



**HAL**  
open science

# Biosimilaires : caractéristiques, enjeux économiques et politiques

Sonia Sellak

► **To cite this version:**

Sonia Sellak. Biosimilaires : caractéristiques, enjeux économiques et politiques. Sciences pharmaceutiques. 2018. dumas-02165861

**HAL Id: dumas-02165861**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02165861>**

Submitted on 26 Jun 2019

**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.



**UNIVERSITE DE PICARDIE JULES VERNE  
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

ANNEE : 2018

N°

Thèse pour l'obtention du

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

Présentée et soutenue publiquement

le 30 Octobre 2018 à Amiens

Par Sonia SELLAK

Née le 29 Mai 1990 à Provins

**BIOSIMILAIRES : CARACTERISTIQUES, ENJEUX ECONOMIQUES ET  
POLITIQUES**

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Eric HOUSIEAUX

**JURY :**

**Président** : Monsieur le Professeur Jean-Marc CHILLON

**Directeur de thèse** : Monsieur le Professeur Eric HOUSIEAUX

**Membre du jury** : Madame Hadia SQUARE, Docteur en Pharmacie

## REMERCIEMENTS

*A Monsieur le Pr Jean-Marc CHILLON, président de jury*

Pour me faire l'honneur d'accepter la présidence de ce jury de thèse. Pour votre disponibilité, soyez assuré de mes sincères remerciements.

*A Monsieur le Pr Eric HOUSIEAUX, directeur de thèse*

Je vous remercie pour m'avoir proposé le sujet de cette thèse, pour m'avoir fait découvrir les biosimilaires ainsi que pour votre soutien et vos conseils durant la rédaction de ce travail, mais aussi pour votre bienveillance depuis mon stage de fin d'études. « *L'oiseau sur la branche prend enfin son envol...* ». Veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.

*A Madame Hadia SOUARE, pharmacien d'officine*

Pour avoir aimablement accepté de prendre part à ce jury de thèse. Je te remercie pour l'intérêt que tu as porté à ce travail. Merci pour tes encouragements tout au long de cette thèse et pour ta belle amitié ! Je te souhaite le meilleur !

Cette thèse est dédiée,

*A mes parents, Hassan et Nathalie*

Pour m'avoir soutenue aussi bien financièrement que moralement tout au long de ce cursus. A toi papa, qui m'a toujours encouragé et motivé à poursuivre de longues études, qui a tout mis en œuvre pour rendre cela possible. A toi maman, pour m'avoir transmis le goût du travail, tu as toujours cru en moi et tu as su me soutenir dans les bons comme dans les mauvais moments, merci pour ta bonne humeur. Merci à vous de m'avoir permis d'accéder à ce beau métier, puisse ce travail être le témoignage de la reconnaissance et de l'amour que je vous porte.

*A Sissa,*

Depuis le début tu as partagé mes doutes, mes angoisses, mes joies et mes bonheurs. Ta présence et ton soutien, ta douceur réconfortante et ta patience m'ont permis de prendre confiance en moi et m'ont donné le courage de réaliser ce travail et de finir ces études dans les meilleures conditions. Je ne te remercierai jamais assez.

*A mon frère, Moussa*

Avec tout l'amour d'une sœur, je te souhaite de réussir brillamment ta dernière année d'école d'ingénieur. Merci pour ton soutien.

*A mon papi, Christian*

Pour avoir toujours cru en moi. Merci de m'avoir permis de vivre de belles expériences professionnelles en m'hébergeant chez toi, j'ai pu te partager de drôles d'anecdotes de comptoirs qui nous ont valu de beaux fous rires ! Je suis sûre que *mamie Marie-Hélène*, aurait été heureuse de partager ce moment avec nous. Où qu'elle soit, j'espère qu'elle est fière de moi...

*A ma grand-mère, Inna*

Merci pour ton amour qui m'a bercé pendant toutes ces années et qui continue encore aujourd'hui. Tu n'as pas eu la chance d'aller à l'école, mais ta vivacité d'esprit et ton intelligence t'ont toujours poussé à motiver tes enfants et petits-enfants à étudier et à s'accomplir professionnellement. Merci pour ton acharnement, sans ça je ne serais pas là où je suis aujourd'hui...

*A mes amis de fac et d'ailleurs*

Pour vos encouragements, pour ces petites attentions, vos sourires, ces petits mots aussi humbles soient-ils et ces bons moments partagés qui me rendent tous les jours la vie plus belle. Merci d'avoir répondu présent, pour certains d'entre vous, à cette soutenance.

# TABLE DES MATIERES

Liste des figures.....	7
Liste des tableaux.....	8
Liste des abréviations.....	9
<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>12</b>
<b>Partie 1 : Généralités.....</b>	<b>14</b>
1.1 Définitions.....	14
1.1.1 Médicament.....	14
1.1.2 Médicament générique .....	14
1.1.3 Médicament biologique de référence.....	14
1.1.4 Médicament biologique similaire.....	15
1.1.5 Biotechnologies.....	15
1.2 Les grandes classes de médicaments protéiques.....	15
1.2.1 Les hormones peptidiques.....	15
1.2.2 Les interférons.....	16
1.2.3 Les interleukines.....	16
1.2.4 Le facteur de croissance humain: G-CSF .....	17
1.2.5 L'EPO.....	17
1.2.6 L'activateur tissulaire du plasminogène.....	17
1.2.7 Les facteurs de coagulation.....	18
1.2.8 Les récepteurs solubles .....	18
1.2.9 Les anticorps monoclonaux.....	18
1.2.10 Les vaccins.....	20
1.3 De la naissance des biotechnologies à aujourd'hui.....	20
1.4 Médicaments issus des biotechnologies.....	23
1.4.1 Complexité des médicaments biologiques.....	25
1.4.1.1 Une dichotomie d'origine entre molécules chimiques et biologiques.....	25
1.4.1.2 Différences de taille et de structure entre molécules chimiques et biologiques : notion de micro-hétérogénéité.....	25
1.4.1.3 Processus de maturation des molécules.....	28
1.5 Procédés de production des molécules biologiques.....	29
1.5.1 Production des protéines recombinantes.....	31
1.5.1.1 Choix du gène codant pour la protéine d'intérêt.....	31
1.5.1.2 Choix de la cellule hôte .....	31
1.5.1.3 Elaboration d'une lignée cellulaire.....	33
1.5.1.4 Banque de cellules.....	35
1.5.1.5 Expansion cellulaire et production en bioréacteur.....	37
1.5.1.6 Récolte .....	39
1.5.1.7 La purification.....	40
1.5.1.8 Analyse de la protéine recombinante.....	41
1.5.1.9 La mise en forme pharmaceutique.....	42
1.5.2 Production des anticorps monoclonaux .....	43

<b>Partie 2 : les Biosimilaires.....</b>	<b>47</b>
2.1	Contexte et aspects réglementaires du développement des biosimilaires.....47
2.1.1	La propriété industrielle.....47
2.1.2	La protection juridique des données d'AMM.....48
2.2	Concept de biosimilarité.....50
2.2.1	Comparabilité de la qualité..... 52
2.2.2	Comparabilité non clinique.....53
2.2.3	Comparabilité clinique..... 54
2.2.4	L'immunogénicité.....55
2.2.5	Extrapolation à d'autres indications thérapeutiques..... 56
2.3	Cadre législatif en France concernant la dispensation d'un biosimilaire..... 58
2.3.1	Quel droit de substitution aujourd'hui ?.....59
2.3.2	L'interchangeabilité à tout moment du traitement ?..... 60
2.3.3	Quelle dénomination pour les biosimilaires ?..... 60
2.4	Réglementation pour le développement des biosimilaires aux Etats-Unis..... 61
2.4.1	FDA (Food and Drug Administration).....62
2.4.1.1	La Federal Food Drugs and Cosmetic Act (FDCA).....62
2.4.1.2	Le Public Health Service Act (PHSA)..... 63
2.4.1.3	Le Biologics Price Competition and Innovation Act (BPCIA).....63
2.5	Comparaison entre génériques et biosimilaires..... 64
<b>Partie 3 : Enjeux économiques et politiques.....</b>	<b>66</b>
3.1	Marchés des médicaments biologiques .....66
3.2	Marché mondial et européen des biosimilaires : âge d'or pour les biosimilaires ?.....68
3.2.1	Chute des brevets.....72
3.2.2	Les principaux acteurs de l'industrie des biosimilaires.....74
3.2.3	Quel impact sur les prix et pénétration des biosimilaires sur le marché international ?.....77
3.3	Leviers et barrières à l'accès au marché des biosimilaires.....82
3.3.1	Barrières.....82
3.3.2	Leviers.....83
3.4	Caractéristiques du marché français des biosimilaires.....84
3.4.1	La fixation des prix de biosimilaires à l'hôpital et en ville.....84
3.5	Politique de santé nationale : mesures incitatives à la prescription des biosimilaires.....86
3.5.1	Dispositif général d'intéressement pour les établissements de santé ayant signé un CAQES.....87
3.5.2	Expérimentation d'une Rémunération sur des Objectifs de Santé Publique (ROSP) à l'hôpital.....88
3.5.3	Adhésion des professionnels de santé et des patients.....90

<b>Partie 4 : Quelle place pour le pharmacien d'officine dans le développement des biosimilaires ?</b> .....	92
4.1 Obstacles au développement des biosimilaires à l'officine et exemples de solutions pour les lever.....	93
4.1.1 Stockage et coût.....	93
4.1.2 Le manque de connaissance des pharmaciens d'officine sur les médicaments biosimilaires.....	95
4.1.3 Réticences des patients.....	96
4.1.4 Suivi des patients sous traitement biosimilaire.....	97
<b>CONCLUSION</b> .....	100
<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	102
<b>ANNEXES</b> .....	105

## **LISTE DES FIGURES**

**Figure 1** : Anticorps monoclonaux, liaison à un épitope spécifique

**Figure 2** : Des biotechnologies anciennes et empiriques aux biotechnologies modernes

**Figure 3** : différence entre médicaments chimiques et biologiques concernant leur reproductibilité

**Figure 4** : Différences dans la taille des substances actives entre les produits chimiques (aspirine) et les produits biologiques

**Figure 5** : Les quatre niveaux d'organisation structurale des protéines

**Figure 6** : Molécules chimiques et biologiques : des procédés de fabrications différents

**Figure 7** : Production des protéines recombinantes : sources de variation entre les fabricants

**Figure 8** : Sélection du gène d'intérêt et constitution de l'ADN recombinant

**Figure 9** : Système de banques cellulaires

**Figure 10** : Bioréacteur

**Figure 11** : Les différents modes de culture

**Figure 12** : Schéma représentatif des différentes étapes de purification

**Figure 13** : Procédé globale de production

**Figure 14** : production d'AcMo par la technologie des hybridomes

**Figure 15** : Exigences pour le dossier d'AMM d'un biosimilaire

**Figure 16** : Comparaison des données requises pour l'approbation d'un médicament biosimilaire

**Figure 17**: Top 10 des ventes selon les familles de médicaments en France, en 2018

**Figure 18** : Evolution du marché des produits biologiques non originaux, des biologiques et des biosimilaires

**Figure 19** : Typologie des laboratoires biosimilariseurs

## **LISTE DES TABLEAUX**

**Tableau 1** : Nomenclature des Anticorps Monoclonaux

**Tableau 2** : Choix du système hôte pour la production d'une protéine recombinante

**Tableau 3** : Les sources de différences dans le processus de production des biologiques

**Tableau 4** : Différences entre les produits génériques et les produits biosimilaires

**Tableau 5** : les 10 produits les plus vendus dans le monde en 2017

**Tableau 6** : Liste de référence des médicaments biosimilaires autorisés en Europe et commercialisés en France (au 1<sup>er</sup> Juillet 2018).

**Tableau 7** : Calendrier des expirations de brevets dans l'UE et aux Etats-Unis des premiers médicaments biologiques blockbusters

## LISTE DES ABREVIATIONS

AcMo : anticorp monoclonal

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

AND: Acide désoxyribonucléique

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament

AP-HP : Assistance Publique - Hôpitaux de Paris

ARN: Acide ribonucléique

ARS : Agences Régionales de Santé

BPCIA: Biologics Price Competition and Innovation Act

CAQES : Contrat d'Amélioration de la Qualité et de l'Effcience des Soins

CBER: Center for Biologics Evaluation and Research

CCP : Certificat Complémentaire de Protection

CDER: Center for Drug Evaluation and Research

CE : Commission européenne

CEPS : Comité économique des produits de santé

CHMP: Committee for Medical Products of Human use (Comité des médicaments à usage humain)

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CNAM : Caisse Nationale d'Assurance Maladie

COMEDIMS : Commission du médicament et des dispositifs médicaux stériles

CPAM : Caisse Primaire d'Assurance Maladie

CRPV : Centre Régional de Pharmacovigilance

CSP : Code de la Santé Publique

CTD : Common Technical Document

CVAO : Comité de Valorisation à l'Acte Officiel

DCI : Dénomination Commune Internationale

DDJ : Dose Définie Journalière

DHFR : Dihydrofolate Réductase

DMP : Dossier Médical Partagé

DP : Dossier Pharmaceutique

DPC : Développement Professionnel Continu

EMA : European Medicines Agency (Agence européenne du médicament)

EPO: Erythropoïétine

FDA: Food and Drug Administration

FDCA: Federal Food Drugs and Cosmetic Act

FSH: Follicule Stimulating Hormone (hormone folliculostimulante)

G-CSF: Granulocyte Colony-Stimulating Factor (Facteur de croissance de la lignée granulocytaire)

GERS : Groupement pour l'Elaboration et la Réalisation de Statistiques

GS : Glutamine Synthétase

HAS : Haute autorité de santé

HAT : hypoxanthine aminoptérine thymidine

HBPM : Héparines de Bas Poids Moléculaire

IM : intramusculaire

IRC : Insuffisance Rénale Chronique

IV : intraveineuse

LEEM : Les Entreprises du médicament

LFSS : Loi de Financement de la Sécurité Sociale

MCB : Master Cell Bank (Banque cellulaire primaire)

NIH: National Institutes of Health

NOBs : Non-Original Biologics (correspond aux PUB non biosimilaires)

OCDE : Organisation de Coopération et de Développement Economique

OMC: Organisation Mondiale du Commerce

OMÉDIT : Observatoires du Médicament, des Dispositifs médicaux et de l'Innovation Thérapeutique

ONDAM : Objectif National des Dépenses de l'Assurance Maladie

PBU : Produits Biologiques Ultérieurs

PEG : Polyéthylène Glycol

PFHT: Prix Fabricant Hors Taxes

PGR : Plan de Gestion des Risques

PHEV : Prescriptions Hospitalières Exécutées en Ville

PHSA: Public Health Service Act

PLFSS : Projet de Loi de Financement de la Sécurité Sociale

PM: Poids moléculaire

ROSP : Expérimentation d'une Rémunération sur des Objectifs de Santé Publique

SC : sous-cutanée

TFR : Tarif Forfaitaire de Responsabilité

TNF: Tumor Necrosis Factor

UE: Union Européenne

WCB : Working Cell Bank (Banque cellulaire de travail)

## INTRODUCTION

Depuis de nombreuses années, on voit une mutation de grande ampleur s'opérer dans l'arsenal thérapeutique avec l'avènement des biotechnologies. Pour mettre au point cette nouvelle génération de traitement, les chercheurs se sont basés sur une véritable ingénierie du vivant. Le développement des médicaments biologiques participe fortement à la dynamique d'innovation pharmaceutique actuelle. En effet, les biomédicaments sont de plus en plus sophistiqués, leur spécificité d'action et leur qualité optimisée ne cessent d'être améliorées. On l'observe notamment avec la mise au point d'anticorps monoclonaux dont la conception cible des mécanismes pathologiques extrêmement précis.

L'essor du marché des médicaments biologiques et le fait qu'ils regroupent plusieurs classes de médicaments, ont permis de répondre à la prise en charge thérapeutique de nombreuses pathologies graves et invalidantes comme le cancer, la polyarthrite rhumatoïde, la maladie de Cröhn ou encore le diabète. Cependant, ce marché représente un coût extrêmement onéreux pour la collectivité. Néanmoins, comme pour les médicaments d'origine chimique, les médicaments biologiques sont soumis à la protection par brevets. Aujourd'hui, la chute de nombreux de ces brevets provoque une véritable révolution industrielle dans le monde pharmaceutique, avec l'entrée des médicaments biologiques similaires (ou biosimilaires) sur le marché.

Les biosimilaires sont hautement similaires, mais pas identiques à un médicament biologique de référence. Des études prouvant leur similarité au médicament de référence sont nécessaires pour obtenir une autorisation de mise sur le marché, bien qu'elles soient moins nombreuses que celles exigées pour le médicament biologique de référence. L'arrivée des médicaments biosimilaires permet une économie importante pour le système de santé français et garantit sa pérennité en permettant à tous d'accéder à des traitements innovants.

Cette thèse a pour objectif de constater les enjeux économiques et politiques des biosimilaires sur le marché et système de santé français, et d'appréhender la place du pharmacien d'officine dans ce contexte de nouvelles thérapeutiques.

Dans une première partie, nous traiterons de l'origine des médicaments biologiques similaires et des grandes découvertes scientifiques qui ont conduit à leur utilisation à des fins thérapeutiques. Un parallèle entre médicament chimique et biologique sera fait afin de mieux

comprendre la complexité de production à laquelle sont soumis les industriels. Ensuite, après avoir détaillé le concept de biosimilarité, nous aborderons la réglementation spécifique des biosimilaires mise en place en Europe et plus particulièrement en France. Enfin, nous présenterons le marché des médicaments biologiques similaires ainsi que les principaux acteurs de ce marché et les récentes mesures politiques adoptées. Nous étudierons le rôle du pharmacien d'officine dans la promotion des médicaments biosimilaires et soulèverons les éventuels obstacles auxquels il sera amené à faire face. Il est un acteur central pour contribuer à la pérennité des économies générées pour notre système de santé. Le pharmacien d'officine a son rôle à jouer dans l'accompagnement des patients traités par les biothérapies innovantes, comme les biosimilaires.

## **1. Généralités**

### **1.1. Définitions**

#### **1.1.1. Médicament**

C'est l'article L5111-1 du Code de la Santé Publique (CSP), qui définit le médicament comme « *toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que tout produit pouvant être administré à l'homme ou à l'animal, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions organiques* ».

#### **1.1.2. Médicament générique**

D'après la définition légale de l'article L5121-1 du CSP, c'est un médicament conforme aux directives européennes, qui possède « *la même composition qualitative et quantitative en principes actifs, la même forme pharmaceutique* » que la molécule princeps et dont la bioéquivalence avec le médicament de référence a été démontrée par des études chez le sujet sain (pour les médicaments actifs par voie générale, la bioéquivalence est définie par une équivalence des concentrations sanguines).

Dans le domaine du médicament chimique (substance active issue de la synthèse chimique), le concept de générique s'applique une fois la période de protection des brevets expirée.

#### **1.1.3. Médicament biologique de référence**

Encore appelés « *biomédicaments* », ceux-ci se définissent selon l'article L. 5121-1 du CSP, comme des « *médicaments dont la substance active est produite à partir d'une source biologique ou en est extraite. Sa caractérisation et la détermination de sa qualité nécessitent une combinaison d'essais physiques, chimiques et biologiques ainsi que la connaissance de son procédé de fabrication et de son contrôle* ».

L'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) n'est délivrée que si le dossier d'enregistrement de demande est original et complet, que l'ensemble des données nécessaires, permettant l'évaluation de la qualité, de l'efficacité et de la sécurité sont fournies.

#### **1.1.4. Médicament biologique similaire**

Les biosimilaires sont des « copies » de médicaments d'origine biologique.

L'article L.5121-1 15° du CSP, définit comme tel « ... *tout médicament biologique de même composition qualitative et quantitative en substance active et de même forme pharmaceutique qu'un médicament biologique de référence mais qui ne remplit pas les conditions prévues pour être regardé comme une spécialité générique en raison de différences liées notamment à la variabilité de la matière première ou aux procédés de fabrication et nécessitant que soient produites des données précliniques et cliniques supplémentaires dans des conditions déterminées par voie réglementaire* ».

#### **1.1.5. Biotechnologies**

L'Organisation de Coopération et de Développement Economique (OCDE) a pour mission, au sein de ses 34 pays membres, de renforcer et promouvoir l'économie de marché, d'en améliorer l'efficacité de développer le libre-échange. Cette organisation donne une définition vaste des biotechnologies : « *L'application des principes scientifiques et de l'ingénierie à la transformation de matériaux par des agents biologiques pour produire des biens et des services* » [22].

### **1.2. Les grandes classes de médicaments protéiques**

#### **1.2.1. Les hormones peptidiques**

Les hormones sont naturellement synthétisées chez l'Homme. Elles sont sécrétées dans le sang et ont des fonctions endocrines. Elles peuvent être la cause de pathologies graves si elles sont sécrétées en quantité insuffisante voire nulle : notamment dans le diabète avec l'insuline ou encore dans la perturbation de croissance chez l'enfant par le déficit en hormone de croissance : la somatropine. Ces hormones étaient autrefois produites par extraction naturelle, directement du pancréas de porc ou de bœuf pour l'insuline et d'hypophyse de cadavre bovins pour la somatropine. Cette dernière a été la cause d'un certain nombre de contaminations par des prions pathogènes qui ont occasionnés des cas de maladies de Creutzfeldt-Jakob mortelles.

### **1.2.2. Les interférons**

Ils appartiennent à la famille des cytokines, ce sont des protéines d'origine naturelle fabriqués et sécrétés par des lymphocytes. Il existe trois classes d'interférons :

- Alpha : type le plus employé pour traiter les cancers
- Bêta
- Gamma

L'interféron améliore la réaction du système immunitaire contre les cellules cancéreuses [20]. En effet, il stimule les cellules tueuses naturelles contre le cancer, à savoir les lymphocytes T et les macrophages.

Ils sont fabriqués via la technologie de l'ADN recombinant. Le mécanisme d'action de ces molécules n'est pas bien connu. Ils modulent la réponse du système immunitaire à des virus, des bactéries, cancer et autres substances étrangères qui envahissent le corps. L'interféron n'agit pas directement sur les cellules cancéreuses ou virales ; il ralentit leur croissance ou les aide à se développer en cellules qui ont plus l'apparence et le comportement de cellules normales.

Ils sont prescrits contre l'hépatite C, la sclérose en plaques, sarcome de Kaposi, etc...

### **1.2.3. Les interleukines**

Les interleukines sont sécrétées par les lymphocytes T et sont capables de stimuler l'activité de toutes les cellules qui participent à la réponse immunitaire. Elles sont issues de la famille des cytokines.

Les chercheurs ont identifié plus d'une douzaine d'interleukines. Cependant un seul type d'interleukine a été approuvé dans le traitement du cancer, c'est l'interleukine-2 (IL-2). Les autres types n'ont pas encore démontré leur efficacité dans la prise en charge de cette maladie.

On peut l'administrer seul ou en association avec des agents chimio thérapeutiques ou biologiques.

#### **1.2.4. Le facteur de croissance humain: G-CSF**

Le G-CSF est l'abréviation de « Granulocyte Colony-Stimulating Factor » c'est un facteur de croissance. Il stimule le développement des cellules souches hématopoïétiques ou CSF (Colony-Stimulating Factors). C'est une substance produite en toute sécurité par la biotechnologie et qui permet notamment le succès des « greffes de moelle », bien connues dans le traitement des leucémies et chimiothérapies. Ces thérapies sont utilisées dans le but d'atténuer les effets secondaires des traitements. Les CSF forment une famille de glycoprotéines ayant des fonctions capitales dans la formation des cellules sanguines, ce qui permet de réduire le risque d'infection, d'anémie et de saignements causés par un nombre peu élevé de cellules sanguines.

Il est parfois nécessaire de stopper une chimiothérapie ou réduire la dose administrée lorsque le nombre de cellules sanguines est peu élevé. Les cellules souches hématopoïétiques permettent aux personnes traitées de continuer à recevoir une dose complète de traitement ou même de plus fortes doses de chimiothérapie ou radiothérapie.

#### **1.2.5. L'EPO**

L'érythropoïétine est une hormone glycoprotéique présente en très petite quantité dans l'organisme. Elle joue un rôle essentiel dans le contrôle de la production de globules rouges. Ce qui peut la rendre indispensable dans des pathologies ou des traitements lourds qui génèrent de violentes anémies (induites par des chimiothérapies ou associées à l'insuffisance rénale chronique).

#### **1.2.6. L'activateur tissulaire du plasminogène**

Il est obtenu par génie génétique ; son rôle est d'activer le plasminogène en plasmine au niveau du caillot sanguin. Son déficit mène le plus souvent à un risque accru de thromboses. Il peut être utilisé lors d'infarctus aigu du myocarde ou d'embolie pulmonaire aigüe.

### 1.2.7. Les facteurs de coagulation

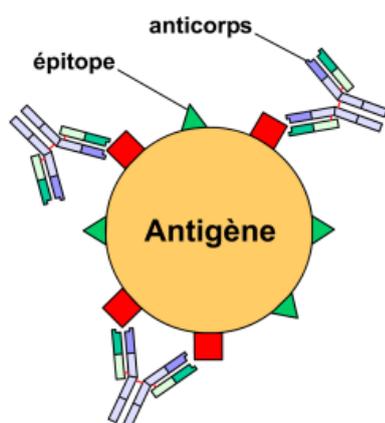
Les facteurs VIII et IX de coagulation sont le plus souvent prescrits contre l'hémophilie.

### 1.2.8. Les récepteurs solubles

Un récepteur soluble est une protéine issue d'un récepteur cellulaire qui permet de fixer le ligand activateur. Selon la substance qu'ils sont capables de « fixer » les récepteurs solubles peuvent avoir une action thérapeutique sur des pathologies très variées : maladies auto-immunes (polyarthrite rhumatoïde, sarcoïdose, psoriasis) ou encore le rejet de transplantation rénale. Le plus connu est le récepteur soluble du TNF- $\alpha$  (Tumor Necrosis Factor), l'éтанercept. C'est un dimère composé d'un domaine de liaison extracellulaire du récepteur TNFR2 et d'un domaine Fc de l'immunoglobuline G1 humaine qui est utilisée comme protéine de fusion. Cette dimérisation est responsable d'une augmentation d'affinité par rapport aux récepteurs solubles physiologiques qui sont monomériques. Ainsi l'éтанercept provoque une inhibition compétitive de la liaison du TNF $\alpha$  aux récepteurs de surface cellulaire [21].

### 1.2.9. Les anticorps monoclonaux

Les anticorps monoclonaux sont des anticorps produits en laboratoire, ne reconnaissant qu'un seul type d'épitope sur un antigène donné (*voir Figure 1*).



*Figure 1 : Anticorps monoclonaux, liaison à un épitope spécifique*

Ils sont produits à partir d'un clone d'une cellule mère plasmocyte (d'où le terme monoclonal). Ils ont la capacité de repérer et de bloquer certains mécanismes spécifiques des cellules cancéreuses. Les anticorps monoclonaux reconnaissent un antigène spécifique exprimé à la surface des cellules cancéreuses et s'y lient. Ils peuvent s'employer seuls ou fixés à d'autres substances (AcMo conjugués). Pour éviter de déclencher une réaction immunitaire due à l'espèce d'origine, on cherche à produire des anticorps chimériques « humanisés », modifiés par génie génétique. Les anticorps monoclonaux utilisés en thérapeutique ont une DCI (Dénomination Commune Internationale) se terminant par le suffixe **-mab** (monoclonal antibody). La nomenclature et ce qui précède ce suffixe permet de déterminer l'origine des AcMc (voir **Tableau 1**).

Suffixe	Type d'AcMc	Constitution	Antigénicité	Exemples
<b>-momab</b>	Murin	100 % murin	+++	Muromomab ORTHOCLONE®
<b>-ximab</b>	Chimérique	60-70 % humain	+	Infliximab REMICADE®
<b>-zumab</b>	Humanisé	> 90% humain	± 0	Bevacizumab AVASTIN®
<b>-mumab</b>	Humain	100 % humain	± 0	Adalimumab HUMIRA®

**Tableau 1 : Nomenclature des Anticorps Monoclonaux**

### **1.2.10. Les vaccins**

Un vaccin incite le système immunitaire à produire des anticorps pour combattre une maladie. La plupart des vaccins sont employés dans le but de prévenir les maladies infectieuses causées par des virus, comme la grippe, la rougeole et la poliomyélite. On a recourt aux vaccins anticancéreux pour :

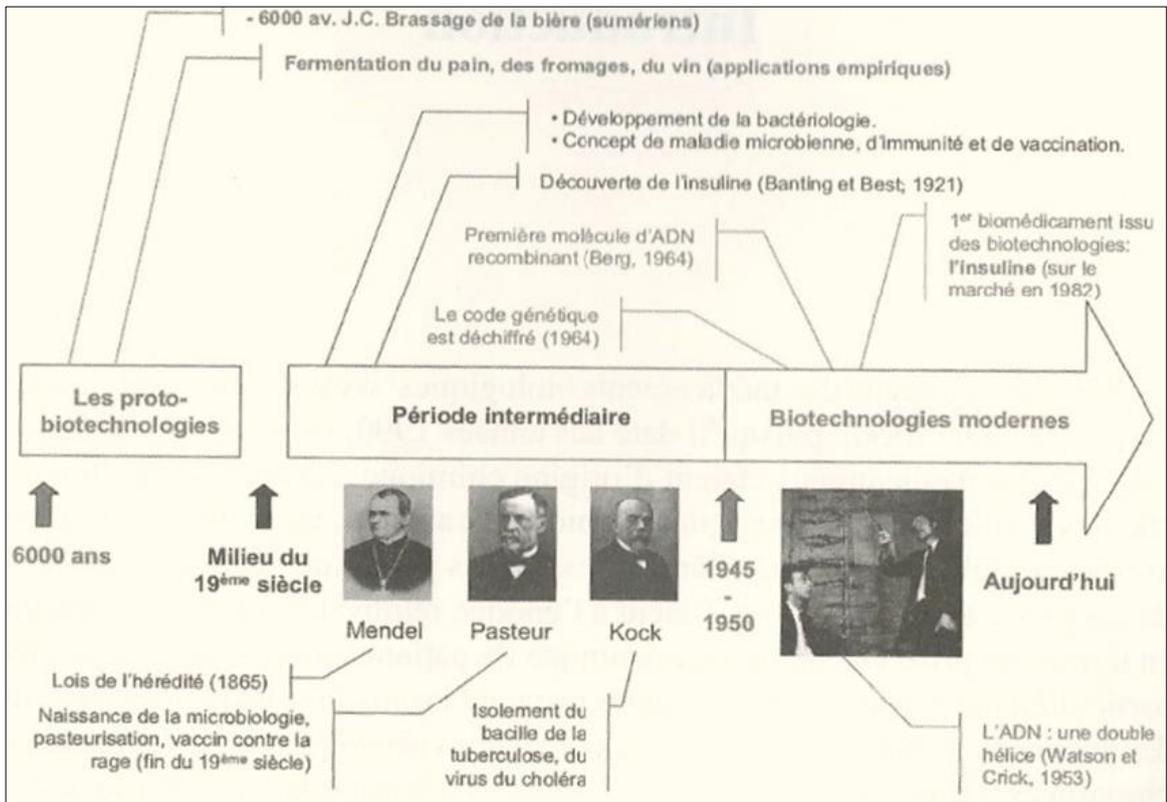
- empêcher un cancer de se développer (vaccin prophylactique, ou préventif)
- traiter un cancer (vaccin thérapeutique)

La plupart des vaccins anticancéreux sont toujours à l'étude en essais cliniques.

### **1.3. De la naissance des biotechnologies à aujourd'hui**

Pour bien comprendre l'impact qu'ont les biomédicaments, actuellement sur le paysage du marché pharmaceutique, il est important de revenir sur les grandes découvertes scientifiques historiques qui ont progressivement conduit à envisager de les utiliser à des fins thérapeutiques.

Depuis des siècles, les micro-organismes (bactéries, virus, champignons...) ont permis la fabrication du pain, des fromages ou des boissons alcoolisées. Il y a 6000 ans, la technique de brassage de la bière s'apparentait déjà à un « procédé biotechnologique ». Ce sont les « proto-biotechnologies ». (Voir **Figure 2**).



**Figure 2 : Des biotechnologies anciennes et empiriques aux biotechnologies modernes [1]**

Pasteur et la découverte du vaccin contre la rage en 1884 marquent l'arrivée des technologies appliquées au vivant. Par la suite, les premiers micro-organismes (bacille de Koch par-exemple) sont identifiés. Durant cette période la microbiologie va se développer et connaîtra une industrialisation dans la seconde moitié du XXème siècle.

En 1921, Banting et Best, deux chercheurs canadiens, sont les premiers à caractériser l'insuline et à mettre en évidence son rôle dans l'organisme. Cette découverte va très vite attirer les laboratoires pharmaceutiques qui vont se consacrer à la production d'insuline par extraction (à partir du pancréas de porc ou de bœuf) et à sa commercialisation. Peu de temps après, c'est l'hormone de croissance qui sera isolée. [1]

Cependant, les premières grandes innovations dans la médecine moderne, connaîtront leur avènement pendant et après la Seconde Guerre mondiale. En effet, on observera des avancées majeures dans : le génie génétique, l'enzymologie, la biochimie des protéines, etc. En parallèle, les procédés de fabrication des médicaments, les techniques de purification sont optimisés.

La production des médicaments biologiques gagne en qualité. Nous sommes dans l'ère des biotechnologies modernes.

A partir des années 1945-1950, les biotechnologies sont présentes dans la quasi-totalité des domaines de recherches médicaux : l'infectiologie (avec l'élaboration des premiers vaccins, d'antibiotiques et d'anti-infectieux), les maladies génétiques avec la mise en évidence des premières protéines anormales, les pathologies chroniques avec le diabète par exemple, etc.

Une découverte majeure qui conduira à de nombreux travaux scientifique sera faite en 1953, par Watson et Crick avec l'hypothèse (confirmée par la suite) que le support de l'information génétique serait sous la forme d'une double hélice associant deux brins anti-parallèles d'acide désoxyribonucléique (ADN). En 1955, la structure primaire de l'insuline est déterminée. Le code génétique est déchiffré en 1964. Au début des années 1970, le chercheur Berg, élabore la première molécule d'ADN recombinant. A partir de cette date, les médicaments biologiques issus des biotechnologies ne vont cesser de se développer et prendre de plus en plus de place dans l'arsenal thérapeutique existant. En 1982, la première insuline humaine recombinante, dont la synthèse fait appel à la technique de l'ADN recombinant, est commercialisée par le laboratoire Eli Lilly (Humulin<sup>®</sup> aux Etats-Unis et Umuline<sup>®</sup> en France). En 1983, c'est au tour de la première érythropoïétine (EPO) humaine recombinante d'être produite. Commercialisée sous le nom d'Epogen<sup>®</sup>, elle a révolutionné la prise en charge des patients insuffisants rénaux sous dialyse et de ceux traités par anticancéreux induisant des anémies sévères. [1]

La technique de l'ADN recombinant (que nous expliquerons dans les prochaines parties) a permis de s'affranchir du matériel biologique initial (pancréas de porc ou de bœuf pour l'insuline, hypophyse de cadavres humains pour les hormones de croissance) qui était très susceptible de provoquer des réactions immunitaires ou infectieuses chez les patients.

Les médicaments biologiques issus des biotechnologies, connaissent une croissance sensible sur le marché des médicaments, au début des années 1990 : insulines, hormones de croissance, vaccins, facteurs de croissance hématopoïétiques des lignées blanches et rouges (G-CSF et les EPO), les interférons, les anticorps monoclonaux etc.

A la fin du XXème et au début du XXI ème siècle, il est devenu possible de prévenir ou traiter l'origine même de certaines pathologies grâce aux biomédicaments (thérapies géniques, cellulaires ou encore tissulaires).

En Avril 2006, la Commission européenne accorde sa première AMM pour l'Omnitrope<sup>®</sup>, un biosimilaire du génériqueur Sandoz. Il correspond à la version similaire de l'hormone de

croissance Genotropine® de Pfizer, dont la substance active est la somatropine. Omnitrope® sera indiqué dans le traitement du déficit en hormone de croissance chez les enfants et les adultes.

D'ici à 2020, pas moins d'une douzaine de produits de référence verront leurs brevets ou certificats de protection tomber dans le domaine public. Cela représenterait un marché européen potentiel de plus de 20 milliards d'euros pour les médicaments biologiques similaires à ces produits de référence [2].

#### **1.4. Médicaments issus des biotechnologies**

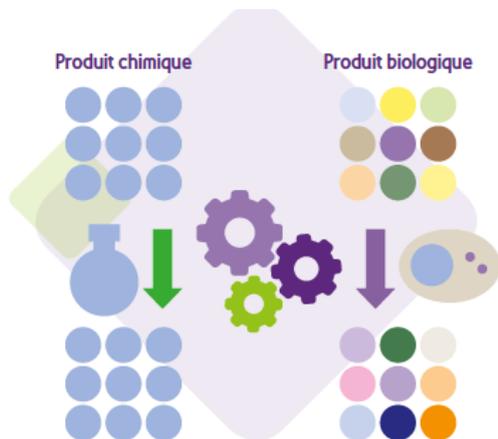
Comme on a pu le voir précédemment, l'émergence des biotechnologies est une réelle avancée dans l'élaboration de molécules biologiques complexes et la prise en charge de pathologies graves. Les molécules biologiques complexes constituent un axe de développement majeur pour l'industrie.

Ces molécules ne peuvent pas être obtenues par synthèse chimique. En effet, leur différente structure primaire, secondaire ou tertiaire, leur taille et leur origine, imposent un mode de production différent. La voie de la synthèse biologique est requise.

La synthèse chimique classique permet d'obtenir de petites molécules ce qui conduit à une population moléculaire homogène et reproductible du même principe actif, alors que via un système de production biologique, on obtient une population hétérogène de la molécule active sous des formes variantes, comme l'illustre la **Figure 3**.

De part cette hétérogénéité, pour permettre d'évaluer et vérifier au mieux que chaque lot de médicament produit répond à des normes de qualités, notamment le profil de pureté, l'activité biologique ou encore l'intégrité de la structure moléculaire, il conviendra de réaliser de nombreuses analyses physico-chimiques et biologiques. *In fine*, cela garantit une activité thérapeutique et un profil de tolérance identiques à chaque utilisation. [2]

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



**Figure 3** : différence entre médicaments chimiques et biologiques concernant leur reproductibilité [2]

Enfin, sur le plan de l'efficacité clinique et de la tolérance il convient de rappeler que les molécules d'origine biologique doivent conserver, tout au long du procédé de production, leur propriété biologique afin de pouvoir exercer leur activité dans l'organisme et ne pas induire d'immunogénicité liée à la présence d'impuretés ou de produits de dégradation. En effet, le profil immunologique du médicament est sensible quant aux variations des conditions de fabrication, ce qui peut engendrer des réactions indésirables conséquentes chez le patient.

Durant les dernières décennies, les médicaments commercialisés, issus de la biotechnologie les plus importants sont : certains facteurs de coagulation, érythropoïétines, facteurs stimulants les colonies de granulocytes (G-CSF), gonadotrophines, interleukines, interférons, hormones de croissance et anticorps monoclonaux. Ce sont tous des protéines recombinantes.

Ces produits représentent une part du marché importante, puisque actuellement plus d'un tiers des produits innovants en développement seraient issus de la biotechnologie. Toutefois, ce procédé de production est très sensible car il fait appel aux systèmes biologiques vivants dont les sources de variabilité sont à prendre en compte dans le contrôle de la qualité finale des lots de production. [2]

Selon l'agence européenne du médicament (EMA), bien que tous les médicaments biologiques puissent être des biosimilaires, seules les protéines recombinantes ont été appliquées à ce concept. Par souci de simplification, nous considérerons, dans la suite de ce travail, les molécules biologiques comme des protéines recombinantes, bien que l'analyse qui suit soit applicable à toutes les molécules biologiques.

### **1.4.1. Complexité des médicaments biologiques**

Pour mieux aborder la complexité des médicaments issus de la synthèse biologique, nous analyserons les différences existant entre les molécules d'origine chimiques et biologiques, à la fois sur le plan scientifique et en termes de production.

#### **1.4.1.1. Une dichotomie d'origine entre molécules chimiques et biologiques**

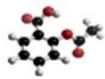
Les médicaments classiques sont obtenus en associant des ingrédients chimiques connus selon des réactions connues et modélisables informatiquement. Le produit présente une structure bien définie et peut être analysé précisément en laboratoire.

Les molécules issues de sources biologiques sont produites à partir d'organismes vivants « reprogrammés » obtenus par génie génétique. Ces derniers peuvent être des micro-organismes (bactéries, virus, levures, champignons), des cellules de mammifères, des plantes.

#### **1.4.1.2. Différences de taille et de structure entre molécules chimiques et biologiques : notion de micro-hétérogénéité**

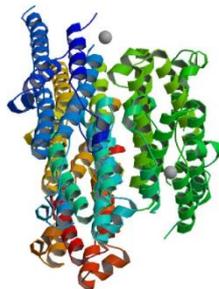
Par nature le squelette des molécules chimiques est simple et léger et inversement celui des molécules biologiques est très imposant. Les protéines ayant une taille conséquente sont difficile voire impossible à caractériser, le recours à des sources biologiques est donc nécessaire pour les produire.

La molécule d'aspirine est composée de 21 atomes et pèse 180 Daltons. Cette molécule chimique est simple et toute petite comparée à l'interféron alfa (« petite » protéine) dont le poids moléculaire (PM) est plus de 100 fois supérieur, ou encore, comparée à un anticorps monoclonal comme le rituximab qui pèse plus de 145 000 Da et qui est composé de plus de 25 000 atomes, voir **Figure 4** [2].



Aspirine®

(molécule CHIMIQUE, PM= 180 Da)



Interféron alpha

(molécule BIOLOGIQUE, PM= 20 000 Da)

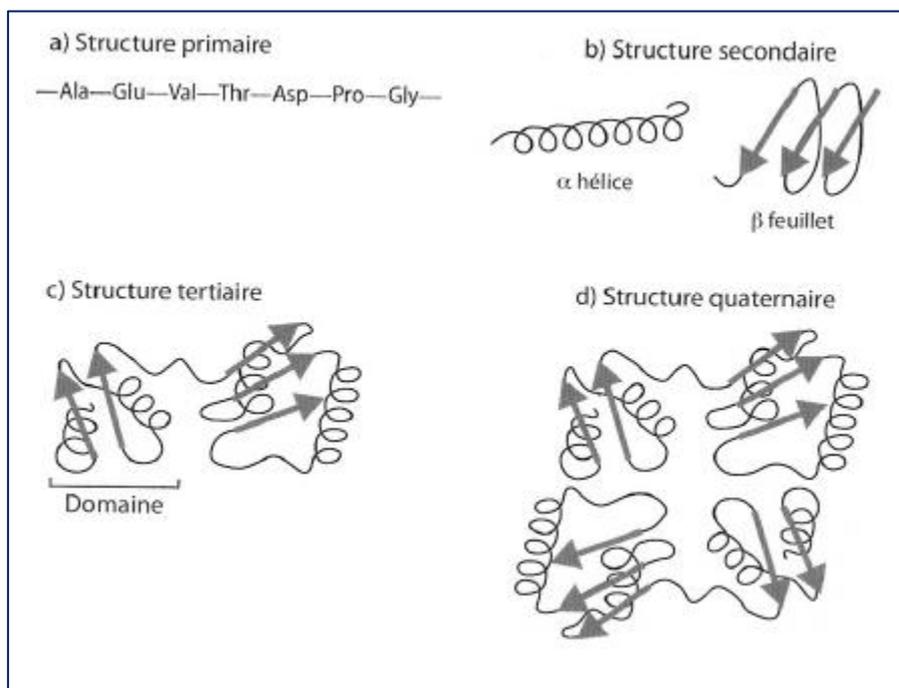


Anticorps monoclonal

(molécule BIOLOGIQUE, PM= environ 145 000 Da)

**Figure 4 : Différences dans la taille des substances actives entre les produits chimiques (aspirine) et les produits biologiques [4-5]**

Chaque protéine possède ses propres caractéristiques structurales qui conditionnent son activité biologique, sa pharmacocinétique et son immunogénicité.



**Figure 5 : Les quatre niveaux d'organisation structurale des protéines [6]**

Il existe plusieurs niveaux d'organisation structurale ou de configuration des protéines, comme le montre la **Figure 5**. Les structures primaires sont formées d'un enchaînement linéaire d'acides aminés codés par des gènes, formant des chaînes polypeptidiques. Le contrôle du gène codant pour la protéine d'intérêt est primordial dans le procédé de production des molécules biologiques. La moindre variation dans la séquence d'acides aminés, peut être une source importante dans l'hétérogénéité structurale de la molécule ce qui va influencer son activité intrinsèque, l'efficacité ou même la tolérance du biomédicament. Les acides aminés interagissent entre eux, une fois la séquence réalisée, exerçant les uns sur les autres des contraintes moléculaires (forces électrostatiques, degrés de rigidité, etc.). Tout cela conduit la protéine à prendre une conformation spatiale spécifique. [1]

La structure secondaire est le premier niveau de complexité dans l'espace. C'est la structure tridimensionnelle locale : hélice alpha et feuillet bêta.

L'hélice alpha est une chaîne protéique qui prend une forme hélicoïdale. Elle est stabilisée par les liaisons hydrogène intra-chaînes. C'est une structure sous forme de bâtonnet.

Le feuillet bêta plissé est formé de plis successifs de la chaîne polypeptidique. Les plis se font comme dans un accordéon et peuvent se déformer. Les feuillets bêta antiparallèles sont plus stables et plus présents dans les protéines que les feuillets bêta parallèles. Parfois, certaines protéines ne sont quasiment composées que d'hélices alpha ou que de feuillets bêta mais généralement elles sont mixtes. [7]

Ces structures sont fragiles et interagissent avec l'environnement physico-chimique au cours du processus de fabrication des molécules. Certaines étapes clés, notamment l'expression des protéines, la production cellulaire et la purification, peuvent être à l'origine de l'altération ou de la dénaturation de la protéine d'intérêt. Il y a alors un risque d'inefficacité et d'accroissement du caractère immunogène.

Le bon repliement dans l'espace, de ces structures secondaires formant la structure tertiaire, est une condition indispensable à l'activité biologique et thérapeutique des molécules.

Toutes les protéines ne sont pas concernées par l'évolution de la structure tertiaire en structure quaternaire. Cette dernière est formée par l'association d'au moins deux chaînes polypeptidiques par des liaisons « faibles ». Ces associations de chaînes constituent des monomères (ou sous-unités). L'ensemble oligomérique formé est appelé « protéine multimérique ». Là encore, le repliement de la protéine doit être correct pour ne pas dénaturer la molécule ou induire une

réaction immunitaire chez le patient traité. Des conditions environnementales défavorables (pH, osmolarité, force ionique, etc.) pourraient, par exemple, conduire à un repliement inattendu de la protéine dans l'espace.

#### **1.4.1.3. Processus de maturation des molécules**

Jusqu'à présent toutes les spécificités citées précédemment (taille et structure) sont dépendantes de l'expression des gènes codant les protéines. Cependant, une fois la configuration spatiale acquise, la phase de « modifications post-traductionnelles » de la protéine débute. Ce processus de maturation s'opère complètement indépendamment de l'expression des gènes initiaux. Cette étape modifie une nouvelle fois les caractéristiques structurales des protéines et conditionne fortement leur devenir dans l'organisme. Elle peut notamment avoir des conséquences chez le patient en termes d'efficacité et de tolérance.

Différents groupements chimiques/biologiques vont se greffer sur la structure primaire ou tertiaire en modifiant ainsi la charge globale de la molécule mais aussi les propriétés physico-chimiques du produit. On a la glycosylation avec les sucres, la phosphorylation avec les phosphates ou encore la sulfatation avec les groupements sulfates [1].

Il n'existe aucun équivalent à ce processus de maturation dans le cas des molécules chimiques.

Pour contrôler ces modifications, la seule possibilité est de faire varier les conditions environnementales dans lesquelles seront placées les lignées cellulaires sélectionnées. Par ailleurs il faut savoir que ce processus n'est pas commun à tous les organismes. En effet, alors qu'il est présent chez les organismes eucaryotes supérieurs comme les cellules de mammifères, il est absent des micro-organismes procaryotes, comme les bactéries et quasi inexistant chez les micro-organismes eucaryotes inférieurs telles que les levures. On peut illustrer ceci, en prenant l'exemple de l'insuline, qui n'est pas glycosylée et dont la production se contente d'un système cellulaire bactérien. Or dans le cas des protéines glycosylées comme les EPO, la production requiert nécessairement un système cellulaire « mammifère ».

Dans la glycosylation, les sucres sont le plus souvent placés en position terminale sur la chaîne, ce qui permet aux protéines de ne pas être dégradées trop rapidement dans l'organisme. Suivant le profil de glycosylation suivi, les protéines glycosylées vont avoir un impact pouvant influencer de manière significative la liaison au récepteur, l'interaction inter-protéines et la pharmacocinétique de la substance. Ce qui signifie que les profils de glycosylation moléculaire seront distincts les uns des autres sur le plan qualitatif et quantitatif et pourront être identifiés par des méthodes analytiques adaptées. S'assurer du respect d'un profil de glycosylation type est une manière de préserver l'activité biologique de la molécule et garantit la tolérance chez les patients traités.

Ces éléments techniques et scientifiques sont donc à prendre en compte chez les fabricants de biomédicaments. Autant d'obstacles au développement et à la production que l'on ne retrouve pas chez le fabricant de médicaments chimiques.

### **1.5. Procédés de production des molécules biologiques**

Les molécules biologiques sont complexes par nature et sont le fruit de la mise en œuvre de procédés de fabrication tout aussi complexes. Alors qu'en chimie classique le fabricant peut sensiblement apporter des modifications aux procédés industriels, en s'assurant en aval, par analyse chimique que ces changements n'ont pas affecté le produit, cela n'est pas le cas avec les biomolécules qui impliquent des organismes vivants. Comme le montre la **Figure 6** l'approche pour la production des molécules chimiques est différente de celle des molécules biologiques.

En effet, la moindre variation dans le procédé de fabrication des molécules biologiques peut considérablement modifier l'activité de la molécule désirée. En ce sens, c'est le procédé qui caractérise le produit : « **the process is the product** », cette expression est souvent employée pour désigner la production des médicaments biologiques [3].

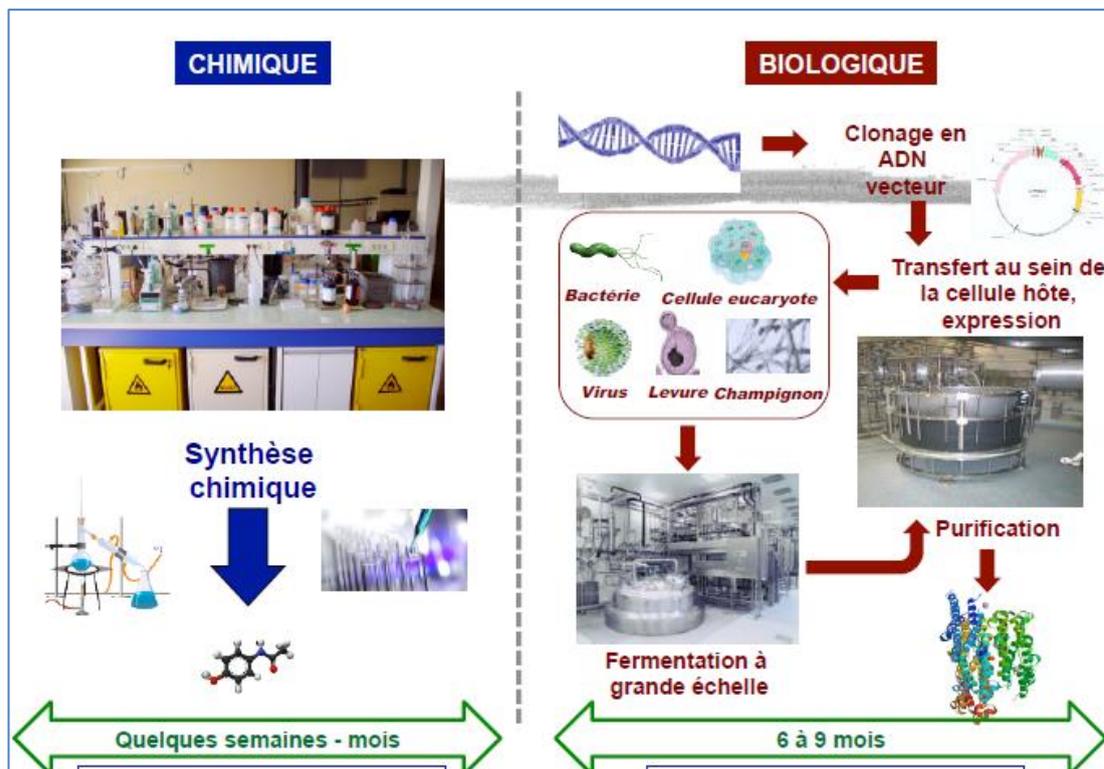


Figure 6 : Molécules chimiques et biologiques : des procédés de fabrications différents [3]

Dans cette partie nous allons présenter le mode de production des médicaments biologiques et plus particulièrement les techniques de production de ceux qui possèdent un biosimilaire sur le marché, à savoir les protéines recombinantes et les anticorps monoclonaux (AcMo).

Ces techniques sont essentiellement issues du génie génétique. On retrouve la technologie de l'ADN recombinant pour la production de protéines recombinantes (EPO, Insuline, Antithrombine III, etc.) et la méthode à base d'hybridomes pour la production d'anticorps monoclonaux.

Les médicaments dérivés du génie génétique sont fabriqués selon les étapes suivantes (Cf. **Figure 7**). Une lignée cellulaire de clone est développée puis s'ensuit une étape d'expansion cellulaire. Les cellules sont ensuite cultivées à grande échelle dans un bioréacteur et la protéine d'intérêt est récoltée. Plusieurs étapes de purification sont alors nécessaires pour éliminer les impuretés. Enfin, le produit est mis sous forme pharmaceutique pour permettre sa conservation et son administration au patient.

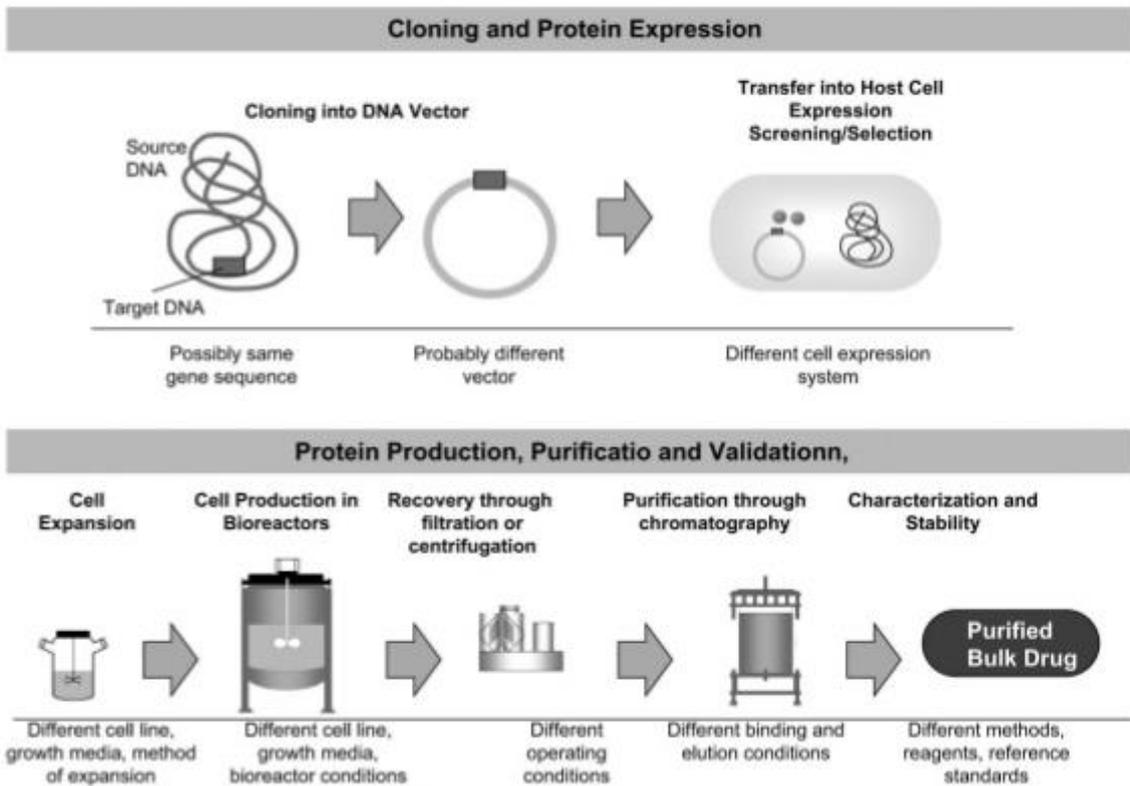


Figure 7 : Production des protéines recombinantes : sources de variation entre les fabricants [8]

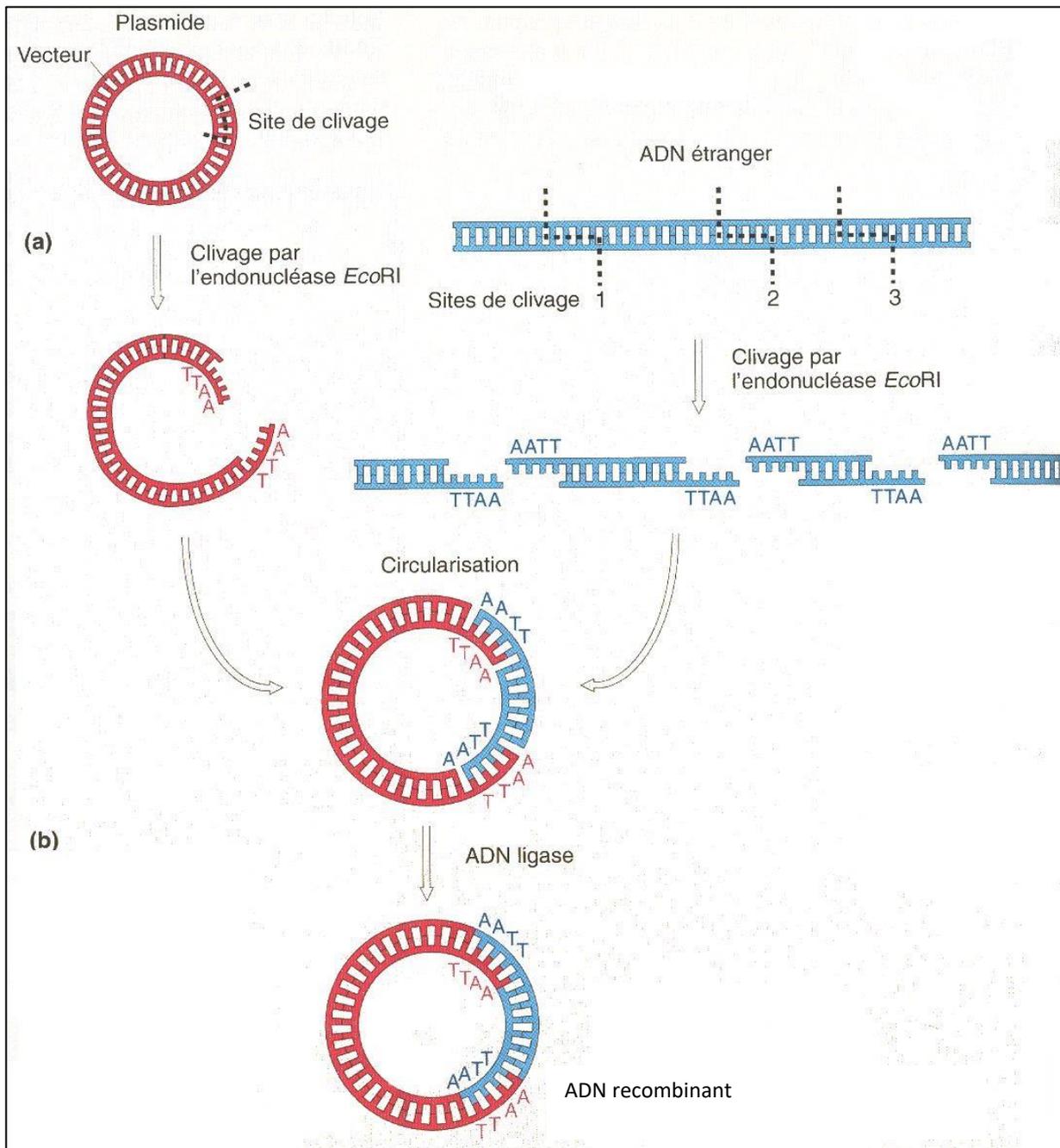
### 1.5.1. Production des protéines recombinantes

Le moyen de production qui est utilisé pour obtenir des protéines recombinantes est la technique de l'ADN recombinant. Le principe est de produire une lignée de cellules hôtes capables de synthétiser et de libérer dans son environnement la molécule active.

#### 1.5.1.1. Choix du gène codant pour la protéine d'intérêt

Le gène d'intérêt issu de l'ADN humain est isolé grâce à des enzymes. Deux types d'enzymes vont jouer un grand rôle dans l'insertion, l'une pour cliver l'ADN l'autre pour lier deux fragments d'ADN. Les endonucléases vont cliver deux sections d'ADN. Elles sont spécifiques de l'ARN et on les nomme *endoribonucléases* ou spécifiques d'un ADN simple ou double brin, et on les nomme *endodésoxyribonucléases*. Elles protègent la bactérie d'une éventuelle invasion virale en clivant l'ADN viral en fragments non fonctionnels. Les autres types d'enzymes qui vont réparer les brins d'ADN lésés sont les *ADN ligases* [9].

Les enzymes de restriction vont découper l'ADN « étranger » humain en des sites spécifiques pour obtenir le fragment du gène d'intérêt et « ouvrir » l'ADN circulaire « vecteur » appelé *plasmide*. L'ADN ligase va permettre de souder le fragment d'ADN étranger au plasmide ouvert. On obtient ainsi l'ADN qu'on qualifie de « recombinant » (**Figure 8**), qui est prêt à être inséré dans la cellule hôte qui exprimera le gène d'intérêt.



**Figure 8 : Sélection du gène d'intérêt et constitution de l'ADN recombinant [10]**

### 1.5.1.2. Choix de la cellule hôte

En fonction du type de cellule hôte dans laquelle sera transféré l'ADN recombinant, différents termes existent. Si le transfert se fait dans une bactérie on parlera de « transformation » tandis que s'il se fait dans une cellule de mammifère ce sera une « transfection ».

Les deux grandes familles de cellules hôtes sont : les procaryotes dont font parties les bactéries (*E. coli*, *Bacillus subtilis*, etc.) et les eucaryotes qui comprennent les levures, les cellules de mammifère, les cellules d'insecte, les plantes transgéniques, etc. Le **Tableau 2** présente les avantages et inconvénients des principaux hôtes utilisés pour la production d'une protéine recombinante.

Le choix des organismes hôtes dépend de deux critères essentiels :

- Si la protéine d'intérêt est complexe et nécessite des modifications post-traductionnelles (glycosylation, carboxylation, clivage protéolytique) pour son activité thérapeutique, les EPO par-exemple, alors le choix se portera sur des cellules de mammifères principalement. En revanche, si la protéine a une structure simple alors le clonage sera plus approprié dans une bactérie, par exemple *E.coli* dont la carte génétique est bien connue et qui est facile à cultiver.
- des critères économiques, sachant qu'une culture à grande échelle d'*Escherichia coli* est moins onéreuse que s'il s'agit de cellules animales, lesquelles croissent lentement et nécessitent des milieux complexes et coûteux [12].

C'est le système cellulaire génétiquement modifié qui assure l'expression de la protéine d'intérêt thérapeutique.

Tableau 2 : Choix du système hôte pour la production d'une protéine recombinante [11]

Organismes procaryotes			
Hôte producteur	Avantages	Inconvénients	Exemples
<b>Bactéries</b> ( <i>Escherichia coli</i> , <i>Bacillus</i> , ...)	Génétique maîtrisée Possibilité de sécrétion Faible coût de production Haut rendement Simplicité des conditions de culture	Pas de modifications post-traductionnelles Production de protéines simples Production sous forme de corps d'inclusion Présence d'endotoxines	Insuline Somatostatine Hormone de croissance
Organismes eucaryotes			
Hôte producteur	Avantages	Inconvénients	Exemples
<b>Levures/ Champignons</b> ( <i>Saccharomyces cerevisiae</i> , <i>Pichia pastoris</i> , <i>Aspergillus niger</i> ...)	Génétique maîtrisée Faible coût de production Haut rendement Simplicité des conditions de culture Pas d'endotoxines Présence de modifications post-traductionnelles simples	Glycoprotéines simples Glycosylation incorrecte Mauvaise sécrétion	Antigène de surface de l'hépatite B Insuline GM-CSF Hirudine
<b>Cellules de mammifère</b> (cellules d'ovaires d'hamster chinois, cellules de myélome murin, cellules humaines, ...)	Maturation proche de la protéine native Synthèse de protéines complexes	Culture cellulaire difficile Haut coût de production Cellules modifiées instables	Nombreux anticorps monoclonaux EPO
<b>Cellules d'insecte</b> ( <i>Spodoptera frugiperda</i> , ...)	Rendement élevé Présence de modifications post-traductionnelles Culture cellulaire plus facile Virus non contaminant	Manque d'information sur certains mécanismes (glycosylation) Non utilisé à l'échelle industrielle	Vaccins
<b>Animaux transgéniques</b>	Facilité de recueil des protéines (lait, urine,...) Synthèse de protéines complexes	Génération des individus producteurs longue Haut coût de production Non utilisé à l'échelle industrielle	Anticoagulants Hormone de croissance
<b>Plantes transgéniques</b>	Synthèse de protéines complexes Virus non contaminant Culture simple Faible coût de production	Contaminants de type pesticide, herbicide, ... Non utilisé à l'échelle industrielle	Avidine $\beta$ -glucuronidase Anticorps monoclonaux

### 1.5.1.3. Elaboration d'une lignée cellulaire

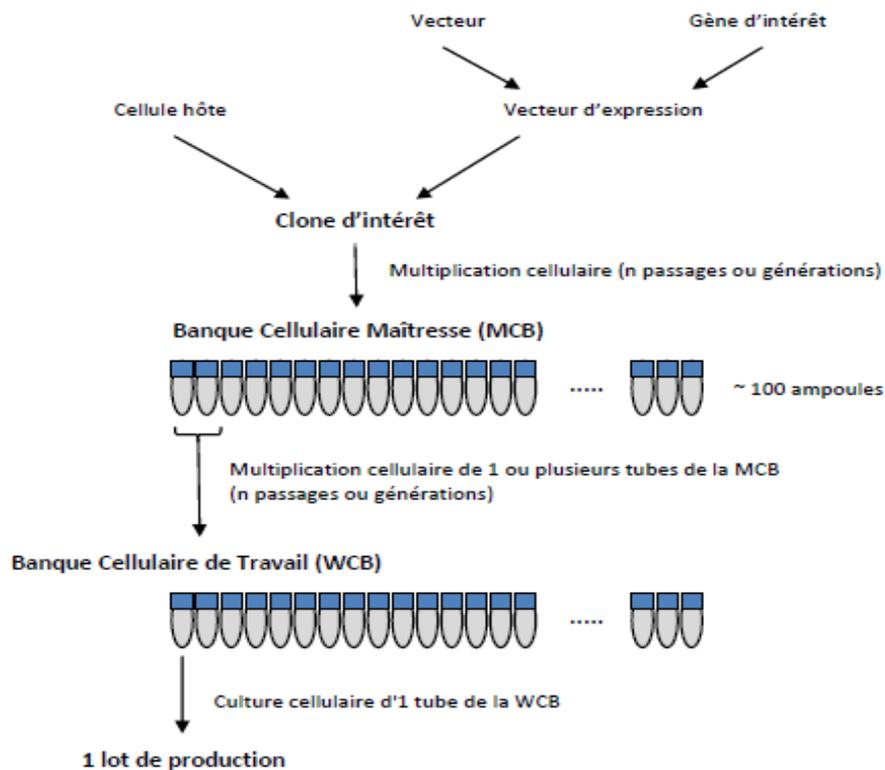
Au cours de cette étape, on développe des cellules dans un laboratoire, dans un milieu spécifique, en quantité importante et sous des conditions contrôlées.

Le milieu de culture utilisé est un milieu sélectif contenant un agent de sélection comme un antibiotique pour les bactéries, par exemple. En plus du gène d'intérêt, le vecteur contient un gène de résistance à l'antibiotique ce qui va conférer un avantage sélectif à la cellule. Seules les cellules recombinantes qui auront parmi elles le gène de résistance pourront survivre dans ce milieu sélectif. Dans le cas des cellules de mammifères, la présence du gène de la dihydrofolate réductase (DHFR) ou de la glutamine synthétase (GS) permet la sélection. En effet, les cellules hôtes utilisées sont déficientes pour cette activité enzymatique et ne peuvent donc pas pousser sur un milieu exempt des métabolites appropriés (hypoxanthine, thymidine pour DHFR et glutamine pour GS) en l'absence de ce gène [13].

Une fois les cellules recombinantes sélectionnées, leurs propriétés en termes de croissance, de productivité et de viabilité sont soumises à une analyse. Un seul clone sera choisi pour initier la production de la protéine recombinante à l'échelle industrielle.

### 1.5.1.4. Banque de cellules

La **Figure 9**, illustre l'existence de deux niveaux de banques de cellules : la *Master Cell Bank (MCB)* ou banque cellulaire primaire et la banque cellulaire de travail ou *Working Cell Bank (WCB)*.



**Figure 9 : Système de banques cellulaires [14]**

La banque de cellule primaire est constituée, la plupart du temps, à partir du clone cellulaire sélectionné qui renferme le vecteur d'expression. La population obtenue est répartie en une centaine de fractions égales (environ  $10^6$  cellules par tube) et conservée dans de l'azote liquide. A partir de cette MCB, on prépare la banque cellulaire de travail. Plusieurs tubes de la MCB sont amplifiés par sous culture en série puis cryoconservés. Chaque lot de production sera initié à partir d'un tube de cette banque cellulaire de travail. Une fois que la WCB commence à être épuisée, il faut recommencer les étapes à partir de la banque cellulaire primaire pour créer une nouvelle WCB et initier la production à partir de la même cellule génétiquement modifiée. Ce système de banque cellulaire permet d'assurer la pérennité des lignées cellulaires en maintenant la production des différents lots de protéines recombinantes, toujours issues du même clône recombinant sélectionné, ce qui contribue grandement à la reproductibilité du procédé [14].

La *Master Cell Bank* est une donnée impérative à conserver par le fabricant, si elle venait à être perdue, il serait contraint de stopper définitivement la production et la commercialisation de sa protéine recombinante. Le fabricant doit garder plusieurs MCB stockées dans différents endroits sécurisés et en quantité suffisante [15].

### 1.5.1.5. Expansion cellulaire et production en bioréacteur

C'est à cette étape que débute la production à l'échelle industrielle. Après décongélation de la banque cellulaire de travail, celle-ci est mise en culture dans un milieu de culture approprié contenant les nutriments essentiels (sels organiques, acides aminés, oligo-éléments, vitamines, sources de carbone, oxygène, agents tampons, lipides, etc.) à la qualité intrinsèque des molécules produites. Dans un premier temps, la culture cellulaire est amplifiée après plusieurs passages successifs dans des contenants ou des bioréacteurs de taille croissante (de quelques millilitres à une centaine de litres), c'est l'expansion cellulaire ou *scale up* (mise à l'échelle). Une fois que la concentration cellulaire optimale est obtenue, la culture est inoculée dans un bioréacteur industriel d'une capacité de plusieurs milliers de litres.

Un bioréacteur est une enceinte de 2 à 100 000 litres permettant la culture de tout type de cellules (animales, végétales, levures ou bactéries). Il répond à des critères de conception permettant d'influer efficacement la culture, de contrôler et piloter les paramètres physico-chimiques tels que la température, le pH, la pression ou l'agitation. Il est également appelé fermenteur (terme ancien) ou cytotoculteur (terme plus récent). Les cuves des bioréacteurs sont en verre pour les productions à petite échelle et en acier inoxydable pour celles à grande échelle



Figure 10 : Bioréacteur

Il existe trois modes de fermentation des cellules, la culture discontinue ou « *batch* », la semi-continue appelée « *fed-batch* » et le système de fermentation ouvert ou continu. Les modes les plus couramment utilisés dans l'industrie pharmaceutique pour la production des protéines recombinantes sont le mode *fed-batch* et continu [16].

➤ Système de fermentation « *batch* » ou discontinue :

Dans ce cas le système est fermé, le milieu n'est pas alimenté en continu en substrat lors de la production, les nutriments sont seulement introduits au début de la culture. Une fois que le milieu n'assure plus son rôle nutritif, la croissance cellulaire est stoppée.

On observe 4 phases de croissance :

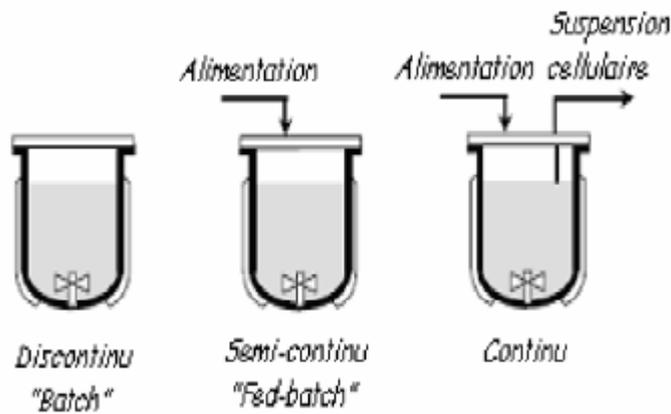
- Phase de latence
- Phase exponentielle de croissance
- Phase stationnaire
- Phase de mortalité

➤ Système de fermentation « *fed-batch* » ou semi-continue :

Le substrat est apporté au fur et à mesure de sa consommation par les micro-organismes, sans qu'il y ait soutirage du milieu. Ceci permet d'augmenter le volume du bioréacteur et d'améliorer la phase productive.

➤ Système de fermentation continue ou ouvert :

La solution de nutriments est ajoutée en continu au réacteur et simultanément une quantité équivalente de solution fermentée est prélevée. Le volume dans le bioréacteur reste constant et les cellules sont dans des conditions quasi constantes tout au long de la culture.



**Figure 11 : Les différents modes de culture**

En raison de ses nombreux avantages, le mode *fed-batch* est préféré au mode continu. En effet les industries pharmaceutiques apprécient la simplicité d'utilisation et le rendement élevé du mode de culture semi-continue. Un des seuls inconvénients notables par rapport au système de fermentation ouvert est la taille très importante du bioréacteur industriel. Par ailleurs, bien que le mode continu offre des avantages intéressants, il présente un risque d'engendrer des modifications post-traductionnelles et des glycosylations variables du fait du changement continu du milieu et de la durée importante de la culture [17].

D'autres types de bioréacteurs existent, ils sont jetables et ont l'avantage d'être nettement moins onéreux, ils évitent certaines contraintes comme la stérilisation ou la validation du nettoyage. Ces bioréacteurs à poche jetable de petit et moyen volumes sont principalement utilisés pour l'étape d'expansion cellulaire [18].

#### **1.5.1.6. Récolte**

Une fois la production du lot finie, le temps est venu de récolter la protéine d'intérêt.

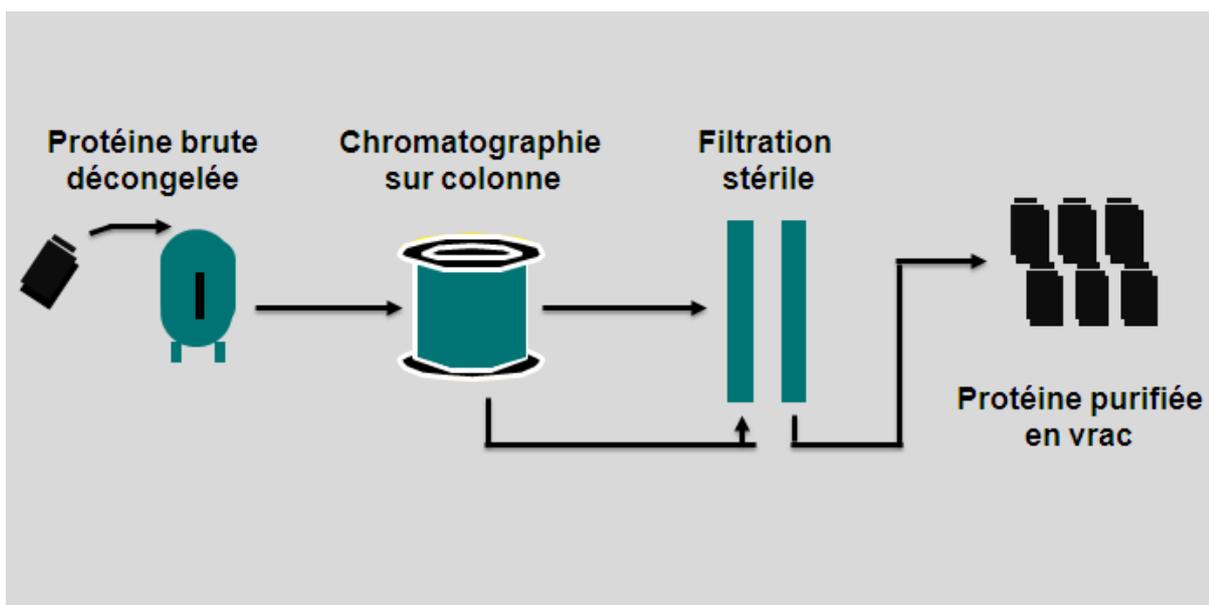
Suivant le type du système d'expression de la protéine les techniques de récolte varient. Dans le cas d'un système d'expression intracellulaire, la protéine se trouve à l'intérieur de la cellule. Afin de libérer cette protéine, il faut séparer les cellules du milieu de culture puis lyser (par choc osmotique par exemple) les cellules que l'on aura préalablement récupérées.

Pour un système d'expression extracellulaire, la protéine est sécrétée en dehors de la cellule dans le milieu de culture. On recueille donc le milieu de culture contenant la protéine recombinante et on élimine les cellules.

Cette phase de récolte est particulièrement longue et s'effectue de manière journalière par des prélèvements au sein du bioréacteur. Les techniques de filtration et/ou centrifugation sont mises en pratique pour séparer la protéine d'intérêt des différents constituants indésirables tels que le milieu et les débris cellulaires. Afin de réduire le volume à purifier, les fabricants cherchent fréquemment à concentrer le mélange dans lequel se trouve la protéine d'intérêt [15].

#### 1.5.1.7. La purification

Suite à l'étape précédente la protéine d'intérêt se retrouve au milieu de produits intermédiaires, il est donc nécessaire d'avoir recours à différentes étapes de purification pour l'extraire, éliminer les agents pathogènes et obtenir une protéine d'une pureté optimale pour la commercialisation.



*Figure 12 : Schéma représentatif des différentes étapes de purification*

Cette étape fait appel à des techniques de purification sophistiquées comme la chromatographie ou l'ultrafiltration. D'ailleurs l'une des premières étapes consiste à réaliser une chromatographie d'affinité, également appelée chromatographie de capture dans le cas des anticorps monoclonaux. Le principe est d'isoler spécifiquement la protéine d'intérêt par rétention de celle-ci sur un support (colonne chromatographique dont la phase stationnaire est à base de protéine A). Ce type de chromatographie est très efficace pour éliminer la plupart des

impuretés notamment les protéines de la cellule hôte et permet d'obtenir une pureté supérieure à 98% [16].

En parallèle, le produit est soumis à une inactivation virale à pH acide pour détruire les virus, potentiellement dangereux pour le patient, qui pourraient avoir contaminé la protéine.

On poursuit la suite de la purification avec des étapes dites de polissage qui consistent à éliminer les impuretés restantes comme les entités biologiques liées au procédé (protéines de la cellule hôte, ADN résiduel, protéine A, etc.) et les impuretés liées au produit (agrégats, produits de dégradation). Les deux principales chromatographies utilisées pour le polissage sont la chromatographie par échanges d'ions et la chromatographie par interactions hydrophobes [16] [19].

Enfin, l'ultime étape est celle de l'élimination virale. Le produit obtenu passe à travers un filtre de 20 nm (on parle de nano-filtration). Le recours à des traitements par des solvants, des détergents ou encore la chaleur est aussi possible pour détruire les virus, cependant ces traitements sont susceptibles de dénaturer ou dégrader les protéines désirées et être à l'origine d'impuretés potentiellement immunogènes pour le patient. Il est donc préférable de procéder à l'inactivation à pH acide suivie de la nano-filtration pour éliminer les virus du produit.

Cette étape de purification peut durer plusieurs mois. Il convient ensuite de qualifier et contrôler le niveau de pureté de la protéine par rapport à des normes et spécifications fixées au préalable. A ce stade de la production, la protéine se présente sous une forme dite « vrac ».

#### **1.5.1.8. Analyse de la protéine recombinante**

L'objectif de cette étape est de contrôler la qualité du produit final obtenu. Elle fait recours à différentes techniques analytiques, et doit être réalisée conformément aux normes internationales (protocoles d'opérations standardisés).

Une protéine thérapeutique doit être fonctionnelle pour avoir l'effet escompté chez le malade. Il suffit qu'une ou plusieurs zones diffèrent de la protéine de référence pour que l'organisme prépare sa défense en dirigeant des anticorps contre cette protéine. Cette réaction d'immunogénicité est au cœur de tous les contrôles.

### 1.5.1.9. La mise en forme pharmaceutique

Encore appelée formulation galénique, celle-ci correspond à la dernière étape de la production, c'est l'étape clé pour garantir l'activité des protéines dans l'organisme mais également leur stabilité tout au long de la conservation du produit fini. En effet, le choix des excipients est déterminant car il peut affecter la nature de la protéine et donc avoir un impact sur l'efficacité et l'innocuité de la protéine thérapeutique.

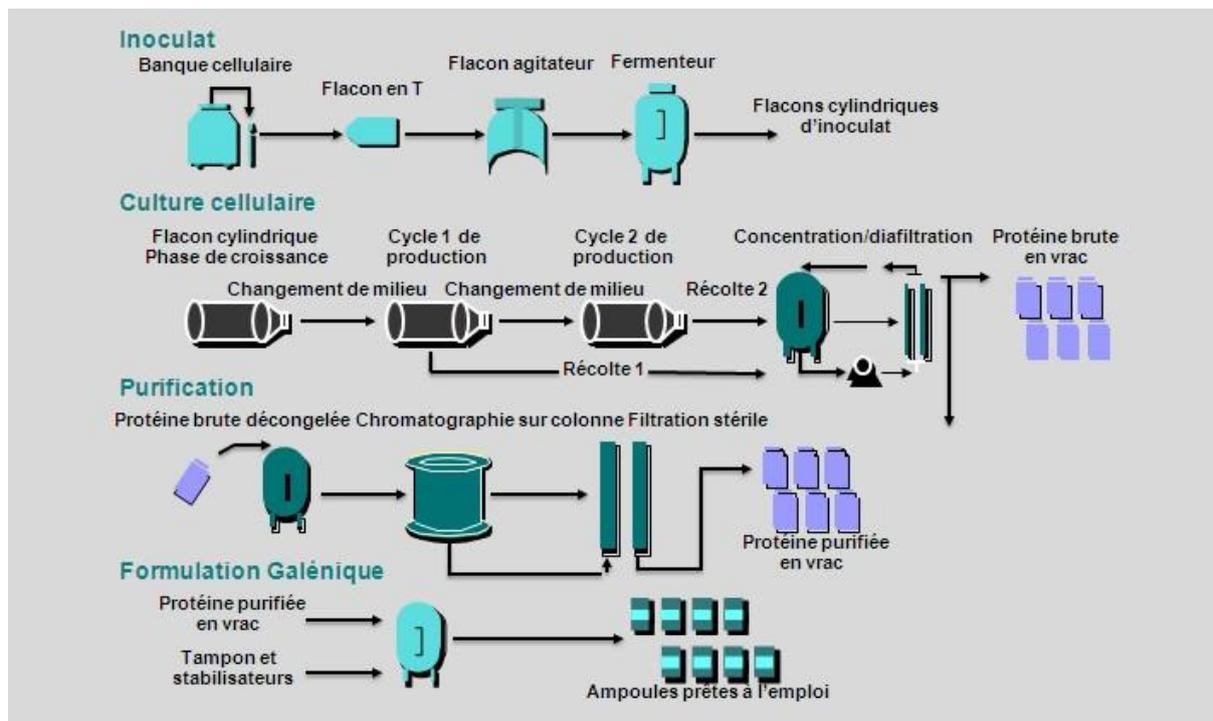
Dans leur grande majorité, les protéines ne peuvent pas être administrées par voie orale. Elles doivent être injectées aux patients, ce qui implique que les protéines soient « préparées » au sein d'une forme pharmaceutique injectable (intraveineuse (IV), sous-cutanée (SC) ou intramusculaire (IM)).

La formulation est une étape critique puisque les protéines « vrac » vont devoir être solubilisées tout en maintenant leur intégrité physique (éviter la formulation d'agrégats) et chimique (empêcher les réactions d'oxydoréduction, la perte de chaînes de glycosylation, etc.). Le produit vrac final est filtré sur un filtre stérilisant et conditionné dans des flacons stériles selon un procédé aseptique afin de ne pas contaminer le produit.

Un cas tristement célèbre concernant un défaut de formulation a eu des conséquences cliniques dramatiques sur des patients insuffisants rénaux dialysés, suite à l'administration d'érythropoïétines provoquant des érythroblastopénies sévères induites par la formation d'anticorps anti-érythropoïétines. L'érythroblastopénie est un trouble rare qui se manifeste par une anémie soudaine sévère et isolée. Ces protéines ont été commercialisées à la fin des années 1990 et aucun signal de pharmacovigilance n'avait été préalablement notifié.

Ce dernier exemple illustre bien la nécessité pour le fabricant de médicaments biologiques de maîtriser l'ensemble des étapes du procédé de fabrication de ces produits et de mettre en place des systèmes de contrôle tout au long du processus.

Le conditionnement doit garantir la stabilité et l'intégrité du principe actif car il est sensible à l'environnement (température, lumière, etc.). La chaîne du froid devra être rigoureusement respectée.



**Figure 13 : Procédé globale de production**

### 1.5.2. Production des anticorps monoclonaux

Actuellement seuls trois anticorps monoclonaux biosimilaires sont autorisés en Europe : Remsima<sup>®</sup>, Inflectra<sup>®</sup> et Flixabi<sup>®</sup> (infliximab).

Ces biomédicaments, issus du génie génétique, peuvent être fabriqués de plusieurs façons. En effet différentes techniques d'obtention sont possibles :

- Technique d'hybridation cellulaire, d'anticorps chimériques.
- Administration d'un antigène qui va stimuler la production d'anticorps.

La technique des hybridomes permet d'obtenir une grande quantité d'anticorps à faible coût contrairement à l'autre méthode.

L'hybridation cellulaire (**Figure 14**) consiste à injecter l'antigène d'intérêt chez une souris ou lapin transgénique puis à prélever des cellules de rate, au bout de quelques semaines. Parmi ces cellules se trouvent des plasmocytes qui vont sécréter des anticorps monoclonaux dirigés contre l'antigène choisi. On fusionne ces plasmocytes avec des cellules tumorales appelées cellules myélomateuses (cellules immortelles) grâce à l'addition de polyéthylène

glycol (PEG) qui induit la fusion membranaire et permet ainsi d'obtenir des hybridomes. Ceux-ci ont la capacité de se multiplier plus rapidement que les cellules normales du corps productrices d'anticorps et de développer indéfiniment des anticorps spécifiques. Vient ensuite l'étape de la culture où les cellules sont réparties dans des plaques multipuits, de telle sorte qu'il n'y ait qu'une cellule par puit, en milieu liquide et stérile avec un mélange de facteurs de croissance spécifique. La culture se fait dans des contenants de plus en plus larges jusqu'à aboutir à des bio-incubateurs de très grande taille. Une fois cette production en grande quantité achevée, il convient de sélectionner spécifiquement l'anticorps que l'on a choisi de produire et de l'extraire. Pour éliminer les plasmocytes et les cellules myélomateuses non fusionnées, on utilisera un milieu de culture sélectif hypoxanthine aminoptérine thymidine (HAT). Pour aboutir à la purification de l'anticorps, des étapes de centrifugations, purification (par chromatographie ou précipitation) sont appliquées successivement au milieu de culture.

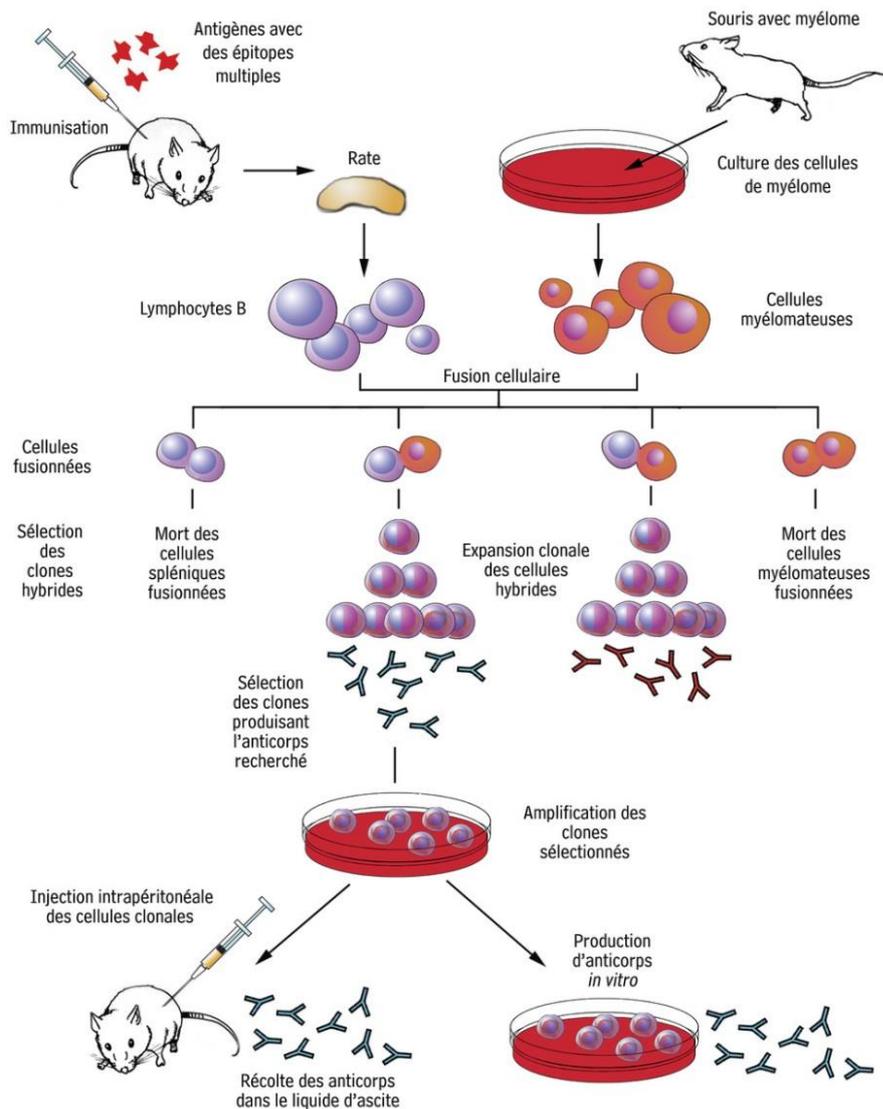
On repique alors les cellules productrices, ce qui va permettre d'isoler quelques clones cellulaires producteurs qui pourront être conservés dans l'azote liquide.

Les AcMo sont alors conditionnés sous une forme stable (liquide, en poudre) dans des flacons prêts pour la distribution.

Au vu des avancées scientifiques sur le génome, les anticorps humanisés sont préférés aux anticorps chimériques, car ils présentent moins de risques de réaction immunogène.

Les anticorps chimériques sont obtenus par greffage des parties constantes d'immunoglobuline humaine sur les parties variables d'un anticorps de souris.

Les anticorps humanisés sont produits par fermentation microbienne ou par des souris transgéniques contenant seulement une partie des gènes humains à l'origine des anticorps.



**Figure 14 : production d'AcMo par la technologie des hybridomes [23]**

L'ensemble des éléments scientifiques et techniques dans la production de molécules biologiques, décrits précédemment, explique pourquoi lorsqu'il s'agit de « copier » des médicaments biologiques, le concept de « générique » n'est pas adapté, ni suffisant pour garantir la qualité, l'efficacité et la sécurité d'utilisation du produit fini. Par opposition aux molécules chimiques, les biomédicaments sont des molécules complexes, difficiles à caractériser, qui sont sources de variabilité importante et qui présentent des différences de stabilité (voir **Tableau 3**). Selon leur origine chimique ou biologique, les copies de médicaments ne suivent pas la même réglementation.

Tableau 3. Les sources de différences dans le processus de production des biologiques [3]

Caractéristiques	Médicaments chimiques	Médicaments biologiques
Structure	Simple	Complexe
Taille	Petite, bas poids moléculaire	Grande, haut poids moléculaire
Facilité de caractérisation	Facilement caractérisé	Caractérisation complète difficile
Processus de maturation des molécules	Très rare	Systématique (glycosylation, phosphatations, etc.)
Formation d'agrégats entre molécules	Très rare	Fréquent
Procédés de fabrication	Simple, prédictible, contrôlé, synthèses chimiques connues	Issues exclusivement à partir de <b>cellules vivantes</b> , processus complexes menant à une diversité de variants moléculaires proches
Assurance qualité du produit	<b>50 tests et contrôles</b> en moyenne, pour établir l'identité, l'efficacité, la qualité, le titre et la pureté.	<b>250 tests et contrôles</b>
Caractérisation	Structure simple pouvant être entièrement caractérisée	Structure complexe: difficile à caractériser entièrement.
Stabilité	Généralement plus stables	<b>Très sensibles aux changements d'environnement.</b> Des conditions de transport et stockage très strictes sont requises.
Immunogénicité	<b>Faible</b> potentiel immunogène Les petites molécules chimiques sont si petites qu'elles peuvent ne pas être reconnues par le système immunitaire.	<b>Fort</b> potentiel immunogène Les médicaments biologiques sont de larges protéines capables d'induire une réponse immunitaire.
Copies	<b>Identiques</b> à leurs principes : les <b>Génériques</b>	<b>Similaires</b> à leurs principes : les <b>Biosimilaires</b>

## **2. Biosimilaires**

### **2.1. Contexte et aspects réglementaires du développement des biosimilaires**

Avant d'aborder les différents points concernant la mise sur le marché d'un biosimilaire en France, il convient de rappeler brièvement les structures européennes et françaises régissant les décisions réglementaires liées à ceux-ci. L'autorité de santé au niveau européen est régie par l'EMA (European Medicines Agency) tandis qu'au niveau national en France c'est l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament). La Commission européenne (CE) se base sur l'avis scientifique de l'EMA pour autoriser un médicament au sein de l'UE. Le CHMP (Committee for Medical Products of Human use) est le sous-comité scientifique de l'EMA. Ce dernier est chargé de l'évaluation du dossier d'AMM.

#### **2.1.1. La propriété industrielle**

Le respect de la propriété industrielle et l'exclusivité des données d'AMM des médicaments biologiques sont assurés par l'OMC (Organisation Mondiale du Commerce), via la mise en place de brevets. Ces brevets garantissent 20 ans d'exploitation exclusive des médicaments de référence à partir du dépôt de la demande de brevet. En contrepartie, le titulaire du brevet s'engage à publier l'innovation. Très souvent cette exclusivité est complétée par un certificat complémentaire de protection (CCP) qui octroie une durée supplémentaire de protection de cinq ans au maximum. En vue de l'obtention de leur AMM, les fabricants de biosimilaires peuvent initier des essais pendant la période de protection. Comme le mentionne l'article 10.6 de la directive 2004/27/CE « la réalisation des essais nécessaires en vue de l'application des paragraphes 1, 2, 3 et 4 et les exigences pratiques qui en résultent ne sont pas considérées comme contraires aux droits relatifs aux brevets et aux certificats complémentaires de protection portant sur les médicaments de référence ». L'AMM peut être délivrée, en France, avant l'expiration des droits de propriété intellectuelle liés au princeps.

Ce système juridique protège aussi bien les médicaments princeps servant à l'élaboration de produits génériques que les produits biosimilaires.

Dans de nombreux pays à travers le monde et notamment aux Etats-Unis, les premiers biosimilaires commercialisés (ex : somatotropine) étaient considérés comme de nouvelles molécules par les autorités de santé. Elles ont donc été soumises à la réglementation usuelle des « nouvelles entités chimiques et biologiques », avec l'obligation de fournir un dossier

d'enregistrement complet comportant des études précliniques et des essais cliniques de phase I, II, et III.

C'est l'Europe, pionnière dans le domaine des biosimilaires, qui ouvre une voie intermédiaire pour ces produits qui ne sont ni de nouvelles entités biologiques ni des génériques [3]. La Directive européenne 2001/83/EC, amendée par la Directive 2004/27/EC, exige qu'un médicament biosimilaire ne peut être similaire qu'à un médicament biologique de référence déjà commercialisé en Europe [2]. Celle-ci est transposée en droit français dans le CSP dont voici 4 éléments importants tirés de la définition d'un biosimilaire :

1. Un médicament biosimilaire se définit par rapport à une « *spécialité biologique de référence* » ;
2. Il est néanmoins « *différent de celle-ci* » en raison de la variabilité des matières premières et des procédés de fabrication ;
3. On ne peut donc lui appliquer le droit commun des « spécialités génériques » qui suppose une profonde identité entre copie et copié ;
4. **Son dossier d'enregistrement doit donc comporter des études précliniques et cliniques de manière à démontrer la « similitude du profil efficacité/risque ».**

Pour ce qui est de la commercialisation du biosimilaire (et des génériques), elle ne peut avoir lieu qu'après expiration des droits de propriété intellectuelle du princeps, sauf si un accord avec le titulaire de ces droits est convenu (article L.5121-10-2 CSP).

### **2.1.2 La protection juridique des données d'AMM**

Au sein de l'UE la demande d'AMM des biosimilaires fait l'objet d'une procédure dite centralisée. La protection juridique des données d'AMM des princeps, qui se traduit en pratique par l'octroi d'une période d'exclusivité commerciale, a une durée de 10 ans. La procédure de dépôt pour les dossiers de demandes d'AMM, est encadrée par plusieurs dispositions appelées « règle du 8 + 2 + 1 » (voir l'illustration **ANNEXE 1**).

- Il faut attendre 8 ans après l'obtention de l'AMM du princeps pour pouvoir déposer un dossier de demande pour le biosimilaire de ce princeps.
- Pas de commercialisation possible du biosimilaire avant l'expiration du délai de 10 ans (8 + 2) après l'octroi de l'AMM du princeps. Ceci même si une AMM pour le biosimilaire a été accordée.

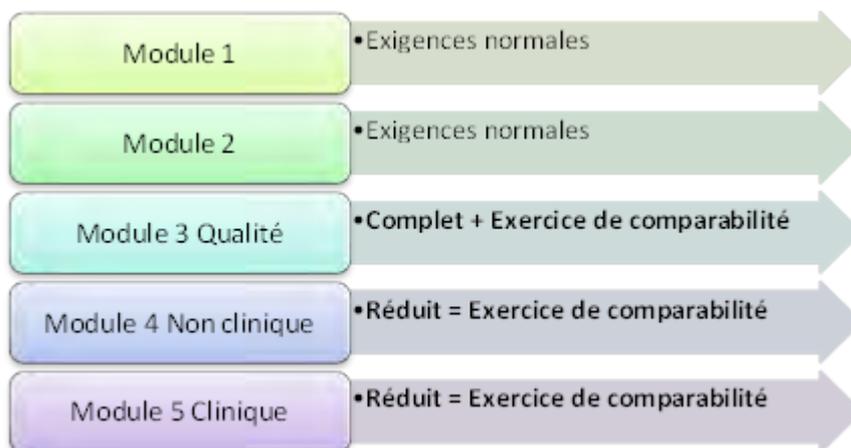
- La période de 10 ans d'exclusivité commerciale peut être portée à 11 ans (8 + 2 + 1) si au cours des huit premières années le titulaire de l'AMM obtient une autorisation pour une ou plusieurs indications thérapeutiques nouvelles et apportant un avantage clinique par rapport aux thérapies existantes.

La loi n° 2007-248 du CSP précise que les autorisations obtenues pour tout nouveau dosage, toute nouvelle forme pharmaceutique, toute nouvelle indication ou toute nouvelle voie d'administration d'un médicament font partie d'une seule et même AMM et par conséquent ne bénéficient pas d'une période supplémentaire de protection des données.

Le dossier d'AMM est structuré comme pour tout médicament selon le modèle CTD (*Common Technical Document*) d'harmonisation globale avec 5 modules :

- Module 1 : informations administratives
- Module 2 : résumé des modules 3, 4 et 5
- Module 3 : partie qualité (substance active et produit fini)
- Module 4 : données non-cliniques (pharmacologie, cinétique, toxicologie)
- Module 5 : données cliniques (essais cliniques)

L'EMA demande que le dossier d'AMM d'un biosimilaire soit complet et accompagné d'un exercice de comparabilité avec le médicament de référence (**Figure 15**). Comme le module 3, les modules 4 (essais précliniques) et 5 (essais cliniques) doivent comparer l'efficacité du produit avec ceux du princeps. Ces exigences sont appuyées par des notes explicatives, également appelées guidelines, spécifiques aux biosimilaires. Elles vont définir les attentes de l'EMA et guider les firmes pharmaceutiques dans la démarche d'obtention de l'AMM.



**Figure 15 : Exigences pour le dossier d'AMM d'un biosimilaire**

Au terme de ce règlement, le candidat biosimilaire fait donc l'objet d'un dossier beaucoup plus complet que celui d'un générique mais moins conséquent que celui d'une nouvelle entité chimique ou biologique.

Cela nous amène à notre prochain point sur le concept de biosimilarité et sur les grands principes mis en application dans le développement des médicaments biosimilaires.

## **2.2. Concept de biosimilarité**

Le concept de biosimilarité repose sur le principe essentiel de comparabilité entre un médicament de référence et un médicament qui souhaite être reconnu « biosimilaire » au médicament de référence.

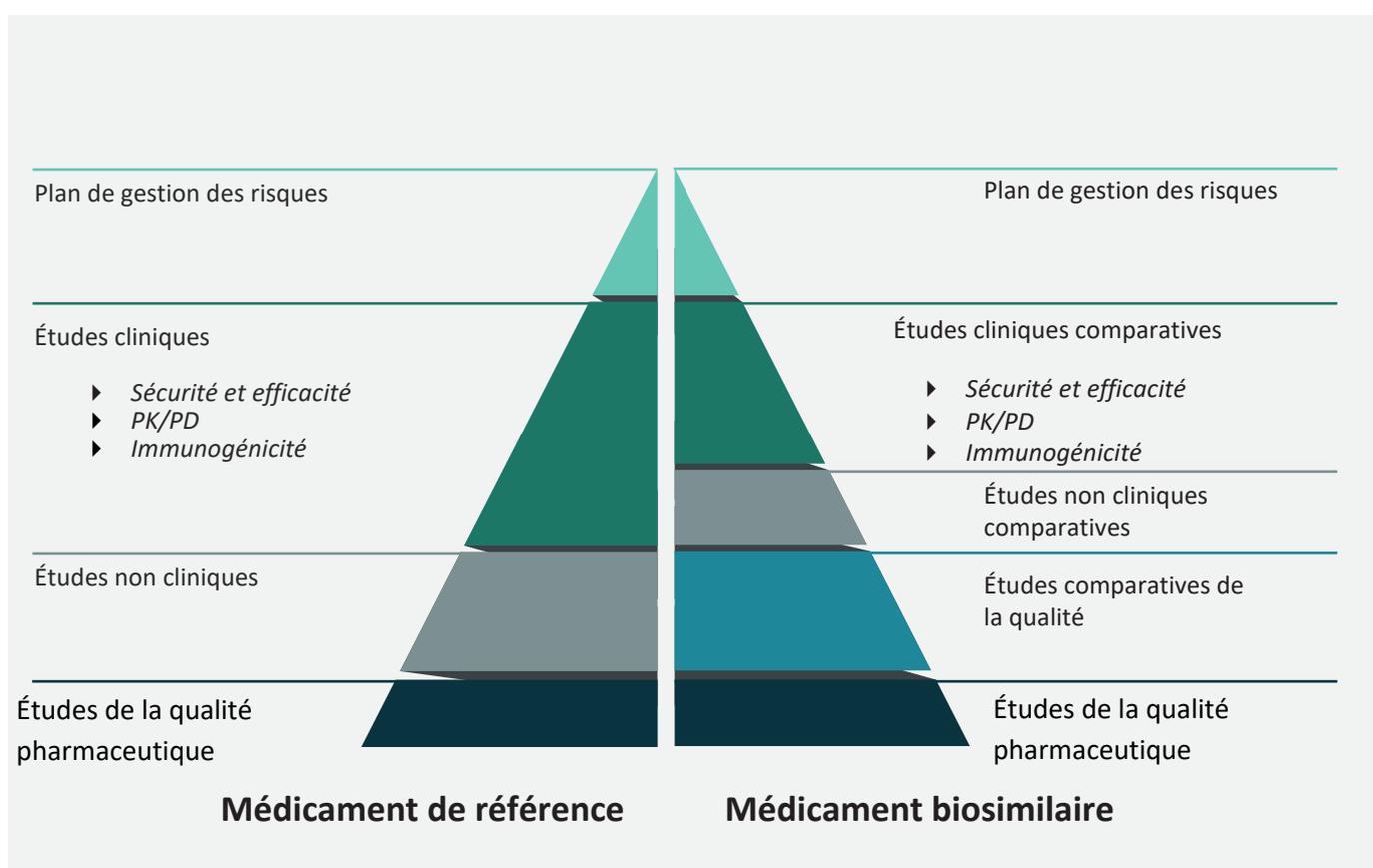
Il ne s'agit pas de démontrer le bénéfice clinique et les risques d'un traitement par le produit considéré. Cela a déjà été réalisé pour le médicament de référence.

Les directives européennes prévoient que ces exercices de comparabilités sont à réaliser sur des produits « hautement purifiés », c'est-à-dire caractérisables de manière fine. Les études cliniques sont réalisées chez l'homme afin de réaffirmer l'efficacité et la sécurité d'utilisation du produit. Par ailleurs, le biosimilaire doit se présenter sous la même forme pharmaceutique, au même dosage et avec une voie d'administration identique au médicament de référence.

Selon l'état des lieux sur les médicaments biosimilaires publié par l'ANSM en 2016, « si une similarité clinique peut être démontrée entre un médicament biologique de référence et son biosimilaire dans une indication considérée comme représentative, l'extrapolation des données d'efficacité et de sécurité à d'autres indications approuvées pour le médicament biologique de référence peut être envisagée sous certaines conditions ».

Cet exercice de comparabilité (voir l'illustration **Figure 16**) a été instauré pour évaluer les impacts d'un changement dans le processus de fabrication d'un médicament biologique et prouver la similarité du produit avant et après changement. Il est donc nécessaire de mettre en évidence une similarité avec le médicament princeps en termes de :

- **qualité** : reposant sur les propriétés physico-chimiques et biologiques
- pharmacodynamie et pharmacocinétique
- **sécurité** : analyses toxicologiques
- **efficacité et tolérance** : études cliniques (événements indésirables : type, fréquence, sévérité et immunogénicité).



**Figure 26 : Comparaison des données requises pour l'approbation d'un médicament biosimilaire [40].**

Dans tous les cas, les essais cliniques doivent au moins permettre une comparaison des profils de tolérance et d'immunogénicité.

### 2.2.1. Comparabilité de la qualité

Sur le plan de la qualité, les Guidelines précisent que la firme déposant le dossier pour son biosimilaire doit contrôler la molécule donnée et le procédé de fabrication en termes de robustesse et de reproductibilité. Cependant, il n'y a pas d'exigence quant à la parfaite égalité des caractéristiques entre les molécules comparées. En effet, des différences de structures mineures entre les deux produits sont attendues, mais acceptables uniquement si la firme les justifie. Autrement, une investigation devra être réalisée pour évaluer l'impact potentiel sur la sécurité et l'efficacité.

Dans la pratique, le laboratoire fabriquant le biosimilaire devra fournir davantage de données relatives à la qualité de son produit que le laboratoire commercialisant le princeps. Plus le laboratoire parvient à démontrer la similarité de son produit par rapport au produit de référence, sur le plan de qualité, moins il aura à fournir de données non cliniques et cliniques à l'EMA pour l'enregistrement. Or, ce dernier élément est primordial, car les études cliniques représentent la première place des dépenses de développement pour les laboratoires commercialisant le biosimilaire.

Au vu de la difficulté à caractériser exactement les produits biologiques, de nombreuses techniques analytiques ont été mises au point : tests immunologiques, chromatographies, résonance magnétique nucléaire, électrophorèse, spectrométrie de masse ou encore les modèles *in vivo* (modèles animaux) et *in vitro* (cultures cellulaires), etc. Les limites propres à chaque technique doivent être prises en considération dans le choix des méthodes analytiques que ce soit la précision, la spécificité ou la limite de détection. La plupart du temps, ces tests physicochimiques sont complétés par des tests dits « biologiques » faisant intervenir des réactions antigène-anticorps, agoniste-récepteur ou des tests d'activité sur les animaux. Il est d'ailleurs conseillé d'associer plusieurs méthodes différentes pour évaluer un même critère de qualité, afin d'optimiser la détection de différences significatives entre le médicament biosimilaire et la référence. Cette combinaison d'essais physicochimiques et biologiques va permettre de démontrer la comparabilité entre le biosimilaire et le princeps et d'identifier la protéine d'intérêt en termes de masse, d'organisation, de repliement spatial, de charge électrique, de profil de glycosylation, de pureté etc.

Outre le fait que les données de qualités soient primordiales pour le développement et la validation du dossier d'un biosimilaire, elles doivent obligatoirement être complétées par des

essais de comparabilités non cliniques et cliniques. Ces derniers restent cependant plus restreints que lors du développement d'un médicament biologique princeps. Ils sont considérés comme acquis avec la spécialité de référence.

### 2.2.2. Comparabilité non clinique

La comparabilité non clinique est évaluée grâce à des études *in vitro* et *in vivo* qui utilisent des technologies de pointe.

- Les études *in vitro* :

Les études de liaison aux récepteurs et les méthodes de dosage cellulaire (essais de cytotoxicité, prolifération cellulaire) sont requises afin d'établir la comparabilité en terme d'activité biologique et de pharmacodynamie entre le produit biosimilaire et le produit de référence. Les données obtenues à partir de l'analyse biologique réalisée pour la comparabilité de la qualité peuvent être jointes dans la partie non-clinique du dossier.

- Les études *in vivo* :

Elles sont menées chez l'animal, afin de déterminer les paramètres tels que :

- L'**activité biologique** du produit ainsi que l'effet pharmacodynamique pertinent approprié à l'application clinique du produit ;
- La **toxicité non-clinique** évaluée à dose répétée, au moins une fois chez une espèce incluant des mesures de toxicocinétique. Ces tests doivent permettre de mesurer le taux d'anticorps via des réactions croisées et de déterminer la capacité de neutralisation du produit.
- La **tolérance** locale au produit. Cette évaluation peut être faite dans le cadre de l'étude de toxicité à doses répétées. Les autres études toxicologiques (comme la reprotoxicité, la génotoxicité ou la cancérogenèse) ne sont pas requises en général puisque les données de toxicité sont déjà connues pour le médicament biologique de référence.

### 2.2.3. Comparabilité clinique

Sur le plan clinique, l'EMA prévoit deux axes d'études : pharmacodynamique et pharmacocinétique, suivi d'essais cliniques de phase III. Ces études sont conçues pour démontrer la tolérance et l'efficacité du produit biosimilaire comparativement au produit de référence. Généralement, seule l'indication la plus significative est étudiée lors de l'essai clinique.

- Les études de pharmacocinétique sont effectuées en dose unique généralement (dose où la sensibilité de détecter une différence est la plus élevée) et par administrations croisées intraveineuses et sous-cutanées dans une population homogène de volontaires sains, si cela est jugé éthiquement et scientifiquement correct. Les essais croisés utilisent le patient comme son propre témoin. Il recevra dans un certain ordre les différents traitements étudiés. Chaque phase de traitement est séparée par une phase de wash-out (phase sans traitement) pour éviter une intoxication.

La comparaison pharmacocinétique devrait inclure des données sur l'absorption, la biodisponibilité, mais aussi sur l'élimination ; c'est-à-dire la clairance et/ou la demi-vie. Pour que la démonstration de similarité soit acceptée, les paramètres à étudier dans les études cliniques doivent être prédéfinis et justifiés par le laboratoire fabricant.

La pharmacodynamie est évaluée à partir de la comparabilité pharmacocinétique et va permettre d'évaluer la relation entre la dose/exposition et l'effet.

- Enfin, des essais cliniques de phase III, sont mis en place pour évaluer la similarité de l'efficacité et la sécurité entre le biosimilaire et sa référence. Cette étude d'efficacité est randomisée (c'est-à-dire que la répartition des malades dans des groupes recevant des traitements différents se fait par tirage au sort) et est réalisée préférentiellement en double aveugle (patient et médecin ignore quel traitement est administré) sur une population sensible. Si les études ne sont pas en double aveugle, une justification précise sera nécessaire pour prouver l'absence de biais significatifs.

Pour évaluer la biosimilarité, une étude d'équivalence thérapeutique ou une étude de non-infériorité est possible. Généralement, les essais d'équivalence sont préférables pour s'assurer que le biosimilaire ne présente pas une plus ou moins grande efficacité clinique que le produit de référence, lorsqu'il est utilisé à la même dose. Alors qu'un essai de non-

infériorité n'exclut pas la possibilité que le biosimilaire se révèle d'une efficacité supérieure par rapport au produit de référence, si elle est cliniquement significative, le principe de similarité serait remis en cause. En effet, si les différences sont cliniquement significatives, le nouveau produit ne sera pas considéré comme similaire au produit de référence et devra être développé comme un produit à part. Il ne s'agit pas de produire un médicament plus efficace, mais hautement similaire.

La dernière étape de l'exercice de comparabilité est l'étude clinique de confirmation. Elle est réalisée à l'aveugle pour ne pas biaiser les résultats, que ce soit du point de vue de l'investigateur ou celui du patient, si cela s'avère impossible les personnes impliquées devront être masquées lors de la prise du traitement.

Il faut compter au minimum 6 mois pour que la phase comparative puisse établir l'efficacité clinique, elle est suivie d'une phase de correction puis d'entretien d'au moins 3 mois. Durant cette dernière on peut envisager un réajustement de la dose, selon les résultats obtenus. Cette phase est assimilée aux études comparatives de tolérance réalisées avant et après l'AMM. C'est notamment à ce moment que l'on mesure l'immunogénicité et ses éventuelles conséquences clinique.

#### **2.2.4. L'immunogénicité**

Son évaluation, au cours des études cliniques, constitue un point important dans l'appréciation de la tolérance au produit. En effet, l'immunogénicité peut être à l'origine de graves effets indésirables et induire une perte d'efficacité ou une modification d'activité du médicament. Celle-ci se traduit par la production d'anticorps spécifiques et la prolifération de lymphocytes dirigés contre la substance active du produit. Différents facteurs peuvent influencer le potentiel immunogénique, comme la nature de la substance active, la présence d'impuretés, la nature des excipients, le procédé de fabrication, la population cible de patients et la voie d'administration. A titre d'exemple, les réactions immuno-allergéniques avec des produits administrés par voie IV sont moins fréquentes que par voie SC ou IM. Rappelons les cas d'érythroblastopénies (cités précédemment partie 1.5.1.9) qui illustre les effets indésirables graves que peut induire l'immunogénicité. L'albumine humaine qui était utilisée comme stabilisant dans la formule de l'Eprex® a été remplacée par du polysorbate 80. Ce changement de formulation a provoqué la formation d'anticorps anti-EPO. Des impuretés lâchées par le caoutchouc des bouchons, au niveau des joints de pistons des seringues, auraient accéléré

l'apparition des anticorps. A la suite des investigations menées, il fut recommandé d'utiliser l'Eporex® par voie intraveineuse et de contre-indiquer la voie sous-cutanée pour le traitement de l'insuffisance rénale chronique (IRC). Ce n'est que quelques années plus tard, après avoir remplacé les bouchons en caoutchouc par des bouchons recouverts en Téflon® et après une étude menée sur 2000 patients, que la voie sous-cutanée fut ré-autorisée pour l'IRC.[42]

Il est primordial de préciser qu'établir un profil antigénique ou évaluer le potentiel immunogène d'un biosimilaire est extrêmement complexe car la mesure du taux d'anticorps s'avère souvent difficile. En effet, plusieurs causes peuvent expliquer cette difficulté comme l'absence de standards appropriés, l'indisponibilité des sérums immuns, les limites des outils analytiques ou encore les interférences des protéines endogènes. [14]

Par ailleurs, les effets indésirables rares peuvent ne pas être identifiés au cours du développement. Il est donc essentiel que tout au long de la vie du médicament, ces données soient complétées via la mise en place d'un plan de pharmacovigilance, qui fait partie du plan de gestion des risques (PGR), fournit par la société fabricante. Le PGR d'un médicament biosimilaire repose sur les connaissances et l'expérience acquises avec le médicament de référence. Si une mesure prise pour gérer un risque particulier est appliquée au médicament de référence (matériel éducatif, par exemple), elle doit également être envisagée pour le médicament biosimilaire. A noter que l'immunogénicité soulève une problématique quant à l'autorisation d'interchangeabilité des biosimilaires, que nous aborderons plus tard.

### **2.2.5. Extrapolation à d'autres indications thérapeutiques**

A l'issue du processus d'essais cliniques, si l'EMA approuve le biosimilaire et estime qu'il existe une similarité thérapeutique, en termes d'efficacité et de sécurité, entre la référence et son biosimilaire, ce dernier peut être prescrit pour toutes les indications du produit de référence, y compris celles pour lesquelles il n'a pas été testé. C'est ce qu'on appelle une extrapolation.

Exemples d'extrapolations :

- Biosimilaire du G-CSF testé dans la neutropénie induite par la chimiothérapie ; approuvé pour toutes les indications du princeps, y compris la mobilisation des cellules souches pour la transplantation.
- Inflectra® et Remsima® biosimilaires d'infliximab testés dans la polyarthrite rhumatoïde et la spondylarthrite ankylosante ; approuvés pour toutes les indications du princeps Remicade®, y compris la maladie de Cröhn et la rectocolite hémorragique.
- Binocrit® biosimilaire d'Epres® (époétine alfa), obtient une indication pour la voie SC en oncologie pour les anémies provoquées par une chimiothérapie, alors que le développement clinique du produit n'avait été mené que chez des patients insuffisants rénaux chroniques pour la voie IV.

L'extrapolation repose sur une solide justification scientifique, déterminée au cas par cas par les organismes de réglementation. Les textes précisent que « *la justification dépendrait alors de l'expérience clinique menée pour l'indication la plus pertinente, des données de la littérature ou du fait que les mêmes mécanismes d'action ou récepteurs soient impliqués dans toutes les indications* » [1]. Si le mécanisme d'action de la substance active est complexe et que les récepteurs ou sites de liaison sont très nombreux (comme dans le cas des anticorps monoclonaux), des études supplémentaires seront nécessaires pour prouver que le médicament biosimilaire et le médicament de référence agiront de la même manière pour l'indication extrapolée. Les études de comparabilité doivent être complètes pour une indication clé, chez une population qui pourrait présenter d'éventuelles différences en matière de performance clinique [40].

Néanmoins, cette possibilité d'extrapolation à d'autres indications ne rassure pas, en général, les prescripteurs sur l'équivalence thérapeutique entre les biosimilaires et leurs princeps. En effet, l'insuffisance d'essais cliniques dans les indications n'ayant pas fait l'objet d'un développement spécifique, pourrait influencer sur la décision ou non de prescrire les biosimilaires pour des indications non testées. Il est donc important que les médecins soient sensibilisés à la prescription de biosimilaires et puissent avoir accès à une information complète et transparente. Les prescripteurs doivent avoir confiance dans l'utilisation des médicaments biologiques similaires pour l'ensemble de leurs indications approuvées, étant donné que toutes les indications ont été validées sur la base de preuves scientifiques.

### **2.3. Cadre législatif en France concernant la dispensation d'un biosimilaire**

Pour pouvoir aborder cette partie, il est nécessaire de faire la différence entre substitution et interchangeabilité. De plus, le cadre juridique réglementant la délivrance d'un biosimilaire n'est pas encore totalement fixé et soulève certaines questions. L'EMA ne régule pas ces décisions concernant l'interchangeabilité et la substitution qui relèvent directement des Etats membres. Sur ce sujet, il s'agit donc bien d'une décision politique et non sanitaire.

La substitution est l'acte pharmaceutique par lequel le pharmacien peut délivrer un médicament « copie » en remplacement du produit de référence, sans consulter le prescripteur. Dans le cas des biosimilaires, cet acte est restreint puisqu'il faut l'autorisation préalable du prescripteur et l'accord du patient. Cependant le décret d'application n'est toujours pas disponible à ce jour.

L'interchangeabilité est définie par la Commission Européenne comme l'acte médical par lequel le médecin en charge du suivi peut prescrire un médicament biosimilaire, figurant sur la liste, à la place d'un produit princeps (et inversement), ayant le même effet clinique.

La liste des groupes biologiques similaires précise :

- Le nom du médicament biologique de référence et les noms de médicaments biologiques similaires
- Dosage
- Forme pharmaceutique
- Dénomination commune de la substance active
- Titulaire de l'AMM
- Posologie
- Indication(s) thérapeutique(s)
- (excipients à effet notoire)

### 2.3.1. Quel droit de substitution aujourd'hui ?

Actuellement, la France fait office de pionnière dans l'établissement d'un cadre juridique évoquant la possibilité d'une substituabilité restreinte des médicaments biosimilaires par les pharmaciens d'officine. En effet, par le biais de l'article 47 de la Loi de Financement de la Sécurité Sociale (LFSS) pour 2014, les pharmaciens d'officine sont autorisés à remplacer un princeps par un biosimilaire, en initiation de traitement, selon certaines conditions :

- Création d'une « liste de référence » de médicaments biosimilaires par l'ANSM (voir **ANNEXE 2**), avec les éventuelles mises en gardes ou restrictions, pour informer les prescripteurs de l'existence de ces médicaments et les inciter à prescrire.
- Limitation de la substitution chez le patient naïf de tout traitement par une molécule biologique biosimilarisée ou en renouvellement.
- Information du prescripteur de la substitution.
- Mention sur l'ordonnance de la substitution et renseignement du dossier pharmaceutique.

Cependant, l'application de ces dispositions est soumise à la publication d'un décret en Conseil d'Etat, qui n'est pas paru à ce jour. Le prescripteur peut exclure pour des raisons particulières tenant au patient, la possibilité de substitution par la mention expresse « non substituable » portée sur la prescription sous forme exclusivement manuscrite.

De nombreuses questions sur les modalités de la mise en œuvre de ce projet de loi sont soulevées et restent à éclaircir (problématiques de référencement des produits, difficulté de traçabilité par exemple). Contrairement aux génériques, aucune incitation financière n'est pour l'instant prévue pour le pharmacien. Pourtant la marge gagnée pour le pharmacien, avec la délivrance de biosimilaires est bien inférieure à celle obtenue lors de la délivrance des génériques. La substitution est une condition essentielle au développement du marché mondial des biosimilaires. [3] L'aspect économique de la substitution n'a pour l'instant pas été abordé, mais il apparaît évident que pour se développer, une incitation financière du pharmacien d'officine sera nécessaire.

### **2.3.2. L'interchangeabilité à tout moment du traitement ?**

La Loi de Financement de la Sécurité Sociale (LFSS) pour 2017, a modifié les règles en vigueur relatives au recours aux médicaments biosimilaires. Il est désormais possible de remplacer à tout moment du traitement un médicament biologique par un médicament biologique similaire (article L. 5125-23-2 du Code de la Santé Publique). Cette modification de la législation, et l'introduction de la possibilité de recours aux médicaments biosimilaires à tout moment du traitement, s'est notamment appuyée sur le rapport de l'ANSM (mai 2016), qui fait état de l'analyse continue des données d'efficacité et de sécurité relatives à ces médicaments au sein de l'Union européenne, et sur l'évolution des connaissances. Ainsi, la prescription des médicaments biosimilaires devient-elle comparable à celle des autres médicaments biologiques, que ce soit à l'initiation ou au cours d'un traitement. [27].

Le prescripteur devra informer le patient de la spécificité des médicaments biologiques et, le cas échéant, de la possibilité de substitution. Le patient devra donner son accord. Une surveillance clinique appropriée lors du traitement et une traçabilité du médicament concerné, dans le dossier médical du patient seront assurées pour respecter les règles habituelles de bonne prescription. La prescription d'un médicament biologique se fait en dénomination commune et en nom de marque. [28].

### **2.3.3. Quelle dénomination pour les biosimilaires ?**

Aujourd'hui une grande majorité des biosimilaires est désignée par des noms de marques propriétaires comme les produits de références. C'est l'OMS qui accorde des Dénominations Commune Internationale (DCI) identiques aux biosimilaires et à leurs princeps, dans le cadre de sa fonction normative internationale. Toutefois, le laboratoire biosimilariseur peut utiliser un suffixe grec différent de celui du princeps s'il souhaite marquer les différences de glycosylation entre le biosimilaire et son princeps. C'est le cas avec certaines EPO biosimilaires comme Retacrit® (époétine zêta), biosimilaire d'Eporex® (époétine alfa).

Beaucoup d'autorités réglementaires nationales sont favorables à la proposition de l'OMS, quant à créer des DCI différenciées entre les biosimilaires et leurs princeps, seul moyen selon elles de garantir une meilleure traçabilité des traitements reçus. Néanmoins, ce système de nomenclature fait controverse sur le fait qu'il ne reflète pas que le biosimilaire n'est pas la

reproduction exacte de son princeps. Cela peut engendrer des erreurs de prescription notamment lors de l'interchangeabilité ou de la substitution.

Il est important de noter que pour le moment, aucun pays n'a imposé de dénomination spécifique aux biosimilaires. L'absence d'harmonisation internationale sur cette question, fait courir le risque d'une remise en cause de la légitimité de l'OMS à statuer. Une homogénéité dans la dénomination des biosimilaires conduira à réduire le risque d'incohérences pouvant survenir lors des processus d'achat de médicaments au sein des hôpitaux. La prise de position de l'OMS à ce sujet, constitue donc un facteur non négligeable dans l'évolution future du marché des biosimilaires.

#### **2.4. Réglementation pour le développement des biosimilaires aux Etats-Unis**

Comme nous l'avons cité brièvement dans les parties précédentes, l'adoption d'un cadre réglementaire à l'homologation des *follow-on biologics* (équivalent des biosimilaires sur le marché américain) présente un grand retard par rapport à l'UE. Un des premiers éléments pouvant expliquer ce retard, tient au discours tenu par les industriels pharmaceutiques opposants aux biosimilaires. Ceux-ci remettent en cause la démonstration de l'équivalence des biosimilaires au princeps, tant sur le plan de l'efficacité que de la sécurité d'utilisation, notamment s'il y a interchangeabilité entre princeps et biosimilaire. L'accent est mis sur une évaluation jugée insuffisante concernant le risque immunogène. Les firmes commercialisant des produits innovants soutiennent que, pour prouver la similarité en termes d'efficacité et de sécurité d'utilisation, les mêmes exigences réglementaires de développement devraient être appliquées aux laboratoires biosimilaires. Cela impliquerait la réalisation d'études cliniques de phase III complètes, et ce pour chaque indication thérapeutique du produit princeps. Pour les industriels du générique et les laboratoires « copieurs », mettre en place de telles études représenterait un temps et un coût considérable. Ils se sont toujours exprimés favorablement à l'élaboration d'un cadre juridique simplifié pour la procédure d'AMM sur le modèle de ce qui est déjà proposé en Europe.

L'autre frein pouvant expliquer la réticence aux biosimilaires aux Etats-Unis est la législation encadrant ceux-ci notamment sur la question de la similarité et de l'interchangeabilité (ou substitution en Europe). A savoir que les agences européennes et japonaises du médicament

ont choisi de séparer la question de la similarité et de l'interchangeabilité entre biosimilaire et princeps, *la similitude pour l'enregistrement des biosimilaires* ne donne pas lieu à *une similitude pour la substitution*.

#### **2.4.1. FDA (Food and Drug Administration)**

La FDA est un organisme du ministère de la santé et des services sociaux. C'est l'équivalent américain de l'EMA. Plusieurs bureaux, appelés centres, le compose comme le centre de médecine vétérinaire, le centre pour la sécurité alimentaire ou encore le bureau des affaires réglementaires.

Les demandes d'AMM se font auprès de la FDA et sont examinées par deux centres d'évaluation : CBER (Center for Biologics Evaluation and Research) et le CDER (Center for Drug Evaluation and Research). Pour les médicaments biologiques, le centre le plus spécifique sera le CDER.

La législation américaine s'organise autour de deux lois fondatrices que nous allons présenter ci-dessous.

##### **2.4.1.1. La Federal Food Drugs and Cosmetic Act (FDCA)**

C'est une loi fédérale datant de 1938, signée par le président Roosevelt. Cette loi qui a permis renforcer les pouvoirs de l'administration fédérale et notamment de la FDA, en matière d'AMM de médicaments chimiques. Curieusement, le FDCA de 1938 régit aussi la procédure d'AMM de quelques biomédicaments comme l'insuline, le glucagon, la calcitonine et l'hormone de croissance. A l'époque l'autorité réglementaire qui était compétente était les National Institutes of Health (NIH) et pas la FDA. Dans le début des années 80, de nombreux brevets de médicaments chimiques expirent, la FDA doit alors prendre les dispositions nécessaires pour simplifier la procédure d'enregistrement des copies de médicaments chimiques. Cette loi bascule en 1984, avec de nouvelles procédures « abrégées » de demandes d'autorisation : la première s'applique aux médicaments génériques et aux produits biologiques déjà couverts par la FDCA (démonstration de bioéquivalence entre le produit et le princeps par des études de biodisponibilité, études cliniques sur l'homme non requises) ; la seconde concerne les modifications apportées à des médicaments déjà sur le marché. [26]

Ces procédures sont requises par la FDA pour garantir l'efficacité et la sécurité des médicaments.

#### **2.4.1.2. Le Public Health Service Act (PHSA)**

C'est une loi fédérale américaine datant de 1944, qui précise les conditions d'homologation des médicaments biologiques, sauf ceux qui concerne la FDCA (que nous avons précédemment cités). Les essais cliniques ne sont pas imposés, mais la loi exige que la FDA garantisse la pureté, l'efficacité et la sécurité des médicaments autorisés, via des recommandations précisées par deux centres, le CBER et le CDER. A l'origine, ces recommandations ont été conçues pour aider les industriels à justifier réglementairement une variation dans le procédé de fabrication et préciser dans quels cas ils n'étaient pas soumis à fournir de nouveaux résultats d'essais cliniques chez l'homme. Cette loi aussi pour objectif de valoriser la biotechnologie moderne dans la production de médicaments biologiques, car le rendement est meilleur, il y a moins de contaminations du matériel biologique produit, les techniques utilisées sont plus récentes et la protéine thérapeutique mieux définie.

#### **2.4.1.3. Le Biologics Price Competition and Innovation Act (BPCIA)**

Cette loi a été proposée sous l'administration Obama en 2009 et votée en 2010, elle est venue améliorer le PHSA. Aucune législation relatives aux *follow-on biologics* n'existait auparavant aux Etats-Unis. Elle assure une voie d'homologation des biosimilaires plus simple, proche de celle élaborée dans l'UE et remplace le terme « *follow-on biologics* » par « *biosimilar* ». Le BPCIA prévoit que la FDA évalue la biosimilarité du produit pour lequel l'AMM est demandée et l'interchangeabilité du produit avec son princeps (à savoir l'acte pharmaceutique de « substitution »). A ce jour, la FDA n'a pas encore défini le niveau de preuves supplémentaires nécessaire pour qu'un biosimilaire puisse être interchangeable. Les preuves demandées auront une exigence scientifique encore plus élevée que celle demandée pour prouver la biosimilarité du produit par rapport au princeps. La loi précise que le premier biosimilaire interchangeable commercialisé sur le marché américain bénéficiera d'une période d'exclusivité commerciale de 12 mois, au cours de laquelle aucun autre biosimilaire qualifié d'interchangeable ne pourra être commercialisé. [14].

Malgré cela, la pénétration des biosimilaires dans l'arsenal thérapeutique américain reste incertaine. Le marché étasunien équivaut à la moitié du marché mondial des médicaments biologiques en volume et en valeur, mais le retard concernant la réglementation spécifique aux biosimilaires a considérablement freiné l'expansion de leur marché.

## 2.5. Comparaison entre génériques et biosimilaires

Le concept de biosimilarité a longtemps été comparé à celui du médicament générique. Ces deux notions sont très différentes bien qu'elles présentent des aspects assez semblables notamment sur le plan de l'intérêt économique. Nous présenterons brièvement les principales différences entre les génériques et les biosimilaires (voir **Tableau 4**), montrant que le processus d'enregistrement de ces derniers est plus contraignant que celui des génériques.

Principales différences entre les génériques et les biosimilaires		
	Générique	Biosimilaire
<b>Production</b>	Synthèse chimique	Synthèse biologique – ADN recombinant
<b>Concept</b>	Bioéquivalence	Similarité biologique et clinique
<b>Circuit réglementaire</b>	Court – dossier simplifié – dossier bibliographique	En Europe : guidelines pour l'enregistrement des biosimilaires
<b>Dossier</b>	Etudes de biodisponibilité (phase 1)	Essais cliniques (phases I, II, III)
<b>Temps de développement</b>	Court (3 ans)	Plusieurs années (6 à 9 ans)
<b>Coût estimés de développement</b>	Environ 2 millions d'euros	150 à 300 millions d'euros
<b>Dénomination</b>	DCI + nom fabricant	DCI du produit princeps
<b>Substitution</b>	Totale et encouragée	Limitée

**Tableau 4 : Différences entre les produits génériques et les produits biosimilaires [3]**

Nous allons maintenant aborder les quelques points communs que l'on retrouve chez les biosimilaires et les génériques concernant la propriété industrielle, la protection juridique des données d'AMM des princeps et l'impact économique. Ils sont protégés par deux systèmes juridiques identiques : comme pour les génériques, la commercialisation des biosimilaires ne peut avoir lieu qu'après expiration de la période de protection par brevet et de la période d'exclusivité des données d'AMM pour le princeps. Un autre point important, qui nous permettra de faire la transition avec la prochaine grande partie de cette thèse, est l'aspect économique avec la réduction du coût des médicaments pour les systèmes de santé. Actuellement, en France, les prix des biosimilaires commercialisés en ville sont en baisse de 20 % par rapport aux prix de leur référence, alors qu'ils sont en baisse de 60 % pour les génériques par rapport aux prix de leur princeps. Le rabais pratiqué pour les biosimilaires peut paraître dérisoire en comparaison à celui appliqué aux génériques, mais rapporté aux prix des molécules biologiques de référence, les économies obtenues avec les biosimilaires sont considérables.

### 3. Enjeux économiques et politiques

#### 3.1 Marché des médicaments biologiques

Pour comprendre l'origine de l'essor actuel du marché des médicaments biologiques similaires et leur impact sur l'économie il faut voir quelle place tient le marché des médicaments biologiques. En effet ceux-ci sont des produits innovants et onéreux et représentent un coût considérable pour les dépenses de santé dans les pays occidentalisés. Ils sont impliqués dans la prise en charge de pathologies graves, notamment de maladies caractérisées par le déficit d'une protéine qu'il faut supplanter. En oncologie comme dans le domaine des maladies auto-immunes, ce sont les produits biologiques qui tirent la croissance, représentant désormais un quart du marché pharmaceutique mondial.

Selon les résultats de l'étude produite par IQVIA, on les retrouve d'ailleurs parmi les 10 premières familles de médicaments vendus en France en 2018 (**Figure 17**).

Total des ventes	Chiffre d'affaires						Contribution
	Mar'18		Jan à mar'18		CMA mar'18		
	millions d'euros						
	1 694	+0,1%	4 898	-0,1%	19 245	-1,0%	Croissance totale : -189
1 Anticancéreux	156	+18,6%	436	+18,0%	1 618	+11,4%	
2 Thrombolytiques	99	+6,7%	282	+8,7%	1 091	+9,6%	+96
3 Immunosuppresseurs	40	+18,9%	114	+20,3%	429	+26,9%	+91
4 Médicaments ophtalmologiques hors myotiques et antiglaucomateux	72	+6,6%	208	+10,2%	777	+8,5%	+61
5 Immunomodulateurs (Polyarthrite rhumatoïde)	77	+1,0%	222	+2,1%	902	+2,5%	+22
6 Autres médicaments du système respiratoire	8	+24,3%	24	+20,9%	88	+23,0%	+17
7 Antidiabétiques	88	+1,0%	253	+2,2%	1 013	+1,4%	+14
8 Hématologie hors thrombolytiques et érythropoïétines	10	+10,0%	28	+12,3%	108	+10,4%	+10
9 Hormones	52	+1,9%	150	+2,7%	581	+1,8%	+10
10 Sclérose en plaque	40	+2,9%	114	+2,5%	450	+1,4%	+6

IQVIA, données LMPSO

Figure 17: Top 10 des ventes selon les familles de médicaments en France, en 2018 (prix fabricant HT)- CMA= Cumul Mobile Annuel

A l'occasion de la publication de son bilan 2017, le LEEM (Les Entreprises du médicament) dresse un panorama du marché pharmaceutique mondial (**Tableau 5**).

Produit	Laboratoire	Classe thérapeutique	Part de marché mondiale en 2017
<b>HUMIRA</b>	Abbvie	Antirhumatismes	2,2%
<b>ENBREL</b>	Pfizer	Antirhumatismes	1,0%
XARELTO	Bayer	Antithrombotiques	0,8%
<b>REMICADE</b>	MSD	Antirhumatismes	0,8%
HARVONI	Gilead Sciences	Anti-hépatite C	0,8%
ELIQUIS	BMS	Anticoagulant	0,8%
LYRICA	Pfizer	Anti-épileptiques	0,6%
JANUVIA	MSD	Antidiabétiques	0,7%
HERCEPTIN	Roche	Anticancéreux	0,6%
<b>AVASTIN</b>	Roche	Anticancéreux	0,6%
<b>TOTAL</b>			<b>8,9%</b>

**Tableau 5 : les 10 produits les plus vendus dans le monde en 2017 (en gras les produits biologiques). Source : IQVIA**

Sur les dix premiers médicaments ayant généré le plus de chiffre d'affaire dans le monde en 2017, cinq sont biologiques dont la première place revient à un blockbuster (qui génère plus de 16 milliards de dollars de chiffre d'affaire par an) : l'anticorps monoclonal, Humira® (adalimumab) qui est utilisé entre autres dans la polyarthrite rhumatoïde ou la maladie de Crohn.

Le marché mondial des médicaments biologiques était évalué à 169 milliards de dollars, en 2012, ce qui représentait 18 % du marché pharmaceutique global (comprenant les médicaments chimiques et biologiques). Actuellement, ces estimations se situent à plus de 200 milliards de dollars sur le marché mondial et devrait atteindre jusqu'à 250 milliards de dollars en 2020 (Cf. **Figure 18**).

Ce marché est en constante évolution avec une croissance de 3 à 4 % par an [3], ce qui représente un réel dynamisme dans l'industrie pharmaceutique. Alors que le marché pharmaceutique total est en stagnation, voire en régression.

Puisque le marché pour nombre de biomédicaments est important, et tout spécialement pour les anticorps monoclonaux, il existe une réelle motivation pour les fabricants de biosimilaires à essayer de pénétrer le marché. En effet, arriver à accrocher 5% de parts de marché d'un médicament générant 1 milliard de \$ pourrait engendrer un excellent retour sur

investissement. Malgré le risque d'échec, les biosimilaires ont le potentiel de dépasser les niveaux de référence de tous les autres types de recherches et développement de l'industrie pharmaceutique classique, ce qui est une des principales raisons à l'augmentation des alliances ces cinq dernières années.

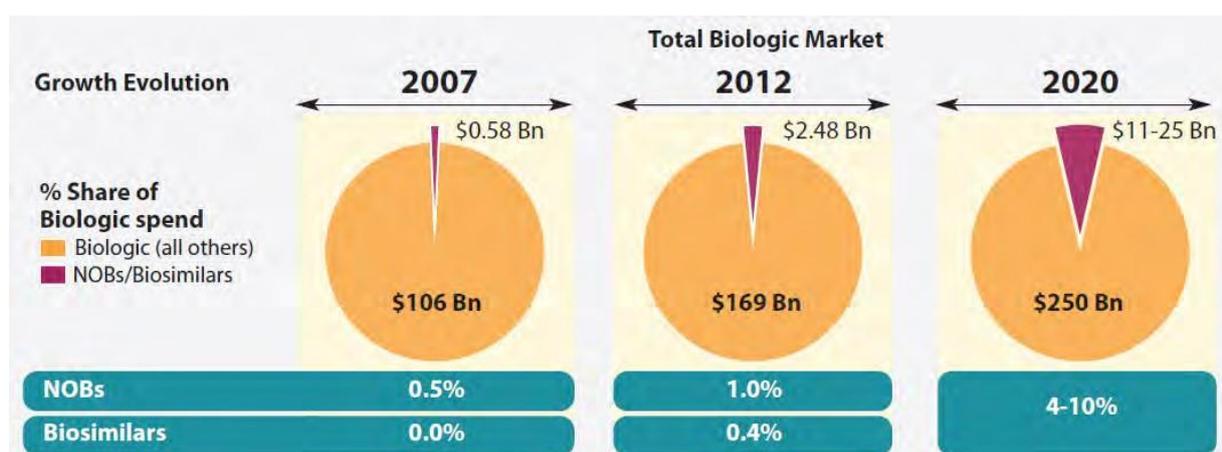
De plus, au niveau mondial, on remarque un déséquilibre dans la répartition géographique du marché des médicaments biologiques : les Etats-Unis concentrent à eux seuls près de la moitié du marché alors que les cinq plus grands marchés de l'UE (Allemagne, France, Espagne, Italie et Royaume-Unis) représentent 21.6 % du marché, les japonais ont une part de marché de 9.1%. Le reste du marché des médicaments biologiques est occupé par les pays émergents, soit 7.5% du marché [1].

### **3.2 Marché mondial et européen des biosimilaires : âge d'or pour les biosimilaires ?**

Les chiffres sur le marché des biologiques cités précédemment, nous amènent à formuler deux remarques. La première est que la position ultra-dominante des États-Unis sur le marché des biomédicaments lui confère un rôle central sur les dynamiques à venir dans ce secteur et donc *in fine* sur les biosimilaires. La seconde est que l'essentiel de ce marché se concentre aujourd'hui sur les pays dits « développés » dont les marchés peuvent être considérés comme plus « matures », ce qui contraste avec la situation sur le marché pharmaceutique global où ce sont les pays émergents qui sont à l'origine de la croissance du marché mondial depuis plusieurs années [24].

Afin de fournir des analyses cohérentes, IQVIA (ex IMS Health) classe les « copies » de médicaments biologiques en deux groupes : les biosimilaires (ou encore désigné par le terme de produit biologique ultérieur PBU), approuvés selon la réglementation européenne et les médicaments biologiques non originaux, les NOBs (Non-Original Biologics) correspondant aux Produits Biologiques Ultérieurs non biosimilaires (PBU). Ce sont des copies de médicaments biologiques princeps qui n'ont pas été enregistrées par une voie réglementaire dédiées aux biosimilaires, mais par d'autres voies réglementaires n'impliquant pas la comparaison au princeps au cours de leur développement. Les médicaments biologiques non originaux sont fréquemment développés dans les pays émergents.

Les parts de marchés pour les NOBs et les biosimilaires étaient en 2012 respectivement à 1 % et 0,4 %, soit environ 2.5 milliards de dollars. Selon certaines prévisions, la part des biosimilaires sur le marché des médicaments biologiques devrait s'élever à 4 à 10 %, à l'horizon 2020, soit un chiffre d'affaires de 10 à 25 milliards de dollars sur un marché global des biomédicaments qui approche les 250 milliards de dollars (**Figure 18**). Les économies engendrées par l'arrivée des biosimilaires au cours des cinq prochaines années au sein des cinq principaux marchés de l'UE (Allemagne, Espagne, France, Italie et Royaume-Uni) et aux États-Unis (soit près de deux tiers du marché mondial des médicaments biologiques) pourraient atteindre entre 49 et 98 milliards d'euros à l'horizon 2020. Cette forte croissance est expliquée par les prochaines chutes de brevet de nombreux biomédicaments, que nous aborderons dans les parties suivantes



**Figure 18 : Evolution du marché des produits biologiques non originaux, des biologiques et des biosimilaires [25]**

L'Europe, parmi les pays développés, représente le marché le plus important en termes d'approbation de médicaments biosimilaires. L'EMA a actuellement autorisé la commercialisation de 41 biosimilaires sur son territoire (**voir Tableau 6**) répartis autour des 9 classes thérapeutiques suivantes: l'hormone de croissance, l'érythropoïétine, le facteur de croissance de la lignée granulocytaire (G-CSF), l'inhibiteur du TNF alfa, l'hormone folliculostimulante (FSH), l'insuline, l'hormone parathyroïdienne, héparine et anticorps monoclonaux.

**Tableau 6 : Liste de référence des médicaments biosimilaires autorisés en Europe et commercialisés en France (au 1<sup>er</sup> Juillet 2018). En rouge, les produits commercialisés en France.**

Substance Active	Biomédicaments de référence	Médicament biosimilaire autorisé en Europe au 1 <sup>er</sup> Juillet 2018	Date d'autorisation EMA	Médicament biosimilaire commercialisé en France au 1 <sup>er</sup> Juillet 2018
adalimumab	Humira®	Amgevita®	22/03/2017	Non
		Solymbic®	22/03/2017	Non
		Cyltezo®	10/11/2017	Non
		Imraldi®	24/08/2017	Non
énoxaparine sodique	Lovenox®	Inhixa®		Non
		Thorinane®	15/09/2016	Non
		Crusia®		Oui
epoetine	Eprex®	<b>Binocrit®</b>	28/08/2007	<b>Oui</b>
		Epoetin Alfa Hexal®	28/08/2007	Non
		Abseamed®	28/08/2007	Non
		<b>Retacrit®</b>	18/12/2007	<b>Oui</b>
		Silapo®	18/12/2007	Non
etanercept	Enbrel®	<b>Benepali®</b>	14/01/2016	<b>Oui</b>
		<b>Erelzi®</b>	23/06/2017	<b>Oui</b>
		Lifmior®	13/02/2017	Non
trastuzumab	Herceptin® (pas de biosimilaire associé pour HERCEPTIN 600mg, solution pour injection SC)	<b>Herzuma®</b>	09/02/2018	<b>Oui</b>
		Ontruzant®	15/11/2017	<b>Oui</b>
		<b>Kanjinti®</b>	16/05/2018	<b>Oui</b>
Bevacizumab	Avastin®	MVASI®	15/01/2018	Non

filgrastim	Neupogen®	Tevagrastim®	15/09/2008	Oui
		Ratiograstim®	15/09/2008	Non
		Filgrastim Hexal®	06/02/2009	Non
		Zarzio®	06/02/2009	Oui
		Nivestim®	08/06/2010	Oui
		Grastofil®	18/10/2013	Non
follitropine alfa	GONAL-f®	Accofil®	18/09/2014	Oui
		Ovaleap®	27/09/2013	Oui
infiximab	Remicade®	Bemfola®	27/03/2014	Oui
		Remsima®	10/09/2013	Oui
		Inflectra®	10/09/2013	Oui
		Flixabi®	26/05/2016	Oui
insuline glargine	Lantus®	Zessly®	18/05/2018	Oui
		Abasaglar®	09/09/2014	Oui
Insuline lispro	Humalog®	Lusduna®	04/01/2017	Non
		Insuline Lispro Sanofi	19/07/2017	Non
rituximab	Mabthera®  (les spécialités MABTHERA 1400mg et 1600mg, solution pour injection sous-cutanée n'ont pas de médicament biosimilaire associé)	Truxima®	17/02/2017	Oui
		Blitzima®	13/07/2017	Non
		Ritamvia®	13/07/2017	Non
		Rituzena®	13/07/2017	Non
		Rixathon®	15/06/2017	Oui
		Riximyo®	15/06/2017	Non
somatropine	Genotropin®	Omnitrope®	12/04/2006	Oui
teriparatide	Forsteo®	Movymia®	11/01/2017	Non
		Terrosa®	04/01/2017	Non

L'expérience « pratique » de l'Europe avec les biosimilaires est particulièrement utile pour la FDA (les deux agences échangent leurs informations) notamment dans son évaluation de nouvelles demandes d'autorisation. Depuis fin 2013, des sociétés ont fait autoriser et ont lancé des biosimilaires de biologiques très complexes (anticorps monoclonaux) en Europe, comme les premiers biosimilaires d'infliximab, Remsima® du sud-coréen Celltrion et Inflectra® de l'américain Pfizer (Hospira). Trois ans plus tard, en Avril 2016, la FDA a approuvé le premier biosimilaire complexe américain d'infliximab, Inflectra®.

### 3.2.1 Chute des brevets

Nous sommes actuellement dans une période charnière pour le marché des biosimilaires. En effet la majorité des médicaments biologiques blockbusters ont vu leur brevet tomber dans le domaine public ces dernières années (**Tableau 7**). Ce marché représente une opportunité très attractive pour les industriels puisqu'il représente une somme estimée entre 11 et 25 milliards de dollars pour 2020 [24].

Nom commercial	DCI	Aire thérapeutique	Titulaire AMM	Date expiration brevet UE	Date expiration brevet USA
Humira®	Adalimumab	Rhumatologie, Gastro-Entérologie, Dermatologie	AbbVie	2018	Expiré (2016)
Enbrel®	Etanercept	Rhumatologie, Dermatologie	Pfizer	Expiré (2015)	2028 (extension)
Lantus®	insuline glargine	Endocrinologie	Sanofi	Expiré (2015)	Expiré (2015)
Remicade®	Infliximab	Rhumatologie, Gastro-Entérologie, Dermatologie	Janssen (Johnson & Johnson)	Expiré (2015)	2018
Mabthera®	Rituximab	Oncologie/ Hématologie, Rhumatologie	Roche	Expiré (2013)	Expiré (2016)
Avastin®	Bevacizumab	Oncologie/ Hématologie	Genentech (Roche)	2022	2019
Herceptin®	Trastuzumab	Oncologie/ Hématologie	Roche	Expiré (2014)	2019
Lucentis®	Ranibizumab	Ophtalmologie	Novartis	Expiré (2016)	Expiré (2016)
Neulasta®	Perfilgrastim	Oncologie/ Hématologie	Amgen	Expiré (2017)	Expiré (2015)

**Tableau 7 :** Calendrier des expirations de brevets dans l'UE et aux Etats-Unis des premiers médicaments biologiques blockbusters [24]

Le Remicade® (infliximab) est le premier d'une longue série d'anticorps monoclonaux à perdre son brevet dans l'UE, en 2015. Faisant partie de la classe des anti-TNF alfa, il est indiqué dans le traitement de pathologies comme la polyarthrite rhumatoïde, la maladie de Crohn, la rectocolite hémorragique et le psoriasis sévère.

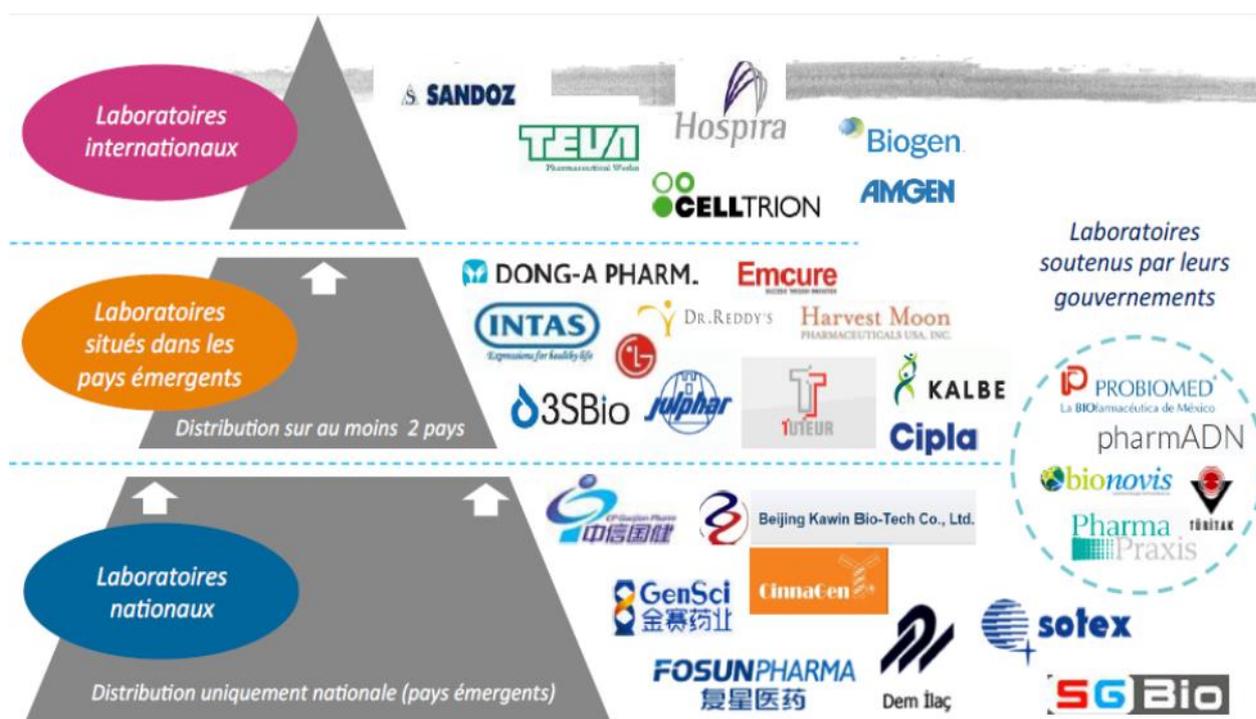
On remarque pour Enbrel®, que l'expiration de son brevet aura lieu plus tardivement aux Etats-Unis, en 2028. En effet, le laboratoire original Amgen/Pfizer a bénéficié d'un brevet déposé tardivement ce qui prolonge la durée de vie commerciale du produit à 30 ans. En revanche, en Europe le biosimilaire d'Enbrel® est déjà commercialisé sous le nom de Benepali®.

Pour le médicament le plus vendu au monde, Humira®, quatre de ses biosimilaires se sont vu accorder des AMM européennes par la Commission européenne, suite à l'avis de l'EMA, courant de l'année 2017 : Amgevita®, Solymbic®, Cyltezo® et Imraldi®. Cependant aucun d'entre eux n'était commercialisé en France au 1<sup>er</sup> Juillet 2018. Toutefois, après une longue bataille judiciaire, le laboratoire original Abbvie est parvenu à un accord avec un des laboratoires biosimilariseur Amgen pour que ce dernier ne commercialise son biosimilaire Amgevita® qu'après le 31 Janvier 2023 aux Etats-Unis, pays qui génère les deux tiers des revenus de ce blockbuster [29]. Par contre, il devrait le vendre en Europe à partir d'octobre 2018. Il faut dire qu'Abbvie tient fortement à ce traitement puisqu'il représente plus de 60% de son chiffre d'affaires. Néanmoins, Amgen n'est pas le seul laboratoire à développer un biomédicament reproduisant les effets de l'Humira. On compte plus de dix acteurs alléchés par les revenus potentiels d'une copie du médicament le plus vendu au monde. Le laboratoire allemand Boehringer Ingelheim, qui a obtenu l'accord de la FDA pour commercialiser le Cyltezo®, devient ainsi la deuxième société à obtenir cette autorisation [30].

### 3.2.2 Les principaux acteurs de l'industrie des biosimilaires

Il existe différents profils de laboratoires « copieurs » de médicaments biologiques (*figure 19*), cependant ils ne fabriquent pas tous des biosimilaires au sens strict. Dans les marchés très réglementés comme l'Europe, l'Amérique du Nord, le Japon et l'Australie, le développement et la fabrication des « vrais » biosimilaires (au sens européen du terme) sont réservés à certains profils de laboratoires. En effet, la bioproduction suppose une importante capacité d'investissement pour se positionner sur le marché des biosimilaires. Les principaux laboratoires se partageant ce marché sont les suivants :

- **Sandoz** qui est la division générique et biosimilaire, du groupe suisse Novartis, il est le leader dans le secteur des biosimilaires avec trois produits commercialisés : Omnitrope<sup>®</sup>, Binocrit<sup>®</sup> et Zarzio<sup>®</sup> ;
- **Hospira**, acquis par Pfizer en 2015, est un laboratoire spécialisé dans les dispositifs médicaux et les médicaments injectables, bien implanté à l'hôpital. Il est le second acteur avec des produits dans trois aires thérapeutiques différentes (EPO : Retacrit<sup>®</sup>, G-CSF : Nivestim<sup>®</sup> et Inflectra<sup>®</sup> biosimilaire de l'infliximab).
- **Teva**, laboratoire israélien leader mondial des génériques, avec des G-CSF Ratiopharm<sup>®</sup>, Tevagrastim<sup>®</sup> et une hormone folliculo-stimulante Ovaleap<sup>®</sup> ;
- **Celltrion**, nouvel entrant dans le marché des biosimilaires avec le biosimilaire du Remicade<sup>®</sup>, Remsima<sup>®</sup> déjà commercialisé et plusieurs anticorps monoclonaux en développement.



**Figure 19 : Typologie des laboratoires biosimilarisateurs [31]**

Pour ce qui est des laboratoires localisés dans les pays émergents et les laboratoires nationaux (ils fabriquent et distribuent leurs produits uniquement dans le pays où ils sont situés) la plupart développent des produits biologiques ultérieurs PBU (précédemment cités) non biosimilaires. Ces derniers sont en forte croissance dans les pays en voie de développement. Les réglementations des biosimilaires au sein des pays émergents sont moins strictes et exigeantes que le sont les recommandations européennes, japonaises ou étasuniennes. C'est la raison pour laquelle les industriels présents dans ces pays s'orientent plus facilement vers la production de PBU non biosimilaires plutôt que des biosimilaires. Compte tenu des réglementations en vigueur dans les pays occidentaux, les PBU non biosimilaires ne peuvent pas être importés vers les marchés matures, ce qui, à la différence des génériques, interdit toute compétition sur le marché des « copies » de médicaments biologiques entre les firmes implantées dans les pays occidentaux et celles au sein des pays émergents.

L'arrivée de nouveaux biosimilaires et la chute de brevets de nombreux médicaments biologiques blockbusters attirent les convoitises sur le marché et stimule la concurrence au sein de l'industrie pharmaceutique. Certaines entreprises collaborent avec des producteurs de matières premières pharmaceutiques pour la production des biosimilaires comme Teva, Stada, Hospira.

De grands groupes technologiques et électroniques montrent un certain engouement pour les biotechnologies, comme le géant de la téléphonie Samsung qui a signé des accords avec Quintiles et qui compte bien poursuivre ses *joint-ventures (JV)* biotechnologiques (*entreprise commune, ou coentreprise, créée par deux entreprises ou plus, détenue à part variables par ces dernières*). Il a prévu d'investir plus de 2,1 milliards de dollars US d'ici 2020 dans son activité biopharmaceutique. Alors que Samsung Biologics (JV avec Quintiles) se concentre dans un premier temps à de la prestation de services en fabrication, Samsung a aussi mis en place une JV avec Biogen Idec (Samsung Bioepis) pour développer, fabriquer et commercialiser des biosimilaires. Samsung a contribué à hauteur de 85% (255 millions US\$) contre 15% (45 millions US\$) pour Biogen Idec. Pour les six premiers mois de l'année 2018, les ventes en Europe de la société Samsung Bioepis ont atteint 254 millions de dollars. Les ventes de ses deux biosimilaires à savoir le Benepali® (étanercept) et le Flixabi® (infliximab), ont bondies de 62 % durant la période Janvier-Juin 2018, avec 236 millions de dollars pour le Benepali® et des ventes multipliées par sept générant 17,8 millions de dollars pour le Flixabi®. Les données étaient de 379 millions de dollars de ventes en 2017, pour les deux biosimilaires [32]. Par ailleurs, la société lancera en Octobre 2018 son biosimilaire Imraldi®, produit biosimilaire d'Humira®. La Commission européenne a accepté la demande de Samsung Bioepis de vendre Imraldi® dans 28 pays membres de l'UE. Il sera commercialisé aux Etats-Unis à partir de 2023, si la société reçoit l'approbation réglementaire [33].

Fujifilm and Kyowa Hakko Kirin sont aussi en JV à 50-50 pour le développement de médicaments biosimilaires. En 2011, Fujifilm a racheté Merck BioManufacturing Network, un des leaders dans la prestation de service pour la fabrication et le développement dans l'industrie biopharmaceutique.

On retrouve également dans les acteurs de ce marché des biosimilaires, des prestataires de services comme Quintiles ou Parexel. Ils fournissent des services de développement clinique, comme le développement des médicaments, la pharmacologie clinique, les essais cliniques, du consulting en affaires réglementaires ou encore le remboursement.

Ces différentes collaborations pour le développement des médicaments biosimilaires ont permis aux industriels d'arriver sur le marché plus rapidement et réduire les coûts ainsi que les risques associés avec le développement des activités. Les grands groupes génériqueurs ont pu augmenter leurs marges, les prestataires de service devenir des acteurs à part entière dès

les premiers stades de développement, et les nouveaux entrants (Samsung, Fujifilm) avoir une opportunité d'entrer dans ce marché de manière stratégique en apportant les fonds financiers.

### **2.1.1 Quel impact sur les prix et pénétration des biosimilaires sur le marché international ?**

L'essor de la commercialisation des biosimilaires s'explique entre autre, par les pressions exercées par les organismes de santé dans les pays développés pour réaliser des économies et maîtriser les dépenses de santé. Et pour cause, le coût d'un médicament biologique est bien supérieur à celui des médicaments issus de la synthèse chimique et représente des dépenses importantes.

En Europe, le prix de vente d'un biosimilaire est en moyenne de 20 à 30 % moins cher que le prix du médicament biologique de référence, suivant les classes thérapeutique et les pays:

- En **Italie**, les réductions de prix appliquées varient de 15 à 22% et une réduction complémentaire est accordée dès lors que des seuils de volumes prédéfinis sont atteints.
- En **Espagne**, les biosimilaires sont vendus 20 % à 30 % moins chers que le prix des produits biologiques originaux, tel que convenu avec la commission interministérielle en charge des questions tarifaires.
- Au **Royaume-Uni**, il n'existe pas de mesure spéciale concernant la tarification ou les modalités de remboursement des biosimilaires. La baisse de prix pratiquée au lancement d'un produit biosimilaire par rapport au prix du princeps est généralement de l'ordre de 20% à 25%.
- En **France**, la baisse de prix pratiquée est d'environ 20 %. Certains experts espèrent réaliser une économie de 500 millions à 1 milliard d'euros (en prix fabricant par an) à l'horizon 2020, en ouvrant la voie à la substitution en officine des médicaments biologiques par des biosimilaires, sous certaines conditions.
- En **Allemagne**, la baisse de prix est comprise entre 25 % et 30 %. Ce pays a d'ailleurs réalisé une économie annuelle de 60 millions d'euros lors de la première introduction sur le marché du biosimilaire d'une EPO [34].

Ce différentiel de prix est globalement plus faible que dans le cas du générique, dont les écarts avec leur princeps peuvent aller jusqu'à 70 ou 80 % du prix du princeps.

Dans les années à venir, le fait de pouvoir disposer d'alternatives aussi efficaces, sûres et à faibles coûts, que les médicaments biologiques de références dans les mêmes indications, constitue un moyen majeur à la soutenabilité financière des systèmes de santé. Il est indispensable de mesurer la capacité réelle des biosimilaires à être compétitifs sur le marché concurrentiel des médicaments biologiques. Pour ce faire, il est intéressant d'analyser les conséquences de l'arrivée des biosimilaires en termes de prix au niveau international. Pour illustrer cela, nous reprendrons les résultats d'une étude, publiée dans la revue *Pharmacoeconomics* en 2016 [35]. Cette étude s'est penchée sur cette problématique, en analysant les niveaux de prix et les dynamiques de prix (prix fabricant hors taxes- PFHT) des G-CSF et des EPO biosimilaires par rapport à leurs médicaments de référence. Le prix des biosimilaires diffère significativement d'un pays à l'autre. Le constat a été réalisé sur les cinq principaux marchés européens de biomédicaments (Allemagne, Espagne, France, Italie et Royaume-Uni), ainsi que sur le marché japonais, entre 2007 et 2014. Une étude indépendante de la précédente nous donnera ses résultats concernant l'infliximab.

- **G-CSF**

En 2014 :

- Japon (pays où les prix sont les plus élevés pour les G-CSF) = 236,80 €/DDJ (Dose Définie Journalière) pour le G-CSF de référence et 158,1 €/DDJ pour les G-CSF biosimilaires.
- Espagne (pays où les prix sont les moins élevés)= 39,8 €/DDJ pour la référence et les G-CSF biosimilaires.
- Pour les autres pays, les écarts de prix entre G-CSF biosimilaires et G-CSF de référence étaient les suivants : - 7,8 % en France, - 23,0 % en Italie, - 28,8 % en Allemagne.

Les prix du G-CSF de référence et ses biosimilaires ont considérablement diminués dans plusieurs pays, depuis 2007, mais pas de manière systématique, comme pour les exemples suivants :

	2007	2009	2014	% de baisse	
<b>ESPAGNE</b>	<b>Prix du G-CSF de référence</b>	<b>63,3 €/DDJ</b>	-	<b>39,8 €/DDJ</b>	<b>- 40,9 %</b>
	<b>Prix Biosimilaires</b>	-	<b>47,3 €/DDJ</b>	<b>39,8 €/DDJ</b>	<b>- 15,9 %</b>
<b>FRANCE</b>	<b>Prix du G-CSF de référence</b>	<b>112,2 €/DDJ</b>	-	<b>95,4 €/DDJ</b>	<b>- 15 %</b>
	<b>Prix Biosimilaires</b>	-	<b>89,3 €/DDJ</b>	<b>88,8 €/DDJ</b>	<b>- 0,6 %</b>

Même si les baisses de prix sont variables d'un pays à l'autre, il est possible d'estimer que globalement l'arrivée des biosimilaires du filgrastim (G-CSF de courte durée d'action) a conduit à une baisse mécanique des prix des G-CSF biosimilaires et de leur G-CSF de référence, ceci montre bien que la concurrence est présente. On souligne que cette concurrence sur les prix se limite aux biosimilaires du filgrastim. En effet, pour les pays de l'étude, le prix du Neulasta®, pegfligrastim (G-CSF de longue durée d'action non « biosimilarisé ») n'est pas affecté par la concurrence des biosimilaires.

On observe que dans l'ensemble des pays étudiés, les écarts de prix entre les G-CSF biosimilaires et de référence ne sont pas liés à la pénétration des G-CSF biosimilaires. Par exemple, en Espagne, qui a le taux de pénétration des G-CSF biosimilaire le plus élevé (56,8 %), le prix de la référence et des biosimilaires étaient les mêmes en 2014, alors que pour le Royaume-Uni, où la pénétration globale était de 40,7%, les G-CSF biosimilaires étaient 12,2% plus chers que la référence cette même année.

- **EPO :**

En 2014 :

- Italie (prix les plus élevés) : 8,2 €/DDJ pour EPO de référence et 7,1 €/DDJ pour EPO biosimilaires.
- Japon (prix les plus bas) : 5,7 €/DDJ pour l'EPO de référence et 3,8 €/DDJ pour les EPO biosimilaires.

	2007	2009	2014	% de baisse	
<b>JAPON</b>	<b>Prix du G-CSF de référence</b>	<b>11 €/DDJ</b>	-	<b>5,7 €/DDJ</b>	<b>- 48,2 %</b>
	<b>Prix Biosimilaires</b>	<b>5,6 €/DDJ</b>	-	<b>3,8 €/DDJ</b>	<b>- 32,1 %</b>
<b>FRANCE</b>	<b>Prix du G-CSF de référence</b>	<b>8,6 €/DDJ</b>	-	<b>6 €/DDJ</b>	<b>- 30,2 %</b>
	<b>Prix Biosimilaires</b>	-	<b>6,6 €/DDJ</b>	<b>5,2 €/DDJ</b>	<b>- 21,2 %</b>

En Espagne et au Royaume-Uni, les EPO de référence ont vu leur prix baisser (- 30,4 % et - 16,1 % respectivement entre 2007 et 2014), alors que les prix de leur biosimilaires sont restés relativement stables.

Là encore, les écarts de prix entre biosimilaires et référence ne sont pas corrélés à la pénétration des EPO biosimilaires. En Allemagne, en 2014, le taux de pénétration des EPO biosimilaires est le plus élevé des pays étudiés (32,9 %) pourtant l'écart de prix entre les EPO biosimilaires et la référence est faible (- 2,2 %). Un autre exemple avec le Japon, où le taux de pénétration des EPO biosimilaires est de 10,6 % alors que l'écart de prix entre les EPO biosimilaires et l'EPO de référence important (-32,6 %).

Pour réaliser cette étude, les analyses de prix ont été effectuées sur les prix publics des produits (PFHT), c'est-à-dire les prix des produits en ville. Ces prix, pertinents pour mener des comparaisons internationales, n'intègrent pas les remises obtenues par les hôpitaux ou groupements d'achat auprès des laboratoires à l'issue des procédures de mise en place des

marchés publics menées au niveau local ou infrarégional. Cet élément est important puisque dans le cadre des appels d'offres menés par les hôpitaux ou par des structures régionales ou locales d'achat (*Clinical commissioning groups* au Royaume-Uni, caisses d'assurance maladie locales en Allemagne, etc.), la remise de prix entre les biosimilaires et leurs médicaments de référence joue le plus souvent un rôle central dans leur accès au marché. En Pologne, au Danemark ou en Norvège, les appels d'offres sont menés au niveau national. Il apparaît que les appels d'offres nationaux sont une des clés pour faire baisser les prix des biosimilaires et promouvoir leur utilisation au sein d'un pays.

### ➤ **Infliximab**

Comme pour les G-CSF et les EPO, l'analyse du prix de l'infliximab est soumise à la contrainte du fait qu'il est impossible d'avoir accès aux prix négociés par les hôpitaux et les structures décentralisées d'achat alors que l'infliximab est un produit réservé à l'usage hospitalier.

L'Allemagne apparaît être le pays de l'UE où le prix des infliximab biosimilaires est le plus élevé (21,7 €/DDJ) sur le premier semestre 2016 et la Norvège celui où il est le plus bas (4,8 €/DDJ) avec une baisse de – 66,2 % par rapport à l'infliximab de référence.

Pour ce qui est du lien entre le taux de pénétration des biosimilaires et l'écart de prix entre les infliximab biosimilaires et celui de référence, il n'y a pas de corrélation. A titre d'exemple, en Corée du Sud le taux de pénétration des biosimilaires d'infliximab est de 28,6 % alors que l'écart de prix entre biosimilaires et original est de – 4,3 % au premier semestre 2016.

Au contraire, cet écart de prix s'élève à – 33,5 % au Japon, alors que la pénétration des biosimilaires y est seulement de 1,7 % sur la même période.

Comme nous l'avons constaté, le taux de pénétration des biosimilaires n'est pas homogène et varie selon les pays et la France n'échappe pas à la règle puisqu'elle présente des taux différents de ses collègues européens.

La croissance du marché des biosimilaires dépendra des décisions des autorités de santé et de la pression des payeurs à encourager leur utilisation dans les principaux marchés partout dans le monde.

### 3.3 Leviers et barrières à l'accès au marché des biosimilaires

Afin de garantir la pérennité du marché des biosimilaires et maintenir les enjeux scientifiques et économiques à leur développement, il est important de repérer les leviers et les freins à l'accès au marché des biosimilaires. L'analyse des obstacles, permettra de mieux les combattre, de cibler quelles recommandations à développer et ainsi améliorer l'entrée des biosimilaires sur le marché.

#### 3.3.1 Barrières

On distingue 4 grandes catégories d'obstacles à l'accès au marché des biosimilaires :

- Barrières liées au développement et à la production :
  - Difficulté de l'exercice de comparabilité avec le princeps sur le plan de la qualité pharmaceutique.
  - Démonstration de la similarité avec le princeps sur le plan clinique (efficacité, sécurité).
  - Les conséquences de l'immunogénicité induite par le produit biosimilaire peuvent être plus ou moins graves. Un système de contrôle et de vigilance spécifique doit être mis en place par la firme pendant le développement, en amont de l'AMM mais aussi en aval.
  - Les procédés de fabrication complexes et coûts importants, induits par le coût des infrastructures notamment (entre 150 et 800 millions d'euros).
  
- Barrières réglementaires :
  - Des exigences scientifiques et techniques contraignantes pour leur enregistrement.
  - La problématique de la substitution, celle-ci n'est toujours pas autorisée au sens strict, aux Etats-Unis ou en Europe.
  - L'absence d'harmonisation internationale sur la question de la DCI des biosimilaires.
  - La mise en place de plans de gestion de risques lourds et la traçabilité des produits.
  - Le retard dans l'élaboration d'une réglementation aux Etats-Unis qui a freiné l'expansion du marché des biosimilaires.

➤ Barrières en termes de promotion :

- Le lancement commercial implique la mise en place de formations, programmes pédagogiques de sensibilisation à destination des professionnels de santé (médecins et pharmaciens) et des patients.
- La faiblesse des baisses de prix (entre 20 et 30%) d'un biosimilaire par rapport à son médicament de référence, risque de limiter l'attrait commercial de ces produits.

### **3.3.2 Leviers**

- La tension sur les prix, exacerbée par une population vieillissante, la crise financière ainsi que la baisse des économies induites par les produits génériques, doit favoriser le développement des produits biosimilaires.
- Les expirations de brevets de produits biologiques blockbusters vont accroître la taille du marché potentiel.
- Les procédures d'appels d'offre au niveau décentralisé sont considérées comme l'outil le plus approprié pour garantir l'accès aux biosimilaires sur les marchés nationaux.
- Les budgets limités de l'industrie pharmaceutique dans les pays en développement devraient favoriser les produits biosimilaires, ces derniers étant des alternatives plus économiques par rapport aux produits biologiques.
- L'aspect économique des extrapolations d'indication représente un levier au développement des médicaments biosimilaires sur le marché pharmaceutique. En effet, cela représente un avantage pour le laboratoire fabricant. S'il arrive à développer cliniquement un produit biosimilaire dans une ou plusieurs indications du princeps et si, selon certaines conditions, l'ensemble des indications du princeps sont octroyées au biosimilaire, cela permettrait de réduire le coût de ces développements et d'écourter la période de développement des biosimilaires.

### **3.4 Caractéristiques du marché français des biosimilaires**

La filière des biosimilaires en France connaît un développement sans précédent avec une hausse moyenne des ventes de plus de 32 %, entre 2012 et 2016, avec un montant de 206 millions d'euros pour les ventes en 2016, selon les données du GERS (Groupement pour l'Elaboration et la Réalisation de Statistiques) [36]. Néanmoins, il convient de relativiser ces chiffres, car s'il est indiscutablement en essor et intéresse un nombre très important de laboratoires dans le monde, le marché des biosimilaires ne représente encore que moins de 3 % du montant global des ventes de biomédicaments en médecine de ville en France.

Le potentiel d'économies pour la protection sociale est très important, et c'est un levier précieux pour pouvoir dégager des ressources pour financer l'innovation. Tous ces éléments nous amène à nous interroger sur la politique à mettre en place en France pour pérenniser notre système de santé.

#### **3.4.1 La fixation des prix de biosimilaires à l'hôpital et en ville**

Dans la plupart des pays de l'UE, comme en France, les biosimilaires en ville ont des prix administrés fixés par l'État et ceux sur le marché hospitalier ont en général des prix négociés via les procédures d'appels d'offres.

En France, les remises de prix sont prévues et encadrées par la loi. Les médicaments remboursables aux assurés sociaux sont soumis à une réglementation prévue par le Code de la Sécurité sociale. Les prix fabricants hors taxes (PFHT) sont fixés par convention entre le laboratoire et le Comité économique des produits de santé (CEPS), représentant l'Etat, et, à défaut, par arrêté ministériel. L'accord-cadre conclu entre le Leem et le CEPS, a pour objectif de garantir aux médicaments apportant un progrès thérapeutique des conditions de mise sur le marché rapides et lisibles.

Le CEPS attribue à la 1ère commercialisation d'un biosimilaire, un prix en ville (PFHT) avec une baisse de 15 à 20 % pour le princeps et au moins 40 % pour les biosimilaires par rapport au prix du médicament de référence [35]. Ce pourcentage de réduction tient compte de la baisse de prix du princeps à l'expiration du brevet, qui est de 7 à 9 %. Dans un premier temps, il est souhaitable que le prix du biosimilaire ne soit pas trop bas pour encourager les laboratoires fabriquant de biosimilaires à s'engager sur ce marché.

En ce qui concerne l'hôpital, la politique de la Commission du médicament et des dispositifs médicaux stériles (COMEDIMS) consiste à apprécier au cas par cas l'équivalence thérapeutique entre médicaments dans la perspective éventuelle de les mettre en concurrence *via* des procédures d'appels d'offres. Les biosimilaires n'échappent pas à la règle. Cette commission est également amenée à statuer sur le caractère interchangeable ou non des biosimilaires et de leur médicament de référence. Les différents critères appuyant la décision de la COMEDIMS concernant les biosimilaires sont :

- L'équivalence du taux d'apparition d'anticorps entre le biomédicament de référence et le biosimilaire
- site de production du biosimilaire
- disponibilité de données cliniques portant sur le switch entre princeps et biosimilaire
- données observationnelles de phase 4, etc.

Une fois l'équivalence thérapeutique établie par la COMEDIMS, un appel d'offres est réalisé puis le(s) biosimilaire(s) et le médicament original sont mis en concurrence.

Une étude comparative des prix des EPO et des G-CSF entre établissements de santé a été menée en France en 2012 [1]. 1257 établissements de santé français (publics, privés à but lucratif et non lucratif) ont participé à cette étude, représentant 63,9 % de l'offre de soin en France. Les résultats ont permis de mettre en évidence des différences de prix moyennes de 25 % entre l'EPO princeps et ses biosimilaires et de 70 % entre le G-CSF princeps et ses biosimilaires à l'hôpital. A l'issue des appels d'offres, les remises accordées par les laboratoires oscillaient entre 4 et 43 % du PFHT pour le princeps, et entre 55 et 72 % pour les biosimilaires.

Pour le Remicade® (infiximab), médicament de réserve hospitalière, en 2014 celui-ci représentait le premier poste de dépense médicamenteuse des hôpitaux publics français avec un chiffre d'affaire de 281 millions d'euros environ. Un an plus tard, la COMEDIMS de l'Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (AP-HP), a décidé de mettre en concurrence deux biosimilaires d'infiximab (Inflectra® et Remsima®) et Remicade®, uniquement pour les patients naïfs de traitement. C'est le biosimilaire Inflectra® qui a remporté l'appel d'offre. Cette concurrence a permis d'obtenir une décote de 45 % sur le prix d'infiximab et a conduit à un gain de 6 millions d'euros en année pleine, toutes remises comprises. En 2017, un autre appel d'offre a été mené à l'AP-HP. Cette fois-ci c'est le Flixabi® qui l'a remporté. La baisse supplémentaire de prix obtenu est estimée à près de 52 % par rapport au prix de la spécialité

biosimilaire précédemment retenue (Inflectra®). Une économie minimale de 13 millions d'euros par an, pourrait être dégagée pour l'AP-HP si 90 % des consommations en infliximab sont réalisées avec Flixabi®. Une étude récente estime que l'économie générée par cette concurrence pour l'ensemble des hôpitaux français sur la période février 2015 à mars 2016 a avoisiné les 65 millions d'euros.

On constate donc que les différentiels de prix entre princeps et biosimilaires sont bien plus importants à l'hôpital qu'en ville. Ces baisses de prix considérables sont bien le reflet que la concurrence fonctionne dans les hôpitaux français.

C'est pourquoi, il est intéressant d'encourager et valoriser la prescription de médicaments biosimilaires par les établissements de santé pour apprécier les économies potentielles susceptibles d'être générées. Le PLFSS 2018 a dans ce sens instauré un nouveau cadre juridique d'expérimentations dérogatoires.

### **3.5 Politique de santé nationale : mesures incitatives à la prescription des biosimilaires**

Chaque année le Projet de Loi de Financement de la Sécurité Sociale (PLFSS) est présenté à l'Assemblée Nationale. Dans le cadre cette LFSS, les parlementaires français (sénateurs et députés) votent un Objectif National des Dépenses de l'Assurance Maladie (ONDAM). Le montant prévisionnel annuel des dépenses de l'assurance maladie est alors fixé. Les soins de villes et d'hospitalisation en établissements privés ou publics voient leurs dépenses régulées par l'ONDAM. Les dépenses relatives aux prescriptions hospitalières exécutées en ville (PHEV) de certains biosimilaires, sont prises en compte dans les objectifs fixés par l'ONDAM. Pour l'année 2018, l'objectif d'économie liée au développement des médicaments biosimilaires est de 40 M€.

Pour les PHEV, l'instruction n° DGOS/PF2/DSS/1C/DGS/PP2/CNAMTS/2017/244 du 3 août 2017, fixe à un minimum de 70 %, le taux de prescription de médicaments biosimilaires en initiation de traitement [27].

Le décret n°2017-1866 du 29 Décembre 2017, propose une stratégie nationale de santé pour la période 2018-2022. Cette stratégie envisage de promouvoir le bon usage et le développement des médicaments biosimilaires. D'ici 2022, l'objectif fixé est d'atteindre 80 %

de pénétration des biosimilaires sur leur marché de référence. Les biosimilaires représentent un potentiel d'économies important pour la protection sociale, les ressources dégagées pourront financer l'innovation [46].

Pour parvenir aux objectifs cités précédemment, les ARS (Agences Régionales de Santé), les OMÉDITs (Observatoires du Médicament, des Dispositifs médicaux et de l'Innovation Thérapeutique) et les organismes d'assurance maladie, assurent la promotion d'un dispositif d'incitation à la prescription hospitalière de médicaments biosimilaires lorsqu'ils sont délivrés en ville. L'instruction N° DSS/1C/DGOS/PF2/2018/42 du 19 février 2018, détaille deux dispositifs donnant lieu à une rémunération incitative des établissements de santé, relative à la prescription de médicaments biosimilaires. Cette rémunération concerne 2 groupes de médicaments, admis au remboursement: la classe des anti-TNF alpha et l'insuline glargine. L'incitation s'adresse à tous les établissements ayant signé un contrat d'amélioration de la qualité et de l'efficience des soins (CAQES). Les deux dispositifs ne sont pas cumulables.

### **3.5.1 Dispositif général d'intéressement pour les établissements de santé ayant signé un CAQES**

Le contrat d'amélioration de la qualité et de l'efficience des soins, lie l'ARS, l'organisme local d'assurance maladie et les établissements de santé. Pour la contractualisation, des taux de prescription de biosimilaires sont définis pour chaque classe thérapeutique pour les prescriptions intra-hospitalière et pour les PHEV. Ces derniers éléments sont comparables aux conditions nécessaires pour l'intéressement défini dans l'instruction du 19 Février 2018, présenté ci-dessous.

L'intéressement prévu dans ce dispositif est de 20 % de l'écart de prix existant entre un médicament de référence et son biosimilaire, pour la part de ce prix prise en charge par l'assurance maladie obligatoire. Pour chaque boîte de médicament biosimilaire délivrée à la place de son médicament de référence, une rémunération marginale incitative est versée. Au 1<sup>er</sup> Décembre 2017, cette rémunération marginale s'élevait à 30 € pour l'étanercept et 1,75 € pour l'insuline glargine. Ces valeurs ne sont pas fixes et évolueront suivant les modifications de prix. La rémunération est calculée en fonction du taux de recours aux biosimilaires ( $t_{2018}$ ), du volume de prescription ( $V_{2018}$ ) et de la rémunération marginale correspondante ( $R$ ).

$$V_{2018} \times R \times t_{2018}$$

Le calcul du taux de recours aux biosimilaires, prend en compte les prescriptions faites pour un patient donné, sur l'ensemble de son parcours en ville (y compris les renouvellements par un médecin libéral, contrairement au CAQES). Le versement de la rémunération à l'établissement de santé aura lieu dans le courant de l'année 2019, sur la base des résultats de 2018, par l'ARS dont dépend l'établissement. Elle est conditionnée au respect des conditions de prescription et de prise en charge du patient [38].

### **3.5.2 Expérimentation d'une Rémunération sur des Objectifs de Santé Publique (ROSP) à l'hôpital**

L'article 51 de la loi n° 2017-1836 du 30 décembre 2017, issu du PLFSS 2018 instaure un nouveau cadre juridique d'expérimentations dérogatoires pour réformer le système de santé. L'objectif étant de décloisonner le système de santé français grâce aux innovations du terrain, mais aussi d'inciter à la coopération entre les acteurs de santé (à l'hôpital et en ville). Ces expérimentations ont également un objectif d'efficacité et de meilleure prise en compte de la prévention et de la qualité des soins.

Dans le cadre de ce programme d'innovation en santé, un appel à projet national a été publié au « Journal officiel » le 17 août 2018, par le ministère des Solidarités et de la Santé et la Caisse nationale d'assurance maladie (Cnam) relative à la mise en place d'une incitation à la prescription hospitalière de médicaments biologiques similaires.

Ce projet vise à expérimenter un nouveau mécanisme d'intéressement pour encourager et valoriser la prescription de médicaments biosimilaires par les établissements de santé et leurs services, lorsque la prescription est exécutée en ville. Un maximum de quarante établissements de santé pourra être retenu environ 16 CHU, 21 centres hospitaliers et 3 établissements privés, pour des questions de représentativité des différents types de structures. Ceux qui souhaitent participer à l'expérimentation le signalent auprès de l'agence régionale de santé (ARS) et de la caisse primaire d'assurance maladie (CPAM) dont ils dépendent. La qualité de la démarche de l'établissement en faveur des médicaments biosimilaires, la qualité du schéma incitatif proposé dans le présent appel à projet et le volume de prescription potentiel de chaque établissement seront notamment pris en compte pour la sélection des établissements et des services participant à l'expérimentation.

La durée de l'expérimentation est de 3 ans au maximum, le lancement est à compter du 1<sup>er</sup> octobre 2018 [37].

L'instruction n° DSS/1C/DGOS/PF2/2018/4, du 19 février 2018 [38], relative à l'incitation à la prescription hospitalière de médicaments biologiques similaires lorsqu'ils sont délivrés en ville, prévoyait seulement l'intéressement de l'établissement de santé. Dans cet appel à projet, l'intérêt est d'évaluer plus spécifiquement l'incitation des services (ou pôles d'activité) prescripteurs à un plus grand recours aux médicaments biosimilaires.

La rémunération porte sur les groupes de médicaments pour lesquels des médicaments biosimilaires ont récemment été admis au remboursement, et dont la prescription est au moins pour partie hospitalière mais exécutée en ville. Deux groupes de médicaments sont retenus, et concernent:

- l'**étanercept** de la classe des anti-TNF alpha (référence **Enbrel**®),
- l'**insuline glargine** (référence **Lantus**®).

Seul un nombre limité de services (notamment les rhumatologues ou les diabéto-endocrinologues) est concerné par la prescription des groupes de médicaments identifiés.

L'intéressement peut prendre la forme de l'achat de matériel, mise en place d'action d'éducation thérapeutique, de participation à des frais de conférences, à des projets de recherche, etc. La rémunération sera directement proportionnelle d'une part au taux de recours aux médicaments biosimilaires, et d'autre part à la rémunération marginale liée à la prescription d'un médicament biosimilaire du groupe, considéré à la place d'un médicament référent.

L'expérimentation consiste à reverser aux établissements 30 % des économies générées, en ville, par la prescription hospitalière de ces médicaments biosimilaires par l'établissement de santé.

- Exemple de calcul de la rémunération pour un établissement (tiré de l'arrêté du 3 Août 2018 relatif à l'expérimentation pour l'incitation à la prescription hospitalière de médicaments biologiques similaires délivrés en ville) [37] :

En 2018, pour un service de rhumatologie d'un centre hospitalier qui prescrit de l'étanercept à 300 patients, et dans l'hypothèse où ces patients consomment pendant l'année 2000 boîtes d'Enbrel® et 1 900 boîtes de Benepali® (biosimilaire) :

- le taux de recours à Benepali® en 2018 se calcule de la manière suivante :

(Nb de boîtes de Benepali 2018 consommées par des patients initiés au CH)/(Nb de boîtes de Enbrel+ Nb de boîtes de Benepali initiés au CH) = 1900/3900=48,7 %

- la rémunération de l'établissement adhérent à l'expérimentation au titre de l'année 2018 se calcule ainsi :

Rémunération 2018 = volume × rémunération marginale × taux de recours = 3 900 × 45 € × 48,7 % = **85 469 €**.

Une économie nette est prévue pour l'assurance maladie d'environ 6 M€ en 2018, et 12 M€ en 2019 et 2020.

Le financement requis pour cette expérimentation est estimé à 2,5 millions d'€ en 2018 et le double en 2019 et en 2020.

Cependant, les mécanismes d'incitation à la prescription des médicaments biosimilaires vont être déployés alors que la loi concernant l'interchangeabilité et la substitution n'est pas définitivement établie et que la communication sur les médicaments biosimilaires n'est encore qu'à ses débuts.

### **3.5.3 Adhésion des professionnels de santé et des patients**

Pour que la pérennité du marché des biosimilaires soit assurée et que les économies pour notre système de santé fructifient, il faut que ces produits soient prescrits par les médecins spécialistes au sein des hôpitaux mais aussi en ville (pour ceux concernés).

Cela suppose donc une adhésion à la prescription de biosimilaires des spécialistes. Afin que les médecins soient sensibilisés aux économies qui sont générées, notamment par la forte concurrence qui s'installe sur ce marché, ils doivent pouvoir avoir accès à une information complète et transparente concernant les biosimilaires. Ceci s'ajoutant à un intérêt financier comme cité auparavant. Il convient aux industriels biosimilariseurs de mettre en œuvre des actions de formations et des programmes d'information à destination des prescripteurs pour les rassurer sur l'efficacité et la sécurité d'utilisation équivalente des médicaments biologiques similaires par rapport à leur principes.

Des politiques d'information à l'utilisation des biosimilaires sont également mises en place par les autorités de santé et les structures décentralisées de référencement et d'achat à destination des médecins et des patients. Les sociétés savantes des professionnels de santé et des institutions comme l'Académie de médecine et l'Académie de pharmacie, devraient être sollicitées par les pouvoirs publics pour s'exprimer sur le sujet, cela donnerait plus de crédibilité aux biosimilaires.

L'EMA et la Commission Européenne ont publié en mai 2017 un guide d'information à l'attention des professionnels de santé et plus récemment en Septembre 2018, une vidéo pédagogique dans sept langues afin d'améliorer la compréhension de ce que sont les médicaments biosimilaires. La Haute autorité de santé (HAS) en novembre 2017, a publié une fiche de bon usage consacrée aux biosimilaires. D'autres actions de formation et d'information sont organisées, à l'initiative des Agences régionales de santé (ARS) des OMEDIT (Observatoire du médicament, des dispositifs médicaux et de l'innovation thérapeutique) et de l'Assurance maladie notamment (voir **ANNEXE 3**). Le sujet des médicaments biosimilaires est également de plus en plus fréquemment abordé lors de congrès scientifiques. Des supports d'information à destination des patients ont également été produits [39].

Les campagnes de sensibilisation aux biosimilaires se développent de plus en plus, cependant les associations défendant les intérêts du malade montrent un certain retard à se positionner sur les biosimilaires. Ce signe traduit la méconnaissance des patients et de leurs représentants, de ces nouveaux produits. Les efforts doivent continuer à être mobilisés.

#### 4. Quelle place pour le pharmacien d'officine dans le développement des biosimilaires ?

Le rôle du pharmacien dans la dispensation des biosimilaires à l'officine amène à une vraie réflexion d'actualité. La grande majorité des prescriptions de biosimilaires sont hospitalières mais l'arrivée récente des biosimilaires à l'officine va réellement poser le problème de la mise en pratique de la substitution. La substitution à l'officine pour les médicaments biosimilaires, n'est toujours pas effective dans l'attente de la publication du décret d'application.

Comme nous avons pu le voir dans les parties précédentes, la liste des biosimilaires ayant obtenu un avis favorable de l'EMA est conséquente et s'accroît d'année en année. Cette liste intègre des biomédicaments ayant un impact économique important. Certains de ces médicaments biologiques sont fréquemment prescrits et leur poids économique dans les dépenses de santé jouera un rôle majeur dans les économies attendues par les pouvoirs publics. Les classes thérapeutiques les plus impliquées dans le marché des biosimilaires pouvant être délivrés en ville sont les anti-TNF alfa, les héparines de bas poids moléculaire (HBPM), les EPO et les analogues lents de l'insuline (voir en **ANNEXE 4** la liste des médicaments biosimilaires commercialisés en France) [41]. Voici la liste des médicaments biosimilaires actuellement commercialisés et pouvant faire l'objet d'une délivrance en pharmacie de ville :

- Médicament biosimilaire de l'hormone de croissance Genotonorm® : Omnitrope®
- Biosimilaires de l'hormone sexuelle Gonal-f® : Bemfola® et Ovaleap®
- Biosimilaires de l'érythropoïétine Eprex® : Binocrit® et Retacrit®
- Biosimilaires du Neupogen® : Accofil®, Nivestim®, Ratiograstim®, Tevagrastim® et Zarzio®
- Biosimilaire de l'anti-TNF  $\alpha$  Enbrel® : Benepali® et Erelzi®
- Biosimilaire de l'HBPM Lovenox® : Enoxaparine Crusia®
- Biosimilaire de l'insuline glargine Lantus® : Abasaglar®

Par ailleurs, les incitations financières ne concernent pour le moment pas les pharmaciens d'officine, pourtant, les intégrer dans une ROSP, pourrait encourager la promotion des médicaments biosimilaires sur le marché français. L'énoncé de la loi sur l'interchangeabilité et la substitution doit être clarifié. Il faut identifier les critères de bonnes pratiques pour la mise en œuvre d'une substitution sécurisée à l'officine et définir le rôle spécifique du pharmacien dans l'accompagnement du patient sous biosimilaire. Le pharmacien de ville se doit d'être un acteur exigeant quant à l'évolution des thérapeutiques.

#### **4.1 Obstacles au développement des biosimilaires à l'officine et exemples de solutions pour les lever**

A l'échelle de l'officine, les marges de manœuvre permettant la pénétration des médicaments biosimilaires sur le marché sont possibles. Il est intéressant d'identifier les obstacles que rencontrera potentiellement le pharmacien d'officine dans son exercice et de proposer des mesures pour les surmonter. C'est ce que nous ferons dans cette partie en citant les freins et en proposant des issues au développement des biosimilaires à l'officine.

##### **4.1.1 Stockage et coût**

Pour le pharmacien de ville, la rotation des ventes d'une HBPM s'apparente à celle d'un médicament chimique et autorise un achat en quantité. C'est la même chose pour l'insuline glargine, où il faut néanmoins respecter la chaîne du froid. Ici, l'intérêt d'un achat groupé peut avoir du sens. En revanche, un achat en quantité, pour bénéficier de remises, est moins réalisable concernant les anticorps monoclonaux. En effet, le coût financier du stockage d'anticorps monoclonaux et la faible rotation sont des facteurs limitants pour un achat en quantité. Les stratégies commerciales des laboratoires pharmaceutiques seront donc vraisemblablement différentes en fonction des classes thérapeutiques. Pour le stockage, se pose aussi le problème de la diversité des biosimilaires pour un même princeps. Le pharmacien d'officine ne pourra pas garantir d'avoir en stock, en permanence, toutes les références de biosimilaires correspondant à un princeps. Cela représenterait un coût très important. Par exemple, pour Humira® il existe déjà 4 biosimilaires qui sont autorisés par l'EMA. Ce chiffre promet d'augmenter très prochainement. Dans le cas où le patient refuserait la substitution entre deux biosimilaires, quelles seraient les alternatives du pharmacien pour qu'il ne soit pas perdant s'il travaille avec un autre laboratoire et ne commande qu'une boîte ?

Là encore les laboratoires pharmaceutiques devront consentir à des remises commerciales adaptées en fonction des différentes classes thérapeutiques.

Par ailleurs, en 2019, la marge dégressive lissée sera nulle lorsque le prix du médicament dépassera 1515 euros. La marge pour les médicaments innovants était de 98,39 euros en 2017 et baissera dans les années à venir. Délivrer une telle spécialité pourrait représenter une perte financière pour le pharmacien d'officine. Plus concrètement, s'il y a rejet de la part de la caisse nationale d'assurance maladie ou retard de paiement cela reviendrait pour le professionnel de santé à avancer gratuitement une boîte dont le prix peut être très élevé. On pourrait s'interroger sur l'intérêt pour le pharmacien d'officine à délivrer un médicament biosimilaire dans ces conditions. D'autant que dans un avenir proche, la substitution et tout ce qu'elle engendre comme investissement de temps (traçabilité des produits, suivi du patient, conseils, collaboration avec le médecin etc...) pourrait se mettre en place.

➤ **Solutions :**

- Compenser la baisse de la marge par des remises plus importantes de la part du fabricant.
- La remise commerciale pourrait être bénéfique dès l'achat d'une boîte de biosimilaire.
- Revaloriser l'honoraire de dispensation pour les biosimilaires.
- La marge obtenue avec le princeps devrait au moins être égale à la marge obtenue avec le biosimilaire.
- Soumettre les biosimilaires au Tarif Forfaitaire de Responsabilité (TFR) : l'impact financier sur le payeur est indépendant du produit prescrit et dispensé. Aucune contrainte n'est alors imposé ni au prescripteur ni au pharmacien. Cependant, il y a le risque pour le fabricant de biosimilaires de perdre l'avantage de leur attractivité tarifaire et donc de pénaliser le développement des biosimilaires [3].
- L'hôpital pourrait prévenir la pharmacie, pour qu'elle puisse précommander le médicament biologique similaire, cela représenterait un gain de temps pour l'officine et le patient.

#### 4.1.2 Le manque de connaissance des pharmaciens d'officine sur les médicaments biosimilaires

Pour permettre au mieux le développement des biosimilaires sur le marché français, les professionnels de santé doivent être sensibilisés aux enjeux réglementaires (démonstration de la biosimilarité, substitution et interchangeabilité) et aux enjeux cliniques des biosimilaires (interchangeabilité, immunogénicité, extrapolation, données cliniques disponibles) [45]. Comme nous avons vu dans la partie 3.5.3., l'adhésion des professionnels de santé passe par la qualité et l'efficacité des formations dispensées. Les pharmaciens d'officine jouent un rôle essentiel pour assurer l'utilisation optimale et sécuritaire des médicaments biosimilaires. Le suivi des patients sous biosimilaires complexes constitue un point important pour les institutions de santé publique. Si les pharmaciens d'officine ne sont pas suffisamment informés sur les médicaments biosimilaires cela peut desservir la politique actuelle qui veut promouvoir les biosimilaires sur le marché français et surtout peut précipiter la perte d'adhésion du patient à son traitement. Une mauvaise communication sur les effets indésirables potentiels de certains biosimilaires serait susceptible d'amener le patient à arrêter de prendre son traitement et pourrait lui être fatal (en cas d'arrêt d'une chimiothérapie par exemple). Le domaine des thérapies ciblées, dont font partie certains biosimilaires, est en constante évolution. De ce fait, pour être performant et exercer son métier consciencieusement le pharmacien d'officine doit se tenir à jour dans ses connaissances. Assurément, de par son accessibilité et sa proximité le pharmacien d'officine est celui vers qui s'oriente prioritairement le patient lorsqu'il rencontre une difficulté dans la prise ou le suivi de son traitement.

##### ➤ **Solutions :**

- Evaluer les connaissances des pharmaciens (via des enquêtes en ligne par exemple).
- Mettre au point des formations et rappels sur les biosimilaires (pourquoi pas l'intégrer dans le DPC, Développement Professionnel Continu, formations à l'officine, en e-learning ou entretiens téléphoniques).
- Elaborer des fiches pour accompagner les délivrances des médicaments biosimilaires les plus complexes (anticorps monoclonaux).
- Echange et partage entre professionnels de santé (prescripteurs et pharmaciens).
- Adapter les logiciels à la délivrance de biosimilaires à l'officine.

### 4.1.3 Réticences des patients

Les problèmes d'adhérence des patients à leur traitement biosimilaire peuvent parfois s'expliquer par l'effet « nocébo ». Ce phénomène se produit chez le patient, non convaincu de son traitement, qui s'attend à développer des effets indésirables qui auront davantage de chance de se produire. Cela peut avoir une réelle influence sur l'efficacité du médicament biosimilaire. Le manque de confiance et la méfiance de certains professionnels de santé envers les médicaments biosimilaires va se transmettre de manière non intentionnelle au patient. Cet effet psychologique négatif a été mis en évidence chez des patients traités par des médicaments biosimilaires, dans différentes études européennes et internationales [43].

L'effet « nocébo » n'est pas la seule cause du risque de perte d'adhérence du patient sous biosimilaires. Pour se démarquer de la concurrence des biosimilaires, les laboratoires princeps développent et améliorent leur médicament de référence pour une utilisation plus simple, moins douloureuse, optimisant le confort d'utilisation du patient. Ces éléments ne sont pas négligeables pour le patient qui pourrait préférer, dans ces conditions, le médicament de référence à son biosimilaire et être moins enclin à accepter la substitution. A titre d'exemple, (bien qu'il s'agit d'un médicament à prescription hospitalière) le laboratoire Roche a mis en forme une préparation pour une administration sous-cutanée (SC) de l'Herceptin® 600 mg/5ml (trastuzumab). Son biosimilaire Herzuma® 150 mg ne peut être administré que par voie intraveineuse (IV). L'administration de la préparation SC prend de deux à cinq minutes, alors que la préparation IV standard nécessite jusqu'à 90 minutes. Ce gain de temps représente un avantage pour les professionnels de la santé qui passent moins de temps à préparer et à administrer le traitement, comparativement à Herceptin® IV. De même, cela permettra aux patients de passer moins de temps à l'hôpital [44].

En outre, la série de lettres ouvertes (voir en **ANNEXE 5**) adressées à l'ex Ministre de la Santé, Madame Marisol Touraine, de la part des associations de patients, témoigne de la méfiance quant à la sécurité et l'efficacité des biosimilaires. 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 [43]. Le manque d'informations aux patients est à déplorer.

Par ailleurs, la croyance selon laquelle un médicament moins cher est moins efficace, pourrait entraîner le refus du traitement biosimilaire de la part du patient.

➤ **Solutions :**

- Former et informer les professionnels de santé pour faire disparaître le doute et l'incertitude quant à l'efficacité des biosimilaires et les sensibiliser sur les économies potentielles réalisables avec les biosimilaires.
- Une bonne communication (l'absence de suggestions négatives) entre les professionnels de santé et le patient, est d'une importance capitale pour contrer l'effet nocebo.
- Emission de recommandations favorables quant à l'usage des biosimilaires par les sociétés savantes.
- Renforcer la communication entre médecin et pharmacien, pour tenir le même discours et mettre en confiance le patient, afin de l'informer et améliorer son adhérence au traitement.
- Identifier les préoccupations des patients à propos des biosimilaires.
- Informer les patients et les associations de patients (brochure du laboratoire, conférences, guides) et les sensibiliser aux économies de santé.
- Un dialogue avec les représentants d'associations de patients, sur le plan national et régional, concernant les décisions à prendre sur les biosimilaires, pourrait être envisagé avec les politiciens, les administrations hospitalières, les pharmaciens et les prescripteurs.

#### **4.1.4 Suivi des patients sous traitement biosimilaire**

Le suivi des patients sous traitement biosimilaires complexes constitue un point important pour les institutions de santé publique. Le pharmacien d'officine a toute sa place dans le plan de gestion des risques ou encore dans le principe d'interchangeabilité. C'est un maillon incontournable dans le parcours de soin des patients sous médicament biologique similaire. Cependant, le décret rendant effectif la pratique de la substitution par le pharmacien d'officine soulève des interrogations. Comment s'assurer que le patient est en initiation de traitement lors de la dispensation ? L'accompagnement des patients peut donc s'avérer difficile si leur Dossier Pharmaceutique n'est pas alimenté convenablement, que ce soit par l'hôpital ou les officines. Or il est primordial d'assurer une bonne traçabilité.

La liste des références de médicaments biosimilaires pour un même princeps s'allonge, ce qui pourrait compliquer la substitution par le pharmacien d'officine.

Pour le moment seul le médecin peut choisir d'interchanger un médicament princeps par un biosimilaire ou un biosimilaire par un autre biosimilaire, à tout moment du traitement. Il doit aussi donner son accord en cas de volonté de substitution par le pharmacien. Le développement de la communication interprofessionnelle est indispensable à l'efficacité de la prise en charge thérapeutique du patient. Le lien hôpital-ville optimiserait le suivi du patient au comptoir et serait un moyen d'améliorer le relais avec l'hôpital.

A ce jour aucune rémunération n'est prévue pour le pharmacien d'officine, que ce soit pour l'acte de substitution par un biosimilaire ou pour les entretiens pharmaceutiques qui pourraient être mis en place. Le CVAO (Comité de Valorisation à l'Acte Officinal) proposera, dès l'automne 2018, « *des recommandations pour la prise en charge par le pharmacien de la substitution des biosimilaires* ». Cette absence d'intéressement financier pour les pharmaciens est un frein à leur investissement dans la promotion des médicaments biosimilaires. A l'officine, les honoraires perçus actuellement pour les bilans de médication ou les entretiens pharmaceutiques ne constituent pas une rémunération suffisante et ne reflètent pas le temps qui y est investi. Le CVAO, défend une incitation financière pour le pharmacien d'officine, par l'Assurance Maladie [41].

➤ **Solutions :**

- La responsabilité de l'interchangeabilité doit s'effectuer sur un choix conjoint du prescripteur et du pharmacien d'officine, pour sécuriser le parcours de soin des patients et garantir la meilleure solution pour le patient et l'économie. Chacun y apportant son expertise: le médecin sa connaissance clinique et le pharmacien sa connaissance pharmacologique.
- La proximité avec son patient et sa relation avec le médecin traitant font du pharmacien d'officine un acteur central du suivi des patients (mis en place d'une conciliation et bilan partagé de médication).
- Développer des groupes d'échanges de pratiques entre professionnels de santé.
- Instaurer un entretien pharmaceutique, en cas de prescription d'un biosimilaire complexe, comme c'est déjà le cas pour les anticoagulants et antiasthmatiques.

- Améliorer les connaissances et compétences du pharmacien d'officine (DPC, e-learning, formations à l'officine...).
- Alimenter le Dossier Pharmaceutique du patient pour assurer la traçabilité totale des biosimilaires (comme pour les médicaments dérivés du sang) pendant 3 ans.
- Le DMP (Dossier Médical Partagé) sera déployé sur le plan national en Novembre 2018, il sera accessible à tous les professionnels de santé.
- Faciliter la traçabilité des médicaments biosimilaires notamment en cas de changement en cours de traitement.
- Signaler tout effet indésirable qui pourrait être imputé au biosimilaire au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV).
- Inclure les pharmaciens d'officine dans la politique de promotion des biosimilaires pour en assurer le bon usage, avec la mise en place d'une rémunération incitative intéressante (ROSP).

## CONCLUSION

Le paysage des médicaments biologiques similaires est diversifié et très évolutif. Depuis l'arrivée des premiers biosimilaires de l'anticorps monoclonal Remicade®, de nombreux autres anticorps monoclonaux ont vu leur brevet de protection chuter et ont été commercialisés (étanercept ENBREL®, trastuzumab HERCEPTIN®, rituximab MABTHERA® et bientôt le blockbuster adalimumab HUMIRA®). Cette classe thérapeutique représente un coût très onéreux pour l'Assurance Maladie lié à la fois au prix élevé des médicaments mais aussi à leur volume de vente. Le développement des biosimilaires représente un enjeu économique de taille pour le système de santé français. En effet, lors de la première commercialisation du biosimilaire en ville, le CEPS lui fixe un prix équivalent à celui de son médicament biologique de référence décoté de 30 % puis applique un abattement de 15 % au minimum jusqu'à atteindre progressivement 20 %, au prix initial du médicament princeps. Même si la place des biosimilaires sur le marché des biomédicaments est encore modeste, ils représenteront une réelle concurrence pour les médicaments biologiques de référence.

Cependant, pour saisir cette opportunité majeure de diminuer les dépenses de santé, les pouvoirs publics et caisses d'assurances maladies doivent prendre des mesures pour encourager le recours aux biosimilaires. A l'heure actuelle, les politiques de prix, les mesures incitatives à la prescription des biosimilaires et les propositions de lois régissant la substitution se sont avérées insuffisantes pour augmenter la pénétration des biosimilaires sur le marché français et promouvoir leur utilisation. Pour y remédier plusieurs axes d'actions sont possibles : former et informer davantage les professionnels de santé, informer les patients de façon simple, sensibiliser les acteurs de santé aux économies potentiellement générées et les inciter à recourir aux biosimilaires, encourager les laboratoires à s'engager sur ce marché en le maintenant attractif, clarifier le cadre de l'interchangeabilité et de la substitution entre les médicaments biologiques et leurs biosimilaires.

Ce dernier point est important pour les pharmaciens d'officine puisqu'il s'inscrit dans l'évolution de leur profession. Le pharmacien est un acteur central du parcours de soin du patient et son implication dans la promotion des médicaments biosimilaires ne doit pas être négligé par les autorités de santé. Pourtant, aujourd'hui, aucun intéressement financier n'est prévu pour inciter les pharmaciens à remplacer un médicament princeps biologique par son biosimilaire, sachant que les marges pour ces produits sont très faibles. Le droit de substitution

de ces produits innovants encourage le pharmacien de ville à rester un acteur exigeant et vigilant des évolutions des thérapeutiques. Néanmoins, les officinaux se voient proposer de nouvelles prestations qui devraient leur permettre de mettre en place des plans d'action de suivi et d'accompagnement pour prévenir la iatrogénie médicamenteuse, garantir le bon usage des médicaments et l'observance des patients, notamment via les entretiens pharmaceutiques. Dans ces nouvelles missions, les pharmaciens pourront mener des actions de prévention et de promotion de la santé, et contribuer au dépistage et à la prise en charge précoce de certaines maladies. Actuellement expérimentée dans quatre régions (Auvergne-Rhône-Alpes, Nouvelle-Aquitaine, Occitanie et Hauts de France), la vaccination antigrippale par le pharmacien sera étendue dès l'année prochaine à la France entière.

Cette évolution du métier de pharmacien marque l'ambition de revaloriser son rôle en santé publique. Ces nouveaux services de santé proposés aux patients doivent permettre au pharmacien de s'affirmer comme un professionnel de santé à part entière.

## Bibliographie

1. Bocquet F. Les médicaments biosimilaires : enjeux économiques et politiques. Paris : édition de Santé, DL 2015, cop 2015. - (Collection Hygiéa). - ISBN 978-2-86411-292-1.
2. ANSM. Etat des lieux sur les médicaments biosimilaires. Mai 2016.
3. Le Pen C. Les biosimilaires en 15 questions. Rapport, Avril 2014.
4. Hakan Mellstedt, « Clinical considerations for biosimilar antibodies », *European Journal of Cancer Supplements*, Vol.11, 12 Décembre 2013.
5. <https://www.drugbank.ca/drugs/DB00105>
6. Horton H.R. *et al.*, *Principles of Biochemistry*, 3<sup>ème</sup> éd., Prentice Hall, 2002.
7. Cours de Biochimie moléculaire de 2<sup>ème</sup> année pharmacie - « Relation structure-fonction des protéines, implications biologiques et pathologiques ».
8. H. Mellstedt, D. Niederwieser et al, The challenge of biosimilars, *Annals of Oncology*, 2007.
9. Introduction à la biotechnologie, AMGEN, 2011.
10. Griffiths A., J.F. Miller, J. H., Suzuki, D.Lewontin, Richard C., Gelbart, William M., An introduction to genetic analysis, 7/e, 2000, W.H. Freeman.
11. A. L. Demain et P. Vaishnav, "Production of recombinant proteins by microbes and higher organisms," *Biotechnology Advances*, n° 127, p. 297–306, 2009.
12. G.SIEST, et al, apport de la biologie moleculaire a la production de proteines d'interet pharmacologique et la conception de modeles cellulaires, 1993, n°2, p 65-66.
13. F. M Wurm, Production of recombinant protein therapeutics in cultivated mammalian cells, 2004.
14. J-L. Prugnaud, J-H. Trouvin, Les biosimilaires, Springer, 2011.
15. S. Latieule, "Culture cellulaire : Trois étapes clés pour produire des protéines thérapeutiques," 2011. [En ligne]. [www.industrie.com/pharma/culture-cellulaire-trois-etapes-cles-pour-produire-des-proteines-therapeutiques,39248](http://www.industrie.com/pharma/culture-cellulaire-trois-etapes-cles-pour-produire-des-proteines-therapeutiques,39248).
16. F. Li, J. X. Zhou, X. Yang et al, "Current Therapeutic Antibody Production and Process Optimization," *BioProcessing Journal*, vol. 4, no. 5, 2005.
17. J. Zhang, "Mammalian Cell Culture for Biopharmaceutical Production," in *Manual of Industrial Microbiology and Biotechnology*, ASM Press, 2010.
18. R. Eibl, D. Eibl, "Disposable Bioreactors in Cell Culture-Based Upstream Processing," *BioProcess International*, vol. 7, 2009.
19. J-F. Boe, A. Beck, A. Carrie et al, "L'analyse des impuretés dans les substances actives d'origine biologique: le cas des anticorps monoclonaux = Analysis of impurities in biological active substances: a case study of monoclonal antibodies," *STP pharma pratiques*, vol. 24, no. 3, 2014.
20. Interféron [Internet]. Société canadienne du cancer. Disponible sur: <http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/diagnosis-andtreatment/chemotherapy-and-other-drug-therapies/biologicaltherapy/interferon/?region=qc>
21. <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/anti-tnf-alpha>

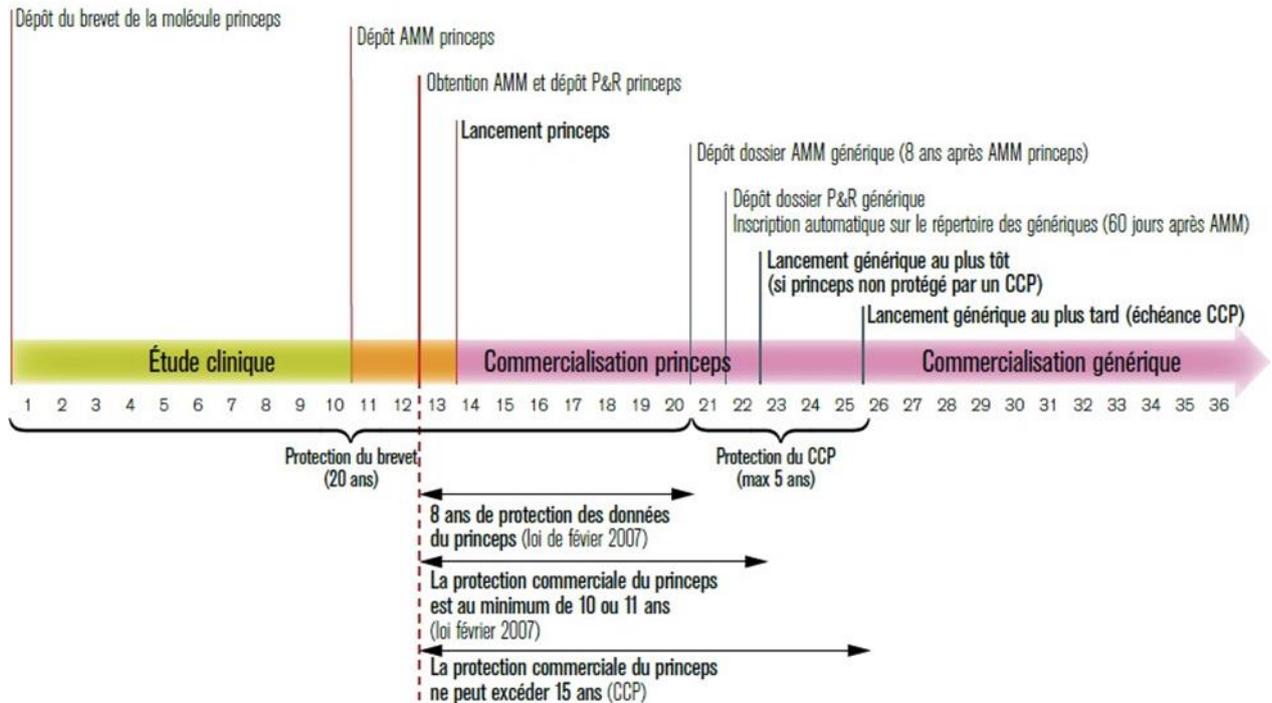
22. [www.oecd.org/sti/sci-tech/42833898.pdf](http://www.oecd.org/sti/sci-tech/42833898.pdf)
23. <http://monde.ccdmd.qc.ca/ressource/?id=55907>
24. Rickwood S., Di Biase S., *Searching for Terra Firma in the Biosimilars and Non-Original Biologics Market*, IMS Health, 2013.
25. IMS Health, MIDAS, MAT Dec 2012. IMS analysis & estimates. NOBs are recombinant and synthesised only.
26. Carver K.H., Elikan J., Lietzan E., “ An unofficial legislative history of the Biologics Price Competition and Innovation Act of 2009”, *Food Drug Law J.*, 65,670-818, 2010.
27. Circulaire 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.
28. PROJET DE LOI DE FINANCEMENT DE LA SECURITE SOCIALE 2017, Note de suivi mis à jour suite à l’examen par l’assemblée.
29. <https://www.latribune.fr/entreprises-finance/industrie/chimie-pharmacie/abbvie-passe-un-accord-pour-protger-le-pactole-du-medicament-le-plus-vendu-au-monde-752284.html>
30. <http://www.gabionline.net/Biosimilars/General/Biosimilars-of-adalimumab>
31. IMS Health, Sheppard A., Di Biase S., *Biosimilar Medicines*, 12<sup>th</sup> EGA International Symposium, Avril 2014.
32. <http://french.yonhapnews.co.kr/npngm/3106000000.html?cid=AFR20180725001300884>
33. <http://french.yonhapnews.co.kr/npngm/3106000000.html?cid=AFR20180406001500884>
34. « The impact of biosimilars’s entry in the EU market », EMINET, European commission– Hospira Education Forum – egagenerics.com – Analyses Smart Pharma Consulting
35. Bocquet F, Paubel P. Quel modèle économique et quel prix pour les biosimilaires ? *J Pharm Clin* 2018 ; 37(S1) : 5-13 doi:10.1684/jpc.2018.0378
36. Les Échos-Études. Les médicaments biosimilaires en France à l’horizon 2020. Enjeux et perspectives d’un marché stratégique. Mai 2017.
37. Journal officiel de la république française- Arrêté du 3 août 2018 relatif à l’expérimentation pour l’incitation à la prescription hospitalière de médicaments biologiques similaires délivrés en ville. Publié le 17 Août 2018.
38. 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.
39. « Les médicaments biosimilaires ... à vos marques, prêts, prescrivez ! », séminaire organisé par l’ARS Grand Est. Janvier 2018
40. Les médicaments biosimilaires dans l’UE- Guide d’information destinée aux professionnels de la santé. Elaboré conjointement par l’Agence européenne du médicament et la Commission européenne.
41. La lettre du CVAO, Comité pour la Valorisation de l’Acte Officinal. N°10 Mai 2018.

42. Maxime Duffaud, « les enjeux des biosimilaires, du modèle économique à la valorisation. » Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie, Sciences pharmaceutiques sous la direction du Dr. Arsia AMIR ASLANI, Grenoble, 2015.
43. 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.
44. <https://www.newswire.ca/fr/news-releases/preparation-sous-cutanee-de-herceptin-trastuzumab-approuvee-au-canada-pour-le-traitement-du-cancer-du-sein-surexprimant-her2-693139171.html>
45. Adé A, Pelletier E, Bussièrès JF. Impact d'une séance de formation sur les connaissances et les perceptions des pharmaciens vis-à-vis des biosimilaires. *J Pharm Clin* 2018 ; 37(1) : 9-18 doi:10.1684/jpc.2017.0373
46. 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.

# ANNEXES

## ANNEXE 1 : Cycle de vie administratif du médicament

### Schéma récapitulatif du cycle administratif de vie des médicaments



CCP : certificat complémentaire de protection / P&R : Prix et remboursement / Source : Mutualité Française, observatoire du médicament, 2008

Source : Fédération Nationale de la Mutualité Française, 25 ans de politique des génériques, 2008.

## ANNEXE 2 :

### Liste des médicaments biosimilaires publiée par l'ANSM

La liste de référence des groupes biologiques similaires est présentée par dénomination commune de la substance.

**Dernière mise à jour : 24/08/2018**

Substance active	Médicament de référence	Médicament biosimilaire (liens vers site EMA)
Adalimumab	HUMIRA	<ul style="list-style-type: none"><li>• AMGEVITA</li><li>• CYLTEZO</li><li>• IMRALDI</li><li>• SOLYMBIC</li></ul>
Bevacizumab	AVASTIN	<ul style="list-style-type: none"><li>• MVASI</li></ul>
Enoxaparine	LOVENOX	<ul style="list-style-type: none"><li>• ENOXAPARINE BECAT</li><li>• ENOXAPARINE CRUSIA</li><li>• ENOXAPARINE SANOFI</li><li>• INHIXA</li><li>• THORINANE</li></ul>
Epoétéine	EPREX	<ul style="list-style-type: none"><li>• ABSEAMED</li><li>• BINOCRIT</li><li>• EPOETINE ALFA HEXAL</li><li>• RETACRIT</li><li>• SILAPO</li></ul>
Etanercept	ENBREL	<ul style="list-style-type: none"><li>• BENEPALI</li><li>• ERELZI</li><li>• LIFMIOR</li></ul>
Filgrastim	NEUPOGEN	<ul style="list-style-type: none"><li>• ACCOFIL</li><li>• FILGRASTIM HEXAL</li></ul>

		<ul style="list-style-type: none"> <li>• GRASTOFIL</li> <li>• NIVESTIM</li> <li>• RATIOGRASTIM</li> <li>• TEVAGRASTIM</li> <li>• ZARZIO</li> </ul>
Follitropine alfa	GONAL-f	<ul style="list-style-type: none"> <li>• BEMFOLA</li> <li>• OVALEAP</li> </ul>
Infliximab	REMICADE	<ul style="list-style-type: none"> <li>• FLIXABI</li> <li>• INFLECTRA</li> <li>• REMSIMA</li> <li>• ZESSLY</li> </ul>
Insuline Glargine	LANTUS 100 unités/ml	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ABASAGLAR 100 unités/ml</li> <li>• LUSDUNA 100 unités/ml</li> </ul>
Insuline Lispro	HUMALOG	<ul style="list-style-type: none"> <li>• INSULIN LISPRO SANOFI</li> </ul>
Rituximab	MABTHERA - Les spécialités MABTHERA 1400mg et 1600mg, solution pour injection sous-cutanée n'ont pas de médicament biosimilaire associé	<ul style="list-style-type: none"> <li>• BLITZIMA</li> <li>• RITEMVIA</li> <li>• RITUZENA</li> <li>• RIXATHON</li> <li>• RIXIMYO</li> <li>• TRUXIMA</li> </ul>
Somatropine	GENOTONORM	<ul style="list-style-type: none"> <li>• OMNITROPE</li> </ul>
Teriparatide	FORSTEO	<ul style="list-style-type: none"> <li>• MOVYMIA</li> <li>• TERROSA</li> </ul>
Trastuzumab	HERCEPTIN - La spécialité HERCEPTIN 600mg, solution injectable en flacon, pour injection sous-cutanée, n'a pas de médicament biologique similaire associé	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HERZUMA</li> <li>• ONTRUZANT</li> </ul>

# Annexe 3 : Dépliant d'informations sur les biosimilaires à destination des patients et professionnels de santé

## 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
-------------------------	------------------	-------------------------

### HORMONE DE CROISSANCE

Omnitrope®	Somatropine	Genotonorm®
------------	-------------	-------------

### HORMONE SEXUELLE

Bemfola®	Follitropine alfa	Gonal-f®
Ovaleap®	Follitropine alfa	Gonal-f®

### ERYTHROPOÏÉTINE

Binocrit®	Époétine alfa	Eporex®
Retacrit®	Époétine zêta	Eporex®

### FACTEUR DE CROISSANCE LEUCOCYTAIRE

Accofil®	Filgrastim	Neupogen®
Nivestim®	Filgrastim	Neupogen®
Ratiograstim®	Filgrastim	Neupogen®
Tevagrastim®	Filgrastim	Neupogen®
Zarzio®	Filgrastim	Neupogen®

### ANTI-TNF ALPHA

Inflectra®	Infliximab	Remicade® <span style="border: 1px solid black; padding: 0 2px;">H</span>
Remsima®	Infliximab	Remicade® <span style="border: 1px solid black; padding: 0 2px;">H</span>
Flixabi®	Infliximab	Remicade® <span style="border: 1px solid black; padding: 0 2px;">H</span>
Benepali®	Etanercept	Enbrel®

### INSULINE

Abasaglar®	Insuline glargine	Lantus®
------------	-------------------	---------

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

### EN COURS DE COMMERCIALISATION

Médicament Biosimilaire	Substance active	Médicament de référence
-------------------------	------------------	-------------------------

Truxima®	Rituximab	Mabthera® <span style="border: 1px solid black; padding: 0 2px;">H</span>
Inhixa®/Thorinane®	Enoxaparine	Lovenox®
Lusduna®	Insuline glargine	Lantus®
Lifmior®	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-poitou-charentes.fr](http://omedit.esante-poitou-charentes.fr)

H Médicament réservé à l'usage hospitalier

## CONNAÎTRE LES MÉDICAMENTS BIOSIMILAIRES



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'IMMUNOGÉNÉICITÉ ?

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.

# QUELLES DIFFÉRENCES ENTRE MÉDICAMENTS CHIMIQUES & BIOMÉDICAMENTS

	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 = <b>Générique</b>	De similarité biologique et clinique = <b>Médicament Biosimilaire</b>
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.

## BIOSIMILAIRES

# Liste des médicaments biosimilaires commercialisés en France

Mise à jour : Aout 2018

Famille	Médicament biosimilaire	DCI	Médicament de référence	Impact PH <sup>1</sup> / Liste en sus <sup>2</sup> / PHEV <sup>3</sup>
Erythropoïétines	BINOCRIT <sup>®</sup>	époétine alpha	EPREX <sup>®</sup>	PH et PHEV
	RETACRIT <sup>®</sup>	époétine zéta	EPREX <sup>®</sup>	PH et PHEV
Hormones	OMNITROPE <sup>®</sup>	somatropine	GENOTONORM <sup>®</sup>	PH et PHEV
	BEMFOLA <sup>®</sup>	follitropine alpha	GONAL-F <sup>®</sup>	PH et PHEV
	OVALEAP <sup>®</sup>			
G-CSF	ACCOFIL <sup>®</sup>	filgastrim	NEUPOGEN <sup>®</sup>	PH et PHEV
	NIVESTIM <sup>®</sup>			
	RATIOGRASTIM <sup>®</sup>			
	TEVAGRASTIM <sup>®</sup>			
	ZARZIO <sup>®</sup>			
Insuline	ABASAGLAR <sup>®</sup>	insuline glargine	LANTUS <sup>®</sup>	PH et PHEV
Anti-TNF Alpha	INFLECTRA <sup>®</sup>	infliximab	REMICADE <sup>®</sup>	PH et Liste en sus
	REMSIMA <sup>®</sup>			
	FLIXABI <sup>®</sup>			
	BENEPALI <sup>®</sup>	étanercept	ENBREL <sup>®</sup>	PH, Liste en sus et PHEV
	ERELZI <sup>®</sup>			
Anticancéreux et immunomodulateur	TRUXIMA <sup>®</sup>	rituximab	MABTHERA <sup>®</sup>	PH et Liste en sus
	RIXATHON <sup>®</sup>			
	HERZUMA <sup>®</sup>	trastuzumab	HERCEPTIN <sup>®</sup>	PH et Liste en sus
	KANJINTI <sup>®</sup>			

1 PH : impact sur les dépenses en intra-hospitalier

2 Liste en sus : impact sur les dépenses de médicaments inscrits sur la liste en sus des GHS

3 PHEV : impact sur les dépenses relatives aux prescriptions médicales réalisées à l'hôpital et exécutées en ville

## **ANNEXE 5 : Principaux arguments tirés de la série de lettres ouvertes adressées à l'ex Ministre de la Santé, Madame Marisol Touraine, de la part des associations de patients.**

### **Lettre du 22 décembre 2015**

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

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

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

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

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

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

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

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

### **Lettre du 7 octobre 2016**

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

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

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

### **Lettre du 8 novembre 2016**

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

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

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

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

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



## SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence des maîtres de la  
Faculté et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans

Les préceptes de mon art et de leur

Témoigner ma reconnaissance en

Restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé

Publique, ma profession avec

Conscience et de respecter non

Seulement la législation en

Vigueur, mais aussi les règles de

L'honneur, de la probité et du

Désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité

Et mes devoirs envers le malade

Et sa dignité humaine ; en aucun

Cas, je ne consentirai à utiliser

Mes connaissances et mon état pour

Corrompre les mœurs et favoriser

Des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur

Estime si je suis fidèle à mes

Promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et

Méprisé de mes confrères si j'y

Manque.