Avis de la Commission de la Transparence sur le NIVESTIM," 2011.
- [67] Commission de la Transparence, "Avis de la Commission de la Transparence sur le RATIOGRASTIM," 2008.
- [68] Commission de la Transparence, "Avis de la Commission de la Transparence sur le TEVAGRASTIM," 2009.
- [69] Commission de la Transparence, "Avis de la Commission de la Transparence sur le ZARZIO," 2009.
- [70] European Medicines Agency, "Résumé des caractéristiques du produit Remicade," 2016.
- [71] European Medicines Agency, "Résumé des caractéristiques du produit Inflectra," 2017.
- [72] European Medicines Agency, "Résumé des caractéristiques du produit Remsima," 2017.
- [73] European Medicines Agency, "Résumé des caractéristiques du produit Flixabi," 2017.
- [74] Commission de la Transparence, "Avis de la Commission de la Transparence sur l'INFLECTRA," 2015.
- [75] Commission de la Transparence, "Avis de la Commission de la Transparence sur le REMSIMA," 2015.
- [76] Commission de la Transparence, "Avis de la Commission de la Transparence sur le FLIXABI," 2016.
- [77] European Medicines Agency, "Résumé des caractéristiques du produit Enbrel," 2017.
- [78] European Medicines Agency, "Résumé des caractéristiques du produit Benepali," 2017.
- [79] European Medicines Agency, "Résumé des caractéristiques du produit Erelzi," 2017.
- [80] Commission de la Transparence, "Avis de la Commission de la Transparence sur le BENEPALI," 2016.
- [81] European Medicines Agency, "Résumé des caractéristiques du produit Lantus," 2017.
- [82] European Medicines Agency, "Résumé des caractéristiques du produit Abasaglar," 2017.
- [83] Commission de la Transparence, "Avis de la Commission de la Transparence sur l'ABASAGLAR," 2015.
- [84] European Medicines Agency, "Résumé des caractéristiques du produit Mabthera," pp. 1–197, 1998.
- [85] European Medicines Agency, "Résumé des caractéristiques du produit Truxima," pp. 1–117, 2017.
- [86] Commission de la Transparence, "Avis de la Commission de la Transparence sur le TRUXIMA," 2017.
- [87] MINISTÈRE DES SOLIDARITÉS ET DE LA SANTE, "Avis relatif aux prix de spécialités pharmaceutiques publiés en application des articles L. 162-16-5 et L. 162-16-6 du code de la sécurité sociale," *J. Off. la République Française*, p. 1, 2017.
- [88] GIE-GERS, "Point chiffré," 2017.
- [89] Assurance Maladie, "Améliorer système de santé les dépenses Propositions de l'Assurance Maladie pour 2018," 2017.
- [90] P. P. Darmon, "De l'initiation d'une insulinothérapie basale en 2017," *Le Quotid. du médecin*, vol. 9584, 2017.
- [91] L. Monnier, S. Halimi, and C. Colette, "L'efficacité thérapeutique: une préoccupation importante. L'exemple des bithérapies injectables dans le diabète de type 2," *Med. des Mal. Metab.*, vol. 12, no. 1, pp. 36–45, 2018.
- [92] Journal Officiel de la République Française, "Arrêté du 8 juillet 2003 modifiant la liste des spécialités

- pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux.” pp. 12687–12688, 2003.
- [93] O. Nouvelle-Aquitaine, “Journées régionales OMEDIT Nouvelle-Aquitaine - Juin 2017,” 2017. [Online]. Available: <http://www.omedit-aquitaine.fr/page/journees-regionales-omedit-nouvelle-aquitaine-juin-2017>.
- [94] Journal Officiel de la République Française, “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,” *J. Off. la République Française*, p. 2016, 2005.
- [95] R. Omedit and O. Médicaments, “Rôle des OMEDIT dans le dispositif régional,” no. 1, pp. 2–5, 2012.
- [96] Ministère de la santé et des solidarités, “Décret no 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,” *J. Off. la République Française*, pp. 1–6, 2005.
- [97] La ministre des solidarités et de la santé Le ministre de l'action et des comptes publics and D'Assurance Maladie Le Directeur Général de l'Union Nationale des Caisses, “Instruction interministérielle n°DSS/A1/CNAMTS/2017/234 du 26 juillet 2017 relative à la mise en œuvre du contrat d'amélioration de la qualité et de l'efficience des soins,” *BO*, pp. 1–37, 2017.
- [98] *Article L6132 modifié par la LOI n°2016-41 du 26 janvier 2016 - art.107*. 2016.
- [99] Direction générale de l'offre de soins, “PHARE Performance hospitalière pour des achats responsables,” 2016.
- [100] Direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins Bureau sécurité et qualité des soins, “MISE EN PLACE ET FONCTIONNEMENT DES COMEDIMS EN 2001,” 2003.
- [101] NILE, “Guide d'entretien en vue du positionnement des biosimilaires pour le GEMME,” 2016.
- [102] Ministère des Affaires Sociales et de la Santé, *Décret n°2017-584 du 20 avril 2017 fixant les modalités d'application du contrat d'amélioration de la qualité et de l'efficience des soins*. 2017.
- [103] IQVIA, “L'analyse mensuelle du marché des médicaments : un marché encore plus dépendant de l'hôpital,” 2017.
- [104] Organisation mondiale de la Santé, “Médicaments essentiels et produits sanitaires Les dénominations communes internationales (DCI),” 2018. .
- [105] Haute Autorité de Santé, “Bon usage du médicament : les médicaments biosimilaires,” 2017.
- [106] *Loi n°2013-1203 du 23 décembre 2013 de financement de la sécurité sociale pour 2014*. 2013, pp. 0–3.
- [107] M. F. Rezk and B. Pieper, “Treatment Outcomes with Biosimilars: Be Aware of the Nocebo Effect,” *Rheumatol. Ther.*, pp. 209–218, 2017.
- [108] B. Glinborg *et al.*, “A nationwide non-medical switch from originator infliximab to biosimilar CT-P13 in 802 patients with inflammatory arthritis: 1-year clinical outcomes from the DANBIO registry,” *Ann. Rheum. Dis.*, vol. 76, no. 8, pp. 1426–1431, 2017.
- [109] C. D. présidente AFA, L. G. président AFLAR, AFS, Delphine LAFARGE présidente, Gérard THIBAUD président ANDAR, and S. T. G. C. Roberte AUBERT présidente France Psoriasis, William FAHY président KOURIR, Yvanie CAILLÉ présidente Coopération Patients, Nathalie MESNY présidente RENALOO, “Lettre ouverte à la Ministre des affaires sociales, de la santé des droits des femmes, Madame Marisol Touraine.,” 2015.
- [110] S. T. groupe C. Chantal DUFRESNE présidente AFA, Laurent GRANGE président AFLAR, Delphine LAFARGE présidente AFS, Gérard THIBAUD président ANDAR, Roberte AUBERT présidente France Psoriasis, William FAHY président KOURIR, “Lettre ouverte à la Ministre des affaires sociales, de la santé des droits des femmes, Madame Marisol Touraine.,” 2016.
- [111] C. D. présidente AFA, L. G. président AFLAR, D. L. présidente AFS, G. T. président ANDAR, P. R.-M. F. secrétaire générale S. F. de R. Roberte AUBERT présidente France Psoriasis, William FAHY président KOURIR, Sonia Tropé Groupe CERBER, and D. E. S. président S. N. des M. R. Secrétaire, “Lettre ouverte à la Ministre des affaires sociales, de la santé des droits des femmes, Madame Marisol Touraine.,” 2016.
- [112] K. K. Jørgensen *et al.*, “Switching from originator infliximab to biosimilar CT-P13 compared with maintained treatment with originator infliximab (NOR-SWITCH): a 52-week, randomised, double-blind, non-inferiority trial,” *Lancet*, vol. 389, no. 10086, pp. 2304–2316, 2017.
- [113] P. Emery *et al.*, “A phase III randomised, double-blind, parallel-group study comparing SB4 with etanercept reference product in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy,” *Ann. Rheum. Dis.*, vol. 76, no. 1, pp. 51–57, 2017.
- [114] J. Y. Choe *et al.*, “A randomised, double-blind, phase III study comparing SB2, an infliximab biosimilar, to

- the infliximab reference product Remicade in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy," *Ann. Rheum. Dis.*, vol. 76, no. 1, pp. 58–64, 2017.
- [115] M. Scherlinger *et al.*, "Switching from originator infliximab to biosimilar CT-P13 in real-life: the weight of patient acceptance," *Jt. Bone Spine*, 2017.
- [116] P. Breuil-Genier, "La durée des séances des médecins généralistes," *DREES Dir. la Rech. des études l'évaluation des Stat.*, vol. 481, 2006.
- [117] S. Halimi, "Les consultations longues et complexes: en quoi le diabète est-il déjà concerné?," *Med. des Mal. Metab.*, vol. 11, no. 7, pp. 603–605, 2017.
- [118] C. Bezanson, "Médecine générale et diabète," *Rev. Francoph. d'Orthoptie*, vol. 5, no. 3, pp. 98–102, 2012.
- [119] L. Colloca and D. Finniss, "Nocebo effects, patient-clinician communication, and therapeutic outcomes," *JAMA - J. Am. Med. Assoc.*, vol. 307, no. 6, pp. 567–568, 2012.
- [120] A. R. Wilkins *et al.*, "Patient perspectives on biosimilar insulin," *J. Diabetes Sci. Technol.*, vol. 8, no. 1, pp. 23–25, 2014.
- [121] E. Moorkens *et al.*, "Policies for biosimilar uptake in Europe: An overview," *PLoS One*, vol. 12, no. 12, pp. 1–17, 2017.
- [122] D. Kent, S. Rickwood, and S. Di Biase, "Disruption and maturity: The next phase of biologics," 2016.
- [123] D. Long, "Global Generic and Biosimilars Trends and Insights," in *Global Generic and Biosimilars Trends and Insights*, 2018, pp. 1–62.
- [124] Medicines for Europe, "Market Review – Biosimilar Medicines Markets," 2017.

## **ANNEXES**

### **Annexe 1 : Analyse des coûts de traitements par le biosimilaire de l'hormone de croissance Genotonorm®**

#### **Annexe 1.1 : Estimation du coût du traitement journalier d'un patient adulte sous Genotonorm® ou sous son biosimilaire, l'Omnitrope® et économies potentielles au 1er janvier 2018 sur le marché officinal.**

<b>Dosage recommandé (mg/j)</b>	<b>Spécialités</b>	<b>Nombre de flacons pour 1 mois de traitement</b>	<b>Prix d'achat unitaire (TTC)</b>	<b>Nombre de jours de traitement couverts</b>	<b>Coût pour 1 jour de traitement (€ TTC)</b>	<b>Economie par patient pour 1 jour de traitement (€ TTC)</b>	<b>Différence de coût par rapport au princeps (%)</b>
0,10	Genotonorm 0,6mg	1	133,03	42	3,17		
	Omnitrope 5mg	1	133,39	50	2,67	0,50	16
0,15	Genotonorm 0,6mg	1	133,03	28	4,75		
	Omnitrope 5mg	1	133,39	33	4,00	0,75	16
0,20	Genotonorm 5,3mg	1	167,15	26	6,31		
	Omnitrope 5mg	1	133,39	25	5,34	0,97	15
0,30	Genotonorm 5,3mg	2	167,15	35	9,46		
	Omnitrope 10mg	1	262,14	33	7,86	1,60	17
0,50	Genotonorm 12mg	1	370,67	24	15,44		
	Omnitrope 15mg	1	389,9	30	13,00	2,45	16

## Annexe 2 : Analyse des coûts de traitements par les biosimilaires de l'hormone sexuelle Gonaf®

### INDICATION STERILITE PAR ANOVULATION ET OVAIRE POLYKYSTIQUE

Annexe 2.1 : Estimation du coût du traitement d'un patient sous Gonaf® ou sous son biosimilaire, le Bemfola® dans l'indication stérilité par anovulation et ovaire polykystique et économies potentielles au 1<sup>er</sup> janvier 2018 sur le marché officinal.

Protocole	Dosage par injection	Spécialité	Nombre de flacons pour la durée du traitement	Prix unitaire (€ TTC)	Coût pour la durée du traitement (€ TTC)	Montant économisé par patient pour la durée du traitement (€ TTC)	Différence de coût par rapport au princeps (%)
Phase initiale: 75-150 UI/inj 1 injection/j 14 jours max	75 UI	Gonal F® 75UI	14	30,70	429,80		
		Bemfola® 75UI	14	24,60	344,40	85,40	20
	150 UI	Gonal F® 75UI	28	30,70	859,60		
		Bemfola® 150UI	14	49,77	696,78	162,82	19
Phase d'entretien : 75-225 UI/inj 1 injection/j 14 jours	75 UI	Gonal F® 75UI	14	30,70	429,80		
		Bemfola® 75UI	14	24,60	344,40	85,40	20
	225 UI	Gonal F® 75UI	42	30,70	1289,40		
		Bemfola® 225UI	14	69,77	976,78	312,62	24

Annexe 2.2 : Economies permises sur la totalité du traitement par Gonaf® ou son biosimilaire, le Bemfola® dans l'indication stérilité par anovulation et ovaire polykystique au 1<sup>er</sup> janvier 2018 sur le marché officinal.

Protocole	Coût total du traitement pour 4 semaines (€ TTC)		Différentiel de coût pour un traitement complet de 4 semaines (€ TTC)
	Gonal F®	Bemfola®	
Phase initiale à 75UI + phase d'entretien à 75UI	859,60	688,80	170,80
Phase initiale à 150UI + phase d'entretien à 225UI	2149,00	1673,56	475,44

INDICATION STIMULATION OVARIENNE POUR CROISSANCE FOLLICULAIRE MULTIPLE AVANT UNE FECONDATION IN VITRO OU D'AUTRES TECHNIQUES D'ASSISTANCE MEDICALE A LA PROCREATION

**Annexe 2.3 : Estimation du coût du traitement d'un patient sous Gonal-F® ou sous son biosimilaire, le Bemfola® dans l'indication stimulation ovarienne pour croissance folliculaire multiple avant une fécondation in vitro ou d'autres techniques d'Assistance Médicale à la Procréation et économies potentielles au 1<sup>er</sup> janvier 2018 sur le marché officinal.**

Protocole	Dosage par injection	Spécialité	Nombre de flacons pour la durée du traitement	Prix unitaire (€ TTC)	Coût pour la durée du traitement (€ TTC)	Montant économisé par patient pour la durée du traitement (€ TTC)	Différence de coût par rapport au princeps (%)
150-225 UI/inj 1 injection/j pendant 10j	150 UI	Gonal F® 75UI	20	30,70	614,00		
		Bemfola® 150UI	10	49,77	497,70	116,30	19
	225 UI	Gonal F® 75UI	30	30,70	921,00		
		Bemfola® 225UI	10	69,77	697,70	223,30	24

INDICATION INSUFFISANCE DE LA SPERMATOGENESE

**Annexe 2.4 : Estimation du coût du traitement d'un patient sous Gonal-F® ou sous son biosimilaire, le Bemfola® dans l'indication insuffisance de la spermatogénèse et économies potentielles au 1<sup>er</sup> janvier 2018 sur le marché officinal.**

Protocole	Spécialité	Nombre de flacons pour la durée du traitement	Prix unitaire (€ TTC)	Coût pour la durée du traitement (€ TTC)	Montant économisé par patient pour 14 jours de traitement (€ TTC)	Différence de coût par rapport au princeps (%)
150 UI/inj 3fois/sem pendant 4mois min	Gonal F® 75UI	96	30,70	2947,20		
	Bemfola® 150UI	48	49,77	2388,96	558,24	19
150 UI/inj 3fois/sem pendant 18mois	Gonal F® 75UI	432	30,70	13262,40		
	Bemfola® 150UI	216	49,77	10750,32	2512,08	19

INDICATION ANOVULATION EN RAISON D'UN DEFICIT SEVERE EN LH ET EN FSH

**Annexe 2.5 : Estimation du coût du traitement d'un patient sous Gonal-F® ou sous son biosimilaire, le Bemfola® dans l'indication anovulation en raison d'un déficit sévère en LH et en FSH et économies potentielles au 1<sup>er</sup> janvier 2018 sur le marché officinal.**

Protocole	Dosage par injection	Spécialité	Nombre de flacons pour la durée du traitement	Prix unitaire (€ TTC)	Coût pour la durée du traitement (€ TTC)	Montant économisé par patient pour 14 jours de traitement (€ TTC)	Différence de coût par rapport au princeps (%)
Phase initiale : 75-150 UI/inj 1injection/jour pendant 14j	75 UI	Gonal F 75UI	14	30,70	429,8		
		Bemfola 75UI	14	24,60	344,4	85,40	20
	150 UI	Gonal F 75UI	28	30,70	859,6		
		Bemfola 150UI	14	49,77	696,78	162,82	19
Phase d'entretien : 75-150 UI/inj 1inj/j pendant 21j maximum	75 UI	Gonal F 75UI	21	30,70	644,7		
		Bemfola 75UI	21	24,60	516,6	128,10	20
	150 UI	Gonal F 75UI	42	30,70	1289,4		
		Bemfola 150UI	21	49,77	1045,17	244,23	19

**Annexe 2.6 : Estimation du coût du traitement d'un patient sous Gonal-F® ou sous son biosimilaire, le Bemfola® dans l'indication anovulation en raison d'un déficit sévère en LH et en FSH et économies potentielles au 1<sup>er</sup> janvier 2018 sur le marché officinal.**

Protocole	Coût total (€ TTC) du traitement (4semaines)		Différentiel de coût pour un traitement complet de 4 sem (€ TTC)
	Gonal F®	Bemfola®	
Phase initiale à 75UI + phase d'entretien à 75UI	1074,50	861,00	213,50
Phase initiale à 150UI + phase d'entretien à 150UI	2149,00	1741,95	407,05

### Annexe 3 : Analyse des coûts de traitements par les biosimilaires de l'érythropoïétine Eprex®

#### INDICATION TRAITEMENT DE L'ANEMIE CHEZ UN PATIENT ADULTE DIALYSE

Annexe 3.1 : Estimation du coût du traitement d'un patient sous Eprex® ou sous ses biosimilaires, Binocrit® ou Retacrit® dans le traitement de l'anémie chez les patients en hémodialyse et économies potentielles au 1<sup>er</sup> janvier 2018 sur le marché officinal.

Schéma thérapeutique recommandé	Spécialité		Nombre de boîtes pour la durée de traitement (pour un homme de 70kg)	Prix d'achat unitaire (€ TTC)	Coût pour la durée du traitement (€ TTC)	Montant économisé par patient pour un traitement complet (€ TTC)	Différence de coût par rapport au princeps (%)
Phase de correction : 50 UI/kg/inj 3x/sem max	EPREX®	4000 UI	3	171,69	515,07		
	BINOCRIT®	4000 UI	3	148,77	446,31	68,76	13
	RETACRIT®	4000 UI	3	148,77	446,31		
Phase d'entretien : 75 UI/kg/inj 3x/sem max	EPREX®	5000 UI	5	213,18	1065,90		
	BINOCRIT®	5000 UI	5	184,98	924,90	141,00	13
	RETACRIT®	5000 UI	5	184,98	924,90		
à 300 UI/kg/inj 3x/sem max	EPREX®	2000 UI	5	143,55	717,75		
	BINOCRIT®	20000 UI	5	123,87	619,35	98,40	14
	RETACRIT®	20000 UI	5	123,87	619,35		

INDICATION TRAITEMENT DE L'ANEMIE CHEZ DES PATIENTS EN DIALYSE PERITONEALE

**Annexe 3.2 : Estimation du coût du traitement d'un patient sous Eprex® ou sous ses biosimilaires, Binocrit® ou Retacrit® dans le traitement de l'anémie chez les patients en dialyse péritonéale et économies potentielles au 1<sup>er</sup> janvier 2018 sur le marché officinal.**

Schéma thérapeutique recommandé	Spécialité	Nombre de boîte pour une semaine de traitement (pour un homme de 70kg)	Prix d'achat unitaire (€ TTC)	Coût pour un mois de traitement (€ TTC)	Montant économisé par patient pour un mois de traitement (€ TTC)	Différence de coût par rapport au princeps (%)
<b>Phase de correction : 50 UI/kg/inj 2x/sem</b>	EPREX®	4000 UI	0,33	171,69	228,92	
	BINOCRIT®	4000 UI	0,33	148,77	198,36	
	RETACRIT®	4000 UI	0,33	148,77	198,36	30,56 13
<b>Phase d'entretien: 25 UI/kg/inj 2x/sem</b>	EPREX®	2000 UI	0,33	87,24	116,32	
	BINOCRIT®	2000 UI	0,33	75,45	100,60	
	RETACRIT®	2000 UI	0,33	75,45	100,60	15,72 14
<b>à 50 UI/kg/inj 2x/sem</b>	EPREX®	4000 UI	0,33	171,69	228,92	
	BINOCRIT®	4000 UI	0,33	148,77	198,36	
	RETACRIT®	4000 UI	0,33	148,77	198,36	30,56 13

## INDICATION TRAITEMENT DE L'ANEMIE INDUITE PAR CHIMIOETHERAPIE

**Annexe 3.3 : Estimation du coût du traitement d'un patient sous Eprex® ou sous ses biosimilaires, Binocrit® ou Retacrit® dans le traitement de l'anémie induite par chimiothérapie et économies potentielles au 1<sup>er</sup> janvier 2018 sur le marché officinal.**

Schéma thérapeutique recommandé	Spécialité		Nombre de boîtes pour un mois de traitement (pour un homme de 70kg)	Prix d'achat unitaire (€ TTC)	Coût pour un mois de traitement (€ TTC)	Montant économisé par patient pour un mois de traitement (€ TTC)	Différence de coût par rapport au princeps (%)
<b>Phase de correction:</b> <b>150 UI/kg/inj</b> <b>3x/sem</b> <b>pendant 4 sem</b>	EPREX®	10000 UI	2	419,71	839,42		
	BINOCRIT®	10000 UI	2	361,98	723,96	115,46	14
	RETACRIT®	10000 UI	2	361,98	723,96		
<b>Phase d'entretien :</b> <b>150 UI/kg/inj</b> <b>3x/sem</b> <b>pendant 4 sem</b>	EPREX®	10000 UI	2	419,71	839,42		
	BINOCRIT®	10000 UI	2	361,98	723,96	115,46	14
	RETACRIT®	10000 UI	2	361,98	723,96		
<b>ou</b> <b>300 UI/kg/inj</b> <b>3x/sem</b> <b>pendant 4 sem</b>	EPREX®	20000 UI	12	143,55	1722,60		
	BINOCRIT®	20000 UI	12	123,87	1486,44	236,16	14
	RETACRIT®	20000 UI	12	123,87	1486,44		

## TRAITEMENT DES PATIENTS ADULTES DEVANT SUBIR UNE INTERVENTION CHIRURGICALE ET PARTICIPANT A UN PROGRAMME DE TRANSFUSIONS AUTOLOGUES DIFFEREES

**Annexe 3.4 : Estimation du coût du traitement d'un patient sous Eprex® ou sous ses biosimilaires, Binocrit® ou Retacrit® dans le traitement des patients adultes devant subir une intervention chirurgicale et participant à un programme de transfusions autologues différées et économies potentielles au 1<sup>er</sup> janvier 2018 sur le marché officinal.**

Schéma thérapeutique recommandé	Spécialité		Nombre de boîtes pour un mois de traitement (pour un homme de 70kg)	Prix d'achat unitaire (€ TTC)	Coût pour un mois de traitement (€ TTC)	Montant économisé par patient pour un mois de traitement (€ TTC)	Différence de coût par rapport au princeps (%)
<b>300 UI/kg/inj</b> <b>2x/sem</b> <b>pendant 3 sem</b>	EPREX®	20000 UI	6	143,55	861,30		
	BINOCRIT®	20000 UI	6	123,87	743,22	118,08	14
	RETACRIT®	20000 UI	6	123,87	743,22		

TRAITEMENT DES PATIENTS ADULTES DEVANT BENEFCIER D'UNE INTERVENTION  
CHIRURGICALE ORTHOPEDIQUE MAJEURE PROGRAMMEE

**Annexe 3.5 : Estimation du coût du traitement d'un patient sous Eprex® ou sous ses biosimilaires, Binocrit® ou Retacrit® dans le traitement des patients adultes devant bénéficier d'une intervention chirurgicale orthopédique majeure programmée et économies potentielles au 1<sup>er</sup> janvier 2018 sur le marché officinal.**

Schéma thérapeutique recommandé	Spécialité		Nombre de boîtes pour un mois de traitement (pour un homme de 70kg)	Prix d'achat unitaire (€ TTC)	Coût pour un mois de traitement (€ TTC)	Montant économisé par patient pour un mois de traitement (€ TTC)	Différence de coût par rapport au princeps (%)
<b>300 UI/kg/inj 1x/sem pendant 3 semaines</b>	EPREX®	20000 UI	3	143,55	430,65		
	BINOCRIT®	20000 UI	3	123,87	371,61		
	RETACRIT®	20000 UI	3	123,87	371,61	59,04	14

## Annexe 4 : Analyse des coûts de traitements par les biosimilaires de l'érythropoïétine Neupogen®

### INDICATION NEUTROPENIE ASSOCIEE A UNE CHIMIOOTHERAPIE CYTOTOXIQUE

**Annexe 4.1 : Estimation du coût du traitement d'un patient sous Neupogen® (30MU) ou sous ses biosimilaires (30MU), l'Accofil®, le Nivestim®, le Ratiograstim®, le Tevagrastim® et le Zarzio® dans l'indication neutropénie associée à une chimiothérapie et économies potentielles au 1<sup>er</sup> janvier 2018 sur le marché officinal.**

Schéma thérapeutique recommandé	Spécialité (30 MU)	Nombre de boîtes pour la durée de traitement (pour un homme de 70kg)	Prix d'achat unitaire (€ TTC)	Coût pour la durée de la cure (€ TTC)	Montant économisé par patient pour une cure (€ TTC)	Différence de coût par rapport au princeps (%)
<b>0,5 MU/kg/j pendant 14 jours</b>	Neupogen®	14	84,49	1182,86		
	Accofil®	14	72,18	1010,52	172,34	15
	Nivestim®	14	74,87	1048,18	134,68	11
	Ratiograstim®	14	74,87	1048,18	134,68	11
	Tevagrastim®	14	74,87	1048,18	134,68	11
	Zarzio®	14	74,87	1048,18	134,68	11

INDICATION MOBILISATION DES CELLULES SOUCHES PROGENITRICES (CSP) DANS  
LE SANG PERIPHERIQUE

**Annexe 4.2 : Estimation du coût du traitement d'un patient sous Neupogen® ou sous ses biosimilaires, l'Accofil®, le Nivestim®, le Ratiograstim®, le Tevagrastim® et le Zarzio® dans l'indication mobilisation des cellules souches progénitrices dans le sang périphérique et économies potentielles au 1<sup>er</sup> janvier 2018 sur le marché officinal.**

Schéma thérapeutique recommandé	Spécialité		Nombre de boîtes pour la durée de traitement (pour un homme de 70kg)	Prix d'achat unitaire (€ TTC)	Coût pour la durée de la cure (€ TTC)	Montant économisé par patient pour une cure (€ TTC)	Différence de coût par rapport au princeps (%)
<b>1 MU/kg/j pendant 5 jours</b>	Neupogen®	30 MU	5	84,49	1090,25		
		48 MU	5	133,56			
	Accofil®	30 MU	5	72,18	939,35	150,90	14
		48 MU	5	115,69			
	Nivestim®	30 MU	5	74,87	965,10	125,15	11
		48 MU	5	118,15			
	Ratiograstim®	30 MU	5	74,87	965,10	125,15	11
		48 MU	5	118,15			
	Tevagrastim®	30 MU	5	74,87	965,10	125,15	11
		48 MU	5	118,15			
	Zarzio®	30 MU	1	359,18	949,93	140,32s	13
		48 MU	5	118,15			

## INDICATION NEUTROPENIE CHEZ DES PATIENTS VIH

**Annexe 4.3 : Estimation du coût du traitement d'un patient sous Neupogen® ou sous ses biosimilaires, Accofil®, Nivestim®, Ratiograstim®, Tevagrastim® et Zarzio® dans l'indication correction d'un neutropénie chez un patient VIH et économies potentielles au 1<sup>er</sup> janvier 2018 sur le marché officinal.**

Dosage recommandé	Spécialité (30 MU)	Nombre de boîtes pour la durée de traitement (pour un homme de 70kg)	Prix d'achat unitaire (€ TTC)	Coût pour la durée de la cure (€ TTC)	Montant économisé par patient pour une cure (€ TTC)	Différence de coût par rapport au princeps (%)
<b>0,1MU/kg/j pendant 2 jours</b>	Neupogen®	2	84,49	168,98		
	Accofil®	2	72,18	144,36	24,62	15
	Nivestim®	2	74,87	149,74	19,24	11
	Ratiograstim®	2	74,87	149,74	19,24	11
	Tevagrastim®	2	74,87	149,74	19,24	11
	Zarzio®	2	74,87	149,74	19,24	11

## Annexe 5 : Analyse des coûts de traitements par les biosimilaires de l'Enbrel®

### INDICATION RHUMATISME PSORIASIQUE, SPONDYLARTHRITE ANKYLOSANTE ET SPONDYLOARTHRITE AXIALE NON RADIOGRAPHIQUE

**Annexe 5.1 : Estimation du coût du traitement d'un patient sous Enbrel® ou sous son biosimilaire, le Benepali® ou l'Erelzi® dans l'indication rhumatisme psoriasique, spondylarthrite ankylosante et spondyloarthrite axiale non radiographique et économies potentielles au 2 janvier 2018 sur le marché officinal.**

Schéma thérapeutique	Spécialité	Nombre de boîtes pour la durée de traitement (pour un homme de 70kg)	Prix d'achat unitaire (€ TTC)	Coût pour la durée de la cure (€ TTC)	Montant économisé par patient pour une cure (€ TTC)	Différence de coût par rapport au princeps (%)
<b>25mg 2x/sem sur 12sem</b>	Enbrel®	24	379,00	2274,00		
	Benepali®	24	347,01	2082,06	191,94	8
	Erelzi®	24	347,01	2082,06	191,94	8
<b>50mg 1x/sem sur 12sem</b>	Enbrel®	12	737,31	2211,93		
	Benepali®	12	586,93	1760,79	451,14	20
	Erelzi®	12	586,93	1760,79	451,14	20

## INDICATION PSORIASIS EN PLAQUES

Annexe 5.2 : Estimation du coût du traitement d'un patient sous Enbrel® ou sous son biosimilaire, le Benepali® ou l'Erelzi® dans l'indication psoriasis en plaques avec un schéma posologique sur 12 semaines et économies potentielles au 2 janvier 2018 sur le marché officinal.

Schéma thérapeutique	Spécialité	Nombre de flacons pour 12 semaines de traitement	Prix d'achat unitaire de 4 seringues ou stylos (€ TTC)	Coût pour 12 semaines de traitement (€ TTC)	Montant économisé par patient pour 12 semaines de traitement (€ TTC)	Différence de coût par rapport au princeps (%)
25mg 2x/sem pendant 12 semaines	Enbrel®	24	379,00	2274,00		
	Benepali® Erelzi®	24	347,01	2082,06	191,94	8
50mg 1x/sem pendant 12 semaines	Enbrel®	12	737,31	2211,93		
	Benepali® Erelzi®	12	586,93	1760,79	451,14	20
50mg 2x/sem pendant 12 semaines	Enbrel®	24	737,31	4423,86		
	Benepali® Erelzi®	24	586,93	3521,58	902,28	20

Annexe 5.3 : Estimation du coût du traitement d'un patient sous Enbrel® ou sous son biosimilaire, le Benepali® ou Erelzi® dans l'indication psoriasis en plaques avec un schéma posologique sur 24 semaines et économies potentielles au 2 janvier 2018 sur le marché officinal.

Schéma thérapeutique	Spécialité	Nombre de flacons pour 12 semaines de traitement	Prix d'achat unitaire de 4 seringues ou stylos (€ TTC)	Coût pour 12 semaines de traitement (€ TTC)	Montant économisé par patient pour 12 semaines de traitement (€ TTC)	Différence de coût par rapport au princeps (%)
25mg 2x/sem pendant 24 semaines	Enbrel®	48	379,00	4548,00		
	Benepali® Erelzi®	48	347,01	4164,12	383,88	8
50mg 1x/sem pendant 24 semaines	Enbrel®	24	737,31	4423,86		
	Benepali® Erelzi®	24	586,93	3521,58	902,28	20

## Annexe 6 : Analyse des coûts de traitements par le biosimilaire du Lantus®

TRAITEMENT DU DIABETE SUCRE DE L'ADULTE, DE L'ADOLESCENT ET DE L'ENFANT A PARTIR DE 2 ANS.

**Annexe 6.1 : Estimation du coût du traitement d'un patient de 70kg sous Lantus® ou sous son biosimilaire, l'Abasaglar® et économies potentielles au 1<sup>er</sup> janvier 2018 sur le marché officinal.**

Schéma thérapeutique	Spécialité	Nombre de stylos pour 1 mois de traitement (pour un patient de 70kg)	Prix d'achat de 5 stylos (€ TTC)	Coût pour 1 mois de traitement (€ TTC)	Montant économisé par patient pour 1 mois de traitement (€ TTC)	Différence de coût par rapport au princeps (%)
0,3 UI/kg/j	Lantus®	2,1	53,34	22,40		
	Abasaglar®	2,1	44,54	18,71	3,70	17
0,6 UI/kg/j	Lantus®	4,2	53,34	44,81		
	Abasaglar®	4,2	44,54	37,41	7,39	17

## Annexe 7 : Dates d'expiration des brevets européens des principaux biomédicaments

O : oncologie ; H : hématologie ; P : pneumologie ; R : rhumatologie ; G : gastroentérologie ; N : neurologie ; D : dermatologie ; Op : Ophtalmologie

Biomédicament de référence	DCI	Classe thérapeutique	Domaine thérapeutique	Date d'expiration du brevet (Europe)
Simponi®	Golimumab	Anticorps monoclonal	R	2024
Avastin®	Bevacizumab	Anticorps monoclonal	O/H	2022
Lucentis®	Ranibizumab	Anticorps monoclonal	Op	2022
Yervoy®	ipilimumab	Anticorps monoclonal	O/H	2021
Campath/Lemtrada®	Alemtuzumab	Anticorps monoclonal	O/H/ N	2021
Humira®	Adalimumab	Anticorps monoclonal	R/ D/ G	2018
Vectibix®	Panitumumab	Anticorps monoclonal	O/H	2018
RoActemra®	Tocilizumab	Anticorps monoclonal	R	2017
Xolair®	Tocilizumab	Anticorps monoclonal	P	2017
Herceptin®	trastuzumab	Anticorps monoclonal	O/H	expirée
Neulasta®	Pegfilgrastim	Facteur croissance de	O/H	2017
Mabthera®	Rituximab	Anticorps monoclonal	O/H/ R	2013

## Annexe 8 : Médicaments biosimilaires ayant reçu un avis favorable du CHMP.

(22/05/2018)

Nom biosimilaire	DCI	Titulaire de l'AMM	Date de l'avis du CHMP
Herzuma	trastuzumab	Celltrion Healthcare Hungary Kft.	09/02/2018
Mvasi	bevacizumab	Amgen Europe B.V.	15/01/2018
Ontruzant	trastuzumab	Samsung Bioepis UK Limited	15/11/2017
Cyltezo	adalimumab	Boehringer Ingelheim International GmbH	10/11/2017
Imraldi	adalimumab	Samsung Bioepis UK Limited	24/08/2017
Insulin lispro Sanofi	insulin lispro	sanofi-aventis groupe	19/07/2017
Ritemvia	rituximab	Celltrion Healthcare Hungary Kft.	13/07/2017
Blitzima	rituximab	Celltrion Healthcare Hungary Kft.	13/07/2017
Rituzena	rituximab	Celltrion Healthcare Hungary Kft.	13/07/2017
Erelzi	etanercept	Sandoz GmbH	23/06/2017
Riximyo	rituximab	Sandoz GmbH	15/06/2017
Rixathon	rituximab	Sandoz GmbH	15/06/2017
Solymbic	adalimumab	Amgen Europe B.V.	22/03/2017
Amgevita	adalimumab	Amgen Europe B.V.	22/03/2017
Truxima	rituximab	Celltrion Healthcare Hungary Kft.	17/02/2017
Movymia	teriparatide	STADA Arzneimittel AG	11/01/2017
Terrosa	teriparatide	Gedeon Richter Plc.	04/01/2017
Lusduna	insulin glargine	Merck Sharp & Dohme Limited	04/01/2017
Thorinane	enoxaparin sodium	Pharmathen S.A.	15/09/2016
Inhixa	enoxaparin sodium	Techdow Europe AB	15/09/2016
Flixabi	infliximab	Samsung Bioepis UK Limited	26/05/2016
Benepali	etanercept	Samsung Bioepis UK Limited	14/01/2016
Solumarv	insulin human	Marvel Lifesciences Ltd	-
Accofil	filgrastim	Accord Healthcare Ltd	18/09/2014
Abasaglar	insulin glargine	Eli Lilly Nederland B.V.	09/09/2014
Bemfola	folllitropin $\alpha$	Gedeon Richter Plc.	27/03/2014
Grastofil	filgrastim	Apotex Europe BV	18/10/2013
Ovaleap	folllitropin $\alpha$	Teva Pharma B.V.	27/09/2013
Inflectra	infliximab	Hospira UK Limited	10/09/2013
Remsima	infliximab	Celltrion Healthcare Hungary Kft.	10/09/2013

Nivestim	filgrastim	Hospira UK Ltd	08/06/2010
Filgrastim Hexal	filgrastim	Hexal AG	06/02/2009
Zarzio	filgrastim	Sandoz GmbH	06/02/2009
Filgrastim ratiopharm	filgrastim	Ratiopharm GmbH	15/09/2008
Biograstim	filgrastim	AbZ-Pharma GmbH	15/09/2008
Ratiograstim	filgrastim	Ratiopharm GmbH	15/09/2008
Tevagrastim	filgrastim	Teva GmbH	15/09/2008
Silapo	epoetin zeta	Stada Arzneimittel AG	18/12/2007
Retacrit	epoetin zeta	Hospira UK Limited	18/12/2007
Epoetin $\alpha$ Hexal	epoetin $\alpha$	Hexal AG	28/08/2007
Abseamed	epoetin $\alpha$	Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG	28/08/2007
Binocrit	epoetin $\alpha$	Sandoz GmbH	28/08/2007
Alpheon	interferon $\alpha$ -2a	BioPartners GmbH	-
Valtropin	somatropin	BioPartners GmbH	24/04/2006
Omnitrope	somatropin	Sandoz GmbH	12/04/2006

# Annexe 9 : Plaquette d'information sur les biosimilaires à destination des patients.

## LA SUBSTITUTION EST-ELLE POSSIBLE ?

Pour l'instant, le décret d'application qui précisera les conditions de la substitution n'a pas été publié. La substitution, qui est un acte pharmaceutique, restera encadrée.

**CHOIX DU TRAITEMENT**  
Le choix se portera sur la spécialité présentant le meilleur profil qualité-sécurité-efficacité-coût. Lors du renouvellement de la prescription, dans l'intérêt du patient, le même médicament biologique que celui initialement dispensé au patient est délivré.

**Dans tous les cas, le lien ville-hôpital est primordial.**

**DISPENSATION DU TRAITEMENT**  
Le pharmacien délivre la spécialité identique à la prescription. Si le prescripteur ne l'a pas exclue, il a la possibilité de substituer par un médicament biosimilaire en initiation de traitement ou en cas de rupture nationale pour assurer la continuité du traitement. Il note sur l'ordonnance et enregistre dans le dossier pharmaceutique (DP) le médicament biosimilaire qui a été dispensé et en informe le prescripteur.

## INTERCHANGEABILITÉ

Un médicament biologique interchangeable (spécialité de référence ou médicament biosimilaire) est un médicament biologique pour lequel l'efficacité et la sécurité attendues sont les mêmes que pour un autre médicament biologique.

L'interchangeabilité est une décision médicale. Le patient doit être informé et doit donner son accord. Une surveillance clinique appropriée est mise en place. Une traçabilité des produits dispensés est assurée.

Pour plus d'information, il est possible de consulter l'état des lieux sur les médicaments biosimilaires de l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé (ANSM) sur son site internet.

ANSM mai 2016

## LISTE DES MÉDICAMENTS BIOSIMILAIRES COMMERCIALISÉS EN JANVIER 2017

Médicament Biosimilaire	Substance active	Médicament de référence
<b>HORMONE DE CROISSANCE</b>		
Omnitrope®	Somatropine	Génotonorm®
<b>HORMONE SEXUELLE</b>		
Bemfola®	Follitropine alfa	Gonal-f®
Ovaleap®	Follitropine alfa	Gonal-f®
<b>ERYTHROPOÏÉTINE</b>		
Binocrit®	Époétine alfa	Eprex®
Retacrit®	Époétine zéta	Eprex®
<b>FACTEUR DE CROISSANCE LEUCOCYTAIRE</b>		
Accofil®	Filgrastim	Neupogen®
Nivestim®	Filgrastim	Neupogen®
Ratograstim®	Filgrastim	Neupogen®
Tevagrastim®	Filgrastim	Neupogen®
Zarzio®	Filgrastim	Neupogen®
<b>ANTI-TNF ALPHA</b>		
Infectra®	Infliximab	Remicade® <input type="checkbox"/>
Remsima®	Infliximab	Remicade® <input type="checkbox"/>
Flixabi®	Infliximab	Remicade® <input type="checkbox"/>
Benepaji®	Etanercept	Enbrel®
<b>INSULINE</b>		
Absaglar®	Insuline glargine	Lantus®

Attention : La liste des médicaments biosimilaires commercialisés en France est en constante évolution.

Médicament Biosimilaire	Substance active	Médicament de référence
Truxima®	Rituximab	Mabthera® <input type="checkbox"/>
Inhixa®/Thorinane®	Enoxaparine	Lovenox®
Lusduna®	Insuline glargine	Lantus®
Lifmor®	Etanercept	Enbrel®

La dernière version à jour est disponible sur les sites internet OMEDIT : [www.omedit-aquitaine.fr](http://www.omedit-aquitaine.fr) - [www.omedit-limousin.fr](http://www.omedit-limousin.fr) - [omedit.esante-normandie.fr](http://omedit.esante-normandie.fr)

Médicament réservé à l'usage hospitalier





Mise à jour : Janvier 2017

Un biomédicament est issu de sources biologiques modifiées. Il est obtenu par génie génétique grâce à des organismes vivants «reprogrammés» à des fins thérapeutiques : anticorps monoclonaux, protéines recombinantes et vaccins recombinants. L'expiration des brevets des médicaments de référence ouvre la possibilité de produire et commercialiser des médicaments similaires à ces derniers.

Un médicament biosimilaire est un biomédicament de même composition qualitative et quantitative en substance active et de même forme pharmaceutique qu'un médicament biologique de référence déjà autorisé en Europe.



### COMMENT OBTIENNENT-ILS L'AMM ?

Selon une procédure européenne centralisée par l'agence européenne du médicament comme pour tous les produits biologiques.

Le demandeur d'AMM doit démontrer qu'il n'existe aucune différence significative avec le médicament de référence.

Toutes les données relatives à la qualité (propriétés physico-chimiques et biologiques), la sécurité (propriétés pharmaco-dynamique et toxicologiques) et l'efficacité (propriété clinique) sont exigées.



### AVEC LES MÉDICAMENTS BIOSIMILAIRES, Y A-T-IL PLUS DE RISQUE D'IMMUNOGÉNÉCITÉ ?

Non, il n'y a pas plus de risque d'immunogénicité qu'avec un médicament biologique de référence.

Les médicaments biosimilaires et le médicament biologique de référence ont le même profil d'efficacité et de sécurité.

Les études scientifiques ne montrent pas de fréquence plus élevée des réactions immunitaires que les médicaments biologiques de référence.

Le système de pharmacovigilance établi en Europe est très réglementé et impose aux titulaires d'AMM une surveillance constante, un signalement des effets indésirables induits par leur médicament et un plan de gestion des risques pour tous les biosimilaires, comme pour les médicaments biologiques de référence.



	Principe actif issu de la synthèse chimique	Principe actif issu de la biotechnologie
Molécule	Taille et structure simples. Poids moléculaire faible	Structure complexe, taille importante. Poids moléculaire élevé
Production	Synthèse chimique	Synthèse par biotechnologie ADN recombinant
Concept	De Bioéquivalence = Générique	De similarité biologique et clinique = Médicament Biosimilaire
Circuit réglementaire	Dossier simplifié, guidelines simplifiées	Dossier complet d'enregistrement des biosimilaires
Dossier	Études de biodisponibilité = Bioéquivalence	Études cliniques de non infériorité vs la référence
Temps de développement	Court	Plusieurs années



Les doses et le schéma d'administration d'un médicament biosimilaire sont les mêmes, les indications et la mise sur le marché s'accompagnent d'un dispositif de surveillance, d'un suivi de la réponse immunologique semblable au produit de référence.



### QUEL AVANTAGE POUR LES MÉDICAMENTS BIOSIMILAIRES DANS LA THÉRAPEUTIQUE ?

Les médicaments biologiques sont parmi les plus coûteux. Un développement important des médicaments biosimilaires est attendu ces prochaines années : d'ici 2020 la plupart des médicaments biologiques les plus prescrits perdront leur brevet.

Bien qu'ils soient difficiles à produire et nécessitent l'accès à une haute technologie, leur coût est inférieur au médicament de référence.

Grâce à leur développement sur le marché, ils stimulent la recherche, évitent une pénurie éventuelle de médicaments grâce à une multiplicité de l'offre. Ils génèrent une baisse des prix par la concurrence au bénéfice des organismes d'assurance maladie et un accès à l'innovation pour un plus grand nombre de patients, avec la même garantie d'efficacité et de sécurité.

### COMMENT PRESCRIRE UN MÉDICAMENT BIOLOGIQUE ?

- Lors de l'initiation du traitement, le prescripteur :
- > Porte sur l'ordonnance la mention « en initiation de traitement.
  - > Informe le patient de la spécificité des médicaments biologiques et, le cas échéant, de la possibilité de substitution.
  - > Met en œuvre la surveillance clinique nécessaire.



## Annexe 10 : Guides d'entretien.



# Guides d'entretien

## Table des matières

<b><u>I. GUIDE D'ENTRETIEN POUR LES MEDECINS</u></b>	<b>2</b>
<b><u>II. GUIDE D'ENTRETIEN POUR LES PHARMACIENS HOSPITALIERS</u></b>	<b>3</b>
<b><u>III. GUIDE D'ENTRETIEN POUR LES PHARMACIENS OFFICINAUX</u></b>	<b>4</b>

### **I. Guide d'entretien pour les médecins hospitaliers**

#### **Quel est votre rapport général aux médicaments biosimilaires ?**

- confiance
- qualité
- sécurité d'utilisation, immunogénicité, tolérance
- efficacité
- informations et formation :
  - o sources
  - o fréquence
  - o informations recherchées

#### **Avez-vous recours aux médicaments biosimilaires ?**

- motivations du recours ou du non recours / facteurs bloquants ou au contraire facilitant le recours
- cadre d'utilisation :
  - o intra-hospitalier / ville
  - o dans quel cas prescrivez-vous des biosimilaires
- différence de prix entre le princeps et son/ses biosimilaire/s notamment sur le marché de ville

#### **Comment se déroule la transmission de l'information sur les médicaments biosimilaires au sein de votre établissement ?**

- aux patients
- rapport avec la pharmacie à usage intérieur :
  - o formations
  - o plaquettes
- Satisfaction / perception de cette transmission d'information

## **II. Guide d'entretien pour les pharmaciens hospitaliers**

### **Quel est votre rapport général aux médicaments biosimilaires ?**

- confiance
- qualité
- sécurité d'utilisation, immunogénicité, tolérance
- efficacité
- informations et formation :
  - o sources
  - o fréquence
  - o informations recherchées

### **Recours ou non recours aux médicaments biosimilaires**

- motivations du recours ou du non recours / facteurs bloquants ou au contraire facilitant le recours
- part des biomédicaments dans la consommation globale de médicaments
  - o en volume
  - o en terme de dépense
- part des biosimilaires dans la consommation de biomédicaments
  - o en volume
  - o en terme de dépense
- cadre d'utilisation :
  - o intra-hospitalier / ville
  - o dans quel cas les biosimilaires sont-ils prescrits
- différence de prix entre le princeps et son/ses biosimilaire/s

### **Comment se déroule la transmission de l'information sur les médicaments biosimilaires au sein de votre établissement ?**

- aux patients
- auprès des médecins :
  - o formations
  - o plaquettes
- Satisfaction / perception de cette transmission d'information

### **III. Guide d'entretien pour les pharmaciens d'officine**

#### **Quel est votre rapport général aux médicaments biosimilaires ?**

- confiance
- qualité
- sécurité d'utilisation, immunogénicité, tolérance
- efficacité
- informations et formation :
  - o sources
  - o fréquence
  - o informations recherchées

#### **Recours ou non recours aux médicaments biosimilaires**

- motivations du recours ou du non recours / facteurs bloquants ou au contraire facilitant le recours
- part des biomédicaments dans la consommation globale de médicaments
  - o en volume
  - o en terme de dépense
- part des biomédicaments dans la consommation globale de médicaments
  - o en volume
  - o en terme de dépense
- cadre d'utilisation :
  - o prescription hospitalière/ spécialiste de ville
  - o dans quel cas les biosimilaires sont-ils prescrits
- différence de prix entre le princeps et son/ses biosimilaire/s sur le marché hospitalier et celui de ville

#### **Communiquez-vous sur les médicaments biosimilaires ?**

- aux patients : plaquette
- auprès des médecins de ville
- Quels outils, quels médiums pour communiquer ?
- Avez-vous le sentiment que les médecins de ville sont bien informés ?

## Annexe 11 : Lettre d'information.



### Lettre d'information

Madame, Monsieur,

Dans le cadre de ma thèse d'exercice de pharmacie à l'Université de Bordeaux, je vous sollicite pour participer à un entretien sur le recours ou le non recours au médicament biosimilaire du Lantus® (Abasaglar®).

Il s'agit d'un entretien en face à face d'une trentaine de minutes. Il sera enregistré à l'aide d'un dictaphone afin de faciliter l'échange. Les propos recueillis seront rendus anonymes et l'enregistrement audio non diffusé.

Si vous êtes d'accord pour participer à cette enquête, je vous invite à signer le formulaire de consentement ci-joint et à compléter les coordonnées appropriées pour fixer un rdv.

Consciente de votre charge de travail, je vous serai très reconnaissante du temps que vous voudrez bien m'accorder pour construire cette partie indispensable de ma thèse. Votre témoignage me sera précieux.

Je reste à votre disposition pour toute question ou complément d'information, au 06 [REDACTED] ou par courrier électronique à l'adresse [REDACTED]@[REDACTED].

Léa Dutel

Diplômée de l'Université de pharmacie de Bordeaux

Directeur de thèse :

Jérôme Wittwer  
Professeur d'économie, économie de la santé  
Université de Bordeaux  
146 rue Léo Saignat  
33076 Bordeaux Cedex

**Annexe 12 : Formulaire de consentement.**



**Formulaire de consentement**

Je soussigné(e).....

accepte de participer à un entretien sur le recours ou le non recours aux médicaments biosimilaires dans le cadre d'une thèse d'exercice de pharmacie à l'Université de Bordeaux.

J'accepte que cet entretien soit enregistré et que l'enregistrement audio ne soit pas diffusé. Les propos recueillis durant cet entretien seront rendus anonymes.

Les données issues des entretiens ne sont pas communiquées directement. Elles font l'objet d'une analyse thématique du verbatim.

Les données d'identification sont utilisées uniquement pour contacter les professionnels de santé à interviewer.

Fait à .....

Le .....

Signature du participant

Signature du responsable

Coordonnées :

.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....



## 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(e) 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(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.*

**DUTEL Léa**

**Freins et leviers à l'utilisation des médicaments biosimilaires : de la mise en place d'une politique de santé régionale à la pratique professionnelle.**

**Brakes and levers for the use of biosimilar medicines: from the implementation of a regional health policy to professional practice.**

**TH.D. Pharmacie : Bordeaux/2018 ; N°**

## **Résumé**

Dans un contexte de maîtrise des dépenses de santé avec des médicaments de plus en plus innovants, les médicaments biosimilaires incarnent un levier d'économies important. Ces médicaments, similaires à leur biomédicament de référence, possèdent des exigences de développement et de production aussi rigoureuses. Leur frais de recherche limité permet un prix plus bas que le biomédicament de référence. Les économies potentielles escomptées par l'arrivée des biosimilaires des biomédicaments perdant leur brevet entre 2016 et 2020 seraient de 2,880 milliards d'euro. Cette politique de promotion des médicaments biosimilaires ne peut être développée qu'en communiquant sur le sujet créant ainsi un environnement de transparence. Pour cela, des outils comme des plaquettes sur les biosimilaires pour les professionnels de santé et les patients ainsi que des colloques régionaux participent à une meilleure connaissance de ces médicaments. Ainsi informés, les professionnels de santé et les patients font confiance à ces médicaments. Les médecins et pharmaciens intègrent alors les biosimilaires dans leur politique d'achat en les référant dans le livret thérapeutique et la politique du médicament de l'établissement acte la promotion de leur prescription. Toutes ces actions sont contractualisées dans un contrat, le contrat de bon usage des médicaments. L'évaluation annuelle de ses indicateurs quantitatifs et qualitatifs permet un état des lieux de chaque établissement sur sa politique des biosimilaires et d'ajuster les actions à mettre en place pour atteindre les objectifs nationaux imposés. Cependant, certains biosimilaires comme l'Abasaglar® peinent à pénétrer le marché français. L'enquête menée par entretiens semi-directifs auprès de professionnels de santé hors CHU et de pharmaciens officinaux en Nouvelle-Aquitaine montre des connaissances et des attitudes hétérogènes autour des biosimilaires mettant en avant certaines motivations et freins à la prescription de l'Abasaglar®.

### **Mots-clés**

Biosimilaire, politique de santé régionale, professionnels de santé, économie, enquête de santé.

### **Key words**

Biosimilar, regional health policy, health professionals, economy, health survey.

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

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