



HAL
open science

Analyse de l'impact économique de la pénétration des biosimilaires : étude à partir des données de santé en vie réelle issues de L'EGB de 2007 à 2017

Romain Parmentier

► To cite this version:

Romain Parmentier. Analyse de l'impact économique de la pénétration des biosimilaires : étude à partir des données de santé en vie réelle issues de L'EGB de 2007 à 2017. Sciences pharmaceutiques. 2019. dumas-02168445

HAL Id: dumas-02168445

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02168445>

Submitted on 28 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.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SID de Grenoble :
bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>



UNIVERSITÉ GRENOBLE ALPES
UFR DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année : 2019

**ANALYSE DE L'IMPACT ÉCONOMIQUE DE LA PÉNÉTRATION DES
BIOSIMILAIRES : ÉTUDE À PARTIR DES DONNÉES DE SANTÉ EN
VIE RÉELLE ISSUES DE L'EGB DE 2007 A 2017**

MÉMOIRE DU DIPLÔME D'ÉTUDES SPÉCIALISÉES DE
PHARMACIE HOSPITALIERE

Conformément aux dispositions du décret N° 90-810 du 10 septembre 1990, tient lieu de

THÈSE
PRÉSENTÉE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN PHARMACIE
DIPLÔME D'ÉTAT

Romain, Émile, André PARMENTIER

[Données à caractère personnel]

MÉMOIRE SOUTENU PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE
GRENOBLE

Le : 14/06/2019

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE

Président du jury :

M. Pierrick BEDOUCH, Professeur des Universités - Praticien Hospitalier (tuteur universitaire)

Membres :

Mme Cécile BLEIN, Docteur en économie de la santé (directrice de thèse)

M. Alexandre VAINCHTOCK, Docteur en Pharmacie

Mme Fabienne REYMOND, Docteur en Pharmacie

M. François BOCQUET, Maître de Conférence des Universités – Praticien hospitalier en Droit
et économie de la santé

*L'UFR de Pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les
mémoires ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.*

Doyen de la Faculté : **M. le Pr. Michel SEVE**

Vice-doyen et Directrice des Etudes :
Mme Christine DEMEILLIERS

Année 2018 – 2019

**ENSEIGNANTS – ENSEIGNANTS/CHERCHEURS
HDR et ou Pharmaciens**

Statut	Nom	Prénom	Laboratoire	Pharmacien	HDR
MCF	ALDEBERT	DELPHINE	TIMC-IMAG UMR CNRS 5525, TheREx	oui	oui
PU-PH	ALLENET	BENOIT	TIMC-IMAG UMR CNRS 5525, TheMAS	oui	oui
PU	BAKRI	ABDELAZIZ	TIMC-IMAG UMR CNRS 5525	oui	oui
MAST	BARDET	JEAN-DIDIER	TIMC-IMAG UMR CNRS 5525, TheMAS	oui	non
MCF	BATANDIER	CECILE	LBFA – INSERM U1055	oui	non
PU-PH	BEDOUCHE	PIERRICK	TIMC-IMAG UMR CNRS 5525, TheMAS	oui	oui
MCF	BELAIDI-CORSAT	ELISE	HP2, Inserm U1042	non	oui
MAST	BELLET	BEATRICE	-	oui	non
MCF	BOUCHERLE	BENJAMIN	DPM - UMR CNRS 5063	oui	non
PU	BOUMENDJEL	AHCENE	DPM – UMR CNRS 5063	non	oui
MCF	BOURGOIN	SANDRINE	IAB – CRI INSERM U823	non	non
MCF	BRETON	JEAN	LCIB – UMR CEA E3	oui	oui
MCF	BRIANCON-MARJOLLET	ANNE	HP2 – INSERM U1042	non	non
PU	BURMEISTER	WILHEM	UVHCI- UMI 3265 EMBL CNRS	non	oui
MCU-PH	BUSSER	BENOIT	Institute for Advanced Biosciences, UGA / Inserm U 1209 / CNRS 5309	oui	oui
Professeur Emerite	CALOP	JEAN	-	oui	oui
MCF	CAVAILLES	PIERRE	TIMC-IMAG UMR CNRS 5525	non	non
MCU-PH	CHANOINE	SEBASTIEN	CR UGA - INSERM U1209 - CNRS 5309	oui	non
MCF	CHOISNARD	LUC	DPM – UMR CNRS 5063	non	non
AHU	CHOVELON	BENOIT	DPM – UMR CNRS 5063	oui	non
PU-PH	CORNET	MURIEL	TIMC-IMAG UMR CNRS 5525 TheREx	non	oui
Professeur Emérite	DANEL	VINCENT		non	oui
PU	DECOUT	JEAN-LUC	DPM – UMR CNRS 5063	non	oui
MCF Emérite	DELETRAZ-DELPORTE	MARTINE	LPSS – EAM 4129 LYON	oui	oui
MCF	DEMEILLIERS	CHRISTINE	TIMC-IMAG UMR CNRS 5525	non	oui
PU-PH	DROUET	CHRISTIAN	GREPI EA7408	oui	oui
PU	DROUET	EMMANUEL	IBS – UMR 5075 CEA CNRS HIV & virus persistants Institut de Biologie Structurale	oui	oui
MCF	DURMORT	CLAIRE	IBS – UMR CEA CNRS 5075	non	oui
PU-PH	FAURE	PATRICE	HP2 – INSERM U1042	non	oui

MCF	FAURE-JOYEUX	MARIE	HP2 – INSERM U1042	oui	oui
PRCE	FITE	ANDREE	-	non	non
MCU-PH	GARNAUD	CECILE	TIMC-IMAG UMR CNRS 5525 TheReX	oui	non
PRAG	GAUCHARD	PIERRE- ALEXIS	-	non	non
MCU-PH	GERMI	RAPHAELE	IBS – UMR CEA CNRS 5075 HIV & virus persistants Institut de Biologie Structurale	oui	oui
MCF	GEZE	ANNABELLE	DPM – UMR CNRS 5063	non	oui
MCF	GILLY	CATHERINE	DPM – UMR CNRS 5063	oui	oui
PU	GODIN-RIBUOT	DIANE	HP2 – INSERM U1042	non	oui
MCF	GONINDARD	CHRISTELLE	LECA – UMR CNRS 5553	non	non
Professeure Emérite	GRILLOT	RENEE	-	oui	oui
MCF Emérite	GROSSET	CATHERINE	DPM – UMR CNRS 5063	oui	oui
MCF	GUIEU	VALERIE	DPM – UMR CNRS 5063	non	non
AHU	HENNEBIQUE	AURELIE	TIMC-IMAG UMR CNRS 5525 TheReX	oui	non
MCF	HININGER- FAVIER	ISABELLE	LBFA – INSERM U1055	oui	oui
MCF	KHALEF	NAWEL	TIMC-IMAG UMR CNRS 5525	non	non
MCF	KOTZKI	SYLVAIN	HP2 – UMR S1042	oui	non
MCF	KRIVOBOK	SERGE	DPM – UMR CNRS 5063	oui	oui
PU	LENORMAND	JEAN-LUC	TIMC-IMAG UMR CNRS 5525 TheReX	non	oui
PU	MARTIN	DONALD	TIMC-IMAG UMR CNRS 5525	non	oui
PRCE	MATTHYS	LAURENCE	-	non	non
AHU	MAZET	ROSELINE	DPM – UMR CNRS 5063	oui	non
AHU	MINOVES	MELANIE	HP2 – INSERM U1042	oui	non
PU	MOINARD	CHRISTOPHE	LBFA - INSERM U1055	non	oui
PU-PH	MOSSUZ	PASCAL	IAB – INSERM U1209	non	oui
MCF	MOUHAMADOU	BELLO	LECA – UMR CNRS 5553	non	oui
MCF	NICOLLE	EDWIGE	DPM – UMR CNRS 5063	oui	oui
MCF	OUKACINE	FARID	DPM – UMR CNRS 5063	non	non
MCF	PERES	BASILE	DPM – UMR CNRS 5063	non	oui
MCF	PEUCHMAUR	MARINE	DPM – UMR CNRS 5063	non	oui
PU	PEYRIN	ERIC	DPM – UMR CNRS 5063	oui	oui
AHU	PLUCHART	HELENE	TIMC-IMAG – UMR CNRS 5525 TheMAS	oui	non
MCF	RACHIDI	WALID	LCIB – UMR E3 CEA	non	oui
MCF	RAVELET	CORINNE	DPM – UMR CNRS 5063	non	oui
PU	RIBUOT	CHRISTOPHE	HP2 – INSERM U1042	oui	oui
PU-PH	SEVE	MICHEL	LBFA – INSERM U1055	oui	oui
MCF	SOUARD	FLORENCE	DPM – UMR CNRS 5063	oui	non
MCF	SPANO	MONIQUE	IBS – UMR CEA CNRS 5075	non	oui
MCF	TARBOURIECH	NICOLAS	IBS – UMR CEA CNRS 5075	non	oui
MCF	VANHAVERBEKE	CECILE	DPM – UMR CNRS 5063	non	non
PU	WOUESSIDJEWE	DENIS	DPM – UMR CNRS 5063	oui	oui

AHU : Assistant Hospitalo-Universitaire

ATER : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches

BCI : Biologie du Cancer et de l'Infection

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CIB : Centre d'Innovation en Biologie

CRI : Centre de Recherche INSERM
CNRS : Centre National de Recherche Scientifique
DCE : Doctorants Contractuels Enseignement
DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire
HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire
IAB : Institute for Advanced Biosciences
IBS : Institut de Biologie Structurale
LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes
LBFA : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée
LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux
LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie
LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine
LPSS : Laboratoire Parcours Santé Systémique
LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques
MAST : Maître de Conférences Associé à Temps Partiel
MCF : Maître de Conférences des Universités
MCU-PH : Maître de Conférences des Universités et Praticiens Hospitaliers
PAST : Professeur Associé à Temps Partiel
PRAG : Professeur Agrégé
PRCE : Professeur certifié affecté dans l'enseignement
PU : Professeur des Universités
PU-PH : Professeur des Universités et Praticiens Hospitaliers
SyMMES : Systèmes Moléculaires et nanoMatériaux pour l'Energie et la Santé
TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation
UMR: Unité Mixte de Recherche
UVHCI: Unit of Virus Host Cell Interactions

Remerciements

Aux membres du jury,

Au Pr Pierrick Bedouch, président du jury,

Pour me faire l'honneur de présider ma thèse. J'ai eu le plaisir de vous côtoyer durant toutes mes études, des bancs de la fac jusqu'aux gardes de la PUI. Veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements.

Au Dr Cécile Blein, directrice de thèse,

Ce mémoire n'aurait jamais pu voir le jour sans ton aide, tes idées et ton expertise. Je te remercie pour ta disponibilité et pour tout ce que j'ai appris à tes côtés durant ce travail.

Au Dr Alexandre Vainchtock,

Je te remercie de m'avoir fait confiance, et d'avoir accepté pour la première fois un interne en pharmacie dans ton équipe. Merci de m'avoir permis de réaliser cette étude dans ton entreprise, et d'être présent aujourd'hui pour juger ce travail.

Au Dr Fabienne Reymond,

Merci pour tous vos conseils durant la rédaction de ce mémoire. Je suis très honoré que vous puissiez juger ce travail aujourd'hui, et apporter votre vision en tant que pharmacien hospitalier.

Au Dr François Bocquet,

Merci d'avoir accepté de faire partie de ce jury de thèse. L'environnement des biosimilaires est un domaine que vous maîtrisez parfaitement, je suis très honoré que vous puissiez aujourd'hui apporter votre expertise à ce travail.

Remerciements aux personnes qui ont contribué à cette étude

A Mme Gwendoline Poinot et M. Florent Daydé,

Qui ont extrait toutes les données de l'EGB. Merci à vous pour les heures de travail que vous avez passé sur ce projet, je n'aurais jamais pu réaliser cette étude sans votre aide précieuse.

Au Pr Christos Chouaid et au Dr Isabelle Borget

Merci d'avoir apporté votre expertise à la validation du protocole d'étude, à destination de l'INDS, et pour vos nombreux conseils sur les différentes publications en lien avec cette étude.

Au Dr Ludovic Lamarsalle,

Pour m'avoir permis de réaliser cette étude dans ton entreprise, pour tes conseils au quotidien chez HEVA et ton avis critique sur mes travaux.

A toutes les personnes de chez HEVA,

Avec qui j'ai passé un semestre exceptionnel, merci pour votre aide et pour votre bonne humeur au quotidien.

Remerciements personnels

A mes parents, mes plus grands supporters durant ces longues années d'études. Merci à vous pour votre soutien et vos encouragements. Je vous dois aujourd'hui la réussite de mes études.

A ma sœur Julie, merci d'être là pour apporter une touche artistique à ma vie de scientifique.

A ma tante Maryline, première pharmacienne de la famille.

A Facile, fidèle partenaire d'internat et de belle électrique. Merci d'avoir rendu mes années de fac et d'internat inoubliables.

A Coco, toujours présent, de la 2^{ème} année de pharma à aujourd'hui, déjà un sacré chemin de parcouru ensemble.

A Alex et Simon, les rois de la déconne, qui ont embelli mes révisions d'internat à la BU, et qui répondent toujours présent pour une soirée techno.

A Chatelain, Flavien et Quillon, pour ces années de faculté à vos côtés. Je suis fier qu'on ait tous réussi à terminer ces études.

A Antoine, Bastien, Camille, Marine, Matthieu et Sophie, sans qui mes années d'internat n'auraient pas été les mêmes. Merci pour ces bons moments passés à vos côtés, des soirées internat aux week-end TBR.

Au 115, Clément, Pierre et Jojo, qui ont su rendre mon aventure parisienne exceptionnelle. Dire que je devais rester que 6 mois...

A tous les architectes, Daneau, Flavien, Margot et Guerv, qui ont su élever ma culture des bâtiments, des briques, et surtout des bars.

A Coronal Plane, Alex, François et Jeanch, on pensait devenir des rock star. Je deviens finalement pharmacien. J'ai dû me planter quelque part.

A tous mes amis d'enfance de Savoie avec qui j'ai grandi, et qui ont suivi mes études interminables.

A Antoine, Arnaud, Aurélie, et Quentin les 4 syndiqués qui ont joué un rôle primordial dans la gestion de mon internat, divisé entre Grenoble, Paris et Lyon. Je les remercie pour leur disponibilité et leur accès dans les hautes sphères du milieu administratif pharmaceutique.

Au Dr Julie Hautin, pour tous tes conseils et ton aide durant mes semestres d'internats.

A toute l'équipe du PRA du laboratoire Lilly, Beatrice, Laurent, Julien, Marie et Mickael, avec qui j'ai mis un premier pas dans l'industrie pharmaceutique, et qui ont joué un rôle primordial dans la suite de mon internat.

Au Dr Ségolène Bisot-Locard, merci pour tous tes conseils durant ce semestre chez Novartis.

Au Dr Etienne Brudieu, avec qui j'ai pu réaliser mon 1^{er} article scientifique lors de mon semestre à la PUI. Je te remercie pour tous les conseils que tu m'as donné au fil de mon internat.

A Margaux, j'ai partagé avec toi les bancs de la fac, aujourd'hui tu partages ma vie. Merci d'être à mes côtés au quotidien, ces quelques lignes ne suffisent pas pour te témoigner tout mon amour et la reconnaissance que j'ai envers toi. Je t'aime.

TABLE DES MATIERES

LISTE DES TABLEAUX	8
LISTE DES FIGURES	11
LISTE DES ABBREVIATIONS.....	14
INTRODUCTION.....	17
PREMIERE PARTIE CONTEXTE ECONOMIQUE ET POLITIQUE DES BIOSIMILAIRES .	19
1. Les médicaments biosimilaires en France	20
1.1. Définition d'un médicament biologique	20
1.2. Définition d'un médicament biosimilaire.....	21
1.3. Comparaison avec les médicaments génériques	24
1.4. Accès au marché des médicaments biosimilaires	26
1.4.1. Procédure d'obtention de l'AMM	26
1.4.2. Conditions d'accès au marché des biosimilaires en France	27
1.5. Intérêts du développement des médicaments biosimilaires	30
2. Les biosimilaires comme levier d'économie	31
2.1. Le marché des médicaments biologiques.....	31
2.2. Vague d'expiration de brevets.....	32
2.3. La fixation du prix des biosimilaires en France	34
2.3.1. Doctrine du CEPS pour les biosimilaires inscrits sur liste en sus	34
2.3.2. Doctrine du CEPS pour les biosimilaires dispensés en ville	36
2.4. Une politique publique en faveur des biosimilaires.....	36
2.4.1. Substitution et interchangeabilité de traitement.....	36
2.4.2. Mise en place de mesures incitatives à la prescription de biosimilaires	38
2.5. Conclusion de la première partie.....	40
DEUXIEME PARTIE.....	41
PRÉSENTATION DE L'ÉTUDE SUR L'ANALYSE DE L'IMPACT ECONOMIQUE DE LA PÉNÉTRATION DES BIOSIMILAIRES A PARTIR DES DONNÉES DE SANTÉ EN VIE RÉELLE.....	41
1. Les données de santé en vie réelle pour l'évaluation du marché des médicaments	42

1.1.	Définition des données de santé en vie réelle	42
1.2.	L'utilisation des données de santé en vie réelle en France	42
1.3.	Le Système National des Données de Santé (SNDS)	42
1.3.1.	Le Système National d'Information Inter-Régimes de l'Assurance Maladie (SNIIRAM).....	43
1.3.2.	Le Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI).....	45
1.3.3.	L'Échantillon Généraliste des Bénéficiaires (EGB)	46
1.3.4.	Processus d'accès aux données du SNDS	49
2.	Rationnel de l'étude et objectifs.....	52
3.	Matériel et méthode	52
3.1.	Design de l'étude	52
3.1.1.	Période d'inclusion	52
3.1.2.	Période de suivi.....	53
3.2.	Critères d'inclusion	53
3.3.	Critères d'exclusion	53
3.4.	Médicaments d'intérêt	54
3.5.	Âge et sexe des patients	56
3.6.	Population d'étude	56
3.7.	Origine des prescriptions : ville ou hôpital ?	57
3.8.	Dépenses de l'Assurance maladie pour les médicaments de l'étude	57
3.9.	Parts de marché des biosimilaires	58
3.10.	Analyses statistiques	58
3.11.	Méthodologie d'extrapolation.....	58
4.	Résultats	60
4.1.	Les médicaments dispensés en ville.....	60
4.1.1.	Population de l'étude.....	60
4.1.2.	Dépenses totales.....	63
4.1.3.	Dépenses par groupes de médicaments.....	67
4.1.4.	Répartition des patients naïfs entre médicaments de référence et biosimilaires	

4.1.5.	Analyse des antianémiques : groupe Epoetine	75
4.1.6.	Analyse des anticorps monoclonaux : groupe Etanercept	80
4.1.7.	Analyse des facteurs de croissance : groupe Filgrastim	84
4.1.8.	Analyse des gonadotrophines : groupe Follitropine α	89
4.1.9.	Analyse des antidiabétiques : groupe insuline glargine	93
4.1.10.	Analyse des hormones de croissance : groupe Somatotropine	96
4.2.	Les médicaments dispensés à l'hôpital.....	101
4.2.1.	Population de l'étude	101
4.2.2.	Dépenses totales.....	104
4.2.3.	Dépenses par groupe de médicaments	104
4.2.4.	Analyse des antianémiques : groupe Epoetine	106
4.2.5.	Analyse des anticorps monoclonaux : groupe Infliximab	109
5.	Discussion.....	112
5.1.	Les biosimilaires dispensés en ville	112
5.2.	Les médicaments dispensés à l'hôpital.....	113
5.3.	Perspectives	114
5.4.	Biais et limites de l'étude	115
5.4.2.	Limites liées à l'étude	116
	Conclusion.....	117
	Bibliographie.....	119
	Annexe.....	125

LISTE DES TABLEAUX

<i>Tableau 1. Les classes thérapeutiques et indications des biosimilaires ayant une AMM européenne. Source : Résumé des Caractéristiques des Produits.</i>	<i>22</i>
<i>Tableau 2. Principales différences entre les génériques et les biosimilaires. Source : Les Echos Études (10).....</i>	<i>25</i>
<i>Tableau 3. Taux de remboursement des médicaments en France en fonction du niveau de SMR. Source : HAS.....</i>	<i>28</i>
<i>Tableau 4. Niveaux d'ASMR possible lors de l'accès au marché du médicament. Source HAS.</i>	<i>28</i>
<i>Tableau 5. Conditions d'inscription d'un médicament sur liste en sus : 4 critères cumulatifs (14)</i>	<i>29</i>
<i>Tableau 6. Les 10 médicaments les plus vendus au monde en 2017. Source : Les Entreprises du Médicament (LEEM) (17)</i>	<i>32</i>
<i>Tableau 7. Liste des expirations de brevets de 2014 à 2024. Source : ANSM</i>	<i>33</i>
<i>Tableau 8. Liste des médicaments concernés par les mesures incitatives</i>	<i>39</i>
<i>Tableau 9. Données disponibles dans le SNIIRAM. Source : Assurance maladie (44).</i>	<i>44</i>
<i>Tableau 10. Liste des médicaments biologiques de référence et biosimilaires commercialisés en France durant la période d'étude (2007-2017). Source : ANSM.....</i>	<i>55</i>
<i>Tableau 11. Coefficients d'extrapolation des données de l'EGB au SNIIRAM. Source : CNAM.</i>	<i>59</i>
<i>Tableau 12. Caractéristiques des patients au moment de leur inclusion dans l'étude, traités par un médicament de référence ou biosimilaire dispensé en ville. Source : EGB.</i>	<i>60</i>
<i>Tableau 13. Évolution du nombre de patients inclus dans l'étude. Source EGB.</i>	<i>62</i>
<i>Tableau 14. Évolution des dépenses extrapolées des médicaments de référence et biosimilaires en ville entre 2007 et 2017. Source : EGB.</i>	<i>64</i>
<i>Tableau 15. Dépenses en volume (nombre de boîtes remboursées) des 10 premiers médicaments biosimilaires en France (marché de ville) en 2017. Source : EGB.....</i>	<i>70</i>
<i>Tableau 16. Dépenses en valeur des 10 premiers médicaments biosimilaires en France en 2017. Source : EGB.</i>	<i>71</i>
<i>Tableau 17. Nombre de patients naïfs traités par un biosimilaire et naïfs traités par un médicament de référence par groupe de médicament, en 2017 (chiffres extrapolés). Source EGB.</i>	<i>73</i>
<i>Tableau 18. Évolution des dépenses extrapolées des biosimilaires du groupe Epoetine et de l'Eprex® entre 2009 et 2017. Source : EGB.....</i>	<i>75</i>

Tableau 19. Évolution du nombre de patients naïfs traités par biosimilaires versus référence entre 2009 et 2017. Source EGB.....	77
Tableau 20. Évolution des dépenses extrapolées d'Enbrel® et de Benepali® en ville, de 2016 à 2017. Source : EGB.	80
Tableau 21. Évolution du nombre de patients naïfs traités par biosimilaire versus référence entre 2016 et 2017. Source : EGB.....	81
Tableau 22. Évolution des dépenses extrapolées des biosimilaires du groupe Filgrastim et du Neupogen® entre 2009 et 2017. Source : EGB.	84
Tableau 23. Évolution du nombre de patients naïfs traités par biosimilaires versus référence entre 2009 et 2017. Source EGB.....	86
Tableau 24. Évolution des dépenses extrapolées des biosimilaires du groupe follitropine et de Gonal-F® en ville, de 2015 à 2017. Source : EGB.	89
Tableau 25. Évolution du nombre de patients naïfs traités par biosimilaires versus référence entre 2015 et 2017. Source : EGB.....	90
Tableau 26. Évolution des dépenses extrapolées de Abasaglar® et de Lantus® en ville, de 2016 à 2017. Source : EGB.	93
Tableau 27. Évolution du nombre de patients naïfs traités par biosimilaires versus référence entre 2015 et 2017. Source : EGB.....	93
Tableau 28. Évolution des dépenses extrapolées d'Omnitrope® et de Genotonorm® en ville, de 2007 à 2017. Source : EGB.	96
Tableau 29. Évolution du nombre de patients naïfs traités par biosimilaire et médicament de référence extrapolé entre 2007 et 2017. Source EGB.	98
Tableau 30. Caractéristiques des patients inclus dans l'étude ayant été traités par un médicament biologique à l'hôpital (inscrit sur la liste en sus des GHS). Source : EGB.....	102
Tableau 31. Évolution du nombre de patients inclus dans l'étude. Source EGB.	103
Tableau 32. Évolution des dépenses extrapolées en € et en % des médicaments biosimilaires et de référence en ville entre 2009 et 2016. Source : EGB.	104
Tableau 33. Évolution des dépenses extrapolées des biosimilaires du groupe Epoetine et de l'Eprex® entre 2009 et 2014. Source : EGB.....	106
Tableau 34. Évolution de l'extrapolation des patients naïfs traités par biosimilaires versus références entre 2009 et 2014. Source EGB.	107
Tableau 35. Évolution des dépenses extrapolées de Remicade® et de ses biosimilaires à l'hôpital, de 2015 à 2016. Source : EGB.....	109
Tableau 36. Évolution de l'extrapolation des patients naïfs traités par biosimilaires versus référence entre 2015 et 2016. Source : EGB.	110
Tableau 37. Code de la table « IR_SJP_V » permettant de classer les prescripteurs en hospitaliers ou libéraux.....	125

<i>Tableau 38. Évolution du nombre de patients inclus extrapolés en ville, par groupe de médicament sur la période d'étude (2007-2017). Source : EGB.</i>	<i>125</i>
<i>Tableau 39. Évolution du nombre de patients inclus extrapolés à l'hôpital, par groupe de médicament sur la période d'étude (2009-2016). Source : EGB</i>	<i>126</i>

LISTE DES FIGURES

<i>Figure 1. Médicaments biosimilaires mis sur le marché français entre 2007 et 2018. Source ANSM</i>	23
<i>Figure 2. Schéma des procédés de fabrication des molécules chimiques et biologiques Source : ANSM</i>	24
<i>Figure 3. Comparaison des données requises pour l’approbation d’un médicament biosimilaire. Source : Commission Européenne (12)</i>	26
<i>Figure 4. Illustration des étapes d’accès au remboursement d’un médicament en France. Source : HAS</i>	27
<i>Figure 5. Worldwide prescription Drug & OTC Pharmaceutical Sales: Biotech vs. Conventional Technology. Source : Evaluate Pharma, mai 2018</i>	31
<i>Figure 6. Prix, tarifs et remises suite à l’appel d’offres d’infliximab réalisée par l’AGEPS en 2015 (Source : C. Le Pen. Étude MSD, Janv. 2017)</i>	35
<i>Figure 7. Fonctionnement général du SNIIRAM. Source : Assurance maladie</i>	45
<i>Figure 8. La constitution des données de l’EGB (47)</i>	47
<i>Figure 9. Processus d’accès aux données (source : SNDS)</i>	49
<i>Figure 10. Logigramme d’accès à l’EGB. Source INDS</i>	51
<i>Figure 11. Design de l’étude</i>	53
<i>Figure 12. Statut des patients dans l’étude en fonction de leurs prises de médicaments.</i>	57
<i>Figure 13. Distribution de l’âge des patients inclus (%) traités par médicaments de référence et biosimilaires sur la période d’étude (2007 à 2017). Source EGB.</i>	61
<i>Figure 14. Dépenses extrapolées totales des médicaments biologiques de référence et biosimilaires en ville durant la période d’étude (2007 - 2017). Source EGB.</i>	63
<i>Figure 15. Évolution des dépenses et des parts de marché (en volume) pour les médicaments biosimilaires dispensés en ville entre 2007 et 2017. Source EGB</i>	65
<i>Figure 16. Évolution des dépenses et des parts de marché des médicaments de référence et biosimilaires, entre 2016 et 2017. Source : EGB.</i>	66
<i>Figure 17. Dépenses extrapolées des médicaments biosimilaires en ville de 2007 à 2017. Source EGB</i>	67
<i>Figure 18. Dépenses extrapolées des médicaments biologiques de référence entre 2007 et 2017. Source EGB.</i>	67
<i>Figure 19. Évolution des dépenses extrapolées en ville de chaque groupe de biosimilaire sur la période d’étude. Source EGB.</i>	69
<i>Figure 20. Pénétration des biosimilaires dispensés en ville en volume (nombre de boîte) en 2017. Source EGB</i>	72

<i>Figure 21. Graphique en double radar de la proportion de patients naïfs traités par un biosimilaire intra groupe, sur l'année 2017. Source EGB.</i>	74
<i>Figure 22. Évolution des dépenses extrapolées et des parts de marché (en volume) de l'Eporex® et de ses biosimilaires entre 2009 et 2017. Source EGB.</i>	76
<i>Figure 23. Répartition de l'origine des prescriptions (médecin hospitalier ou de ville) pour l'initiation des patients naïfs sous médicament de référence versus biosimilaire du groupe Epoetine, en % du nombre de boîtes dispensées. Source EGB.</i>	78
<i>Figure 24 Distribution de l'âge des patients naïfs traités par Eprex® ou un de ses biosimilaires entre 2009 et 2017. Source : EGB.</i>	79
<i>Figure 25. Répartition de l'origine des prescriptions (médecin hospitalier ou de ville) pour l'initiation des patients naïfs sous médicament de référence versus biosimilaire du groupe Etanercept, en % du nombre de boîtes dispensées. Source EGB Source EGB.</i>	82
<i>Figure 26. Distribution de l'âge des patients naïfs traités par Enbrel® ou Benepali® entre 2016 et 2017. Source : EGB</i>	83
<i>Figure 27. Évolution des dépenses extrapolées et des parts de marché (en volume) du Neupogen® et de ses biosimilaires entre 2009 et 2017. Source EGB.</i>	85
<i>Figure 28. Répartition de l'origine des prescriptions (médecin hospitalier ou de ville) pour l'initiation des patients naïfs sous médicament de référence versus biosimilaire du groupe Filgrastim, en % du nombre de boîtes dispensées. Source EGB.</i>	87
<i>Figure 29. Distribution de l'âge des patients naïfs traités par Neupogen® ou l'un de ses biosimilaires entre 2009 et 2017. Source : EGB.</i>	88
<i>Figure 30. Évolution des dépenses extrapolées et des parts de marché (en volume) du Gonal-F® et de ses biosimilaires entre 2015 et 2017. Source EGB.</i>	90
<i>Figure 31. Répartition de l'origine des prescriptions (médecin hospitalier ou de ville) pour l'initiation des patients naïfs sous médicament de référence versus biosimilaire du groupe Follitropine, en % du nombre de boîtes dispensées. Source EGB</i>	91
<i>Figure 32. Distribution de l'âge des patients naïfs traités par Gonal-F® et ses biosimilaires entre 2015 et 2017. Source : EGB.</i>	92
<i>Figure 33. Répartition de l'origine des prescriptions (médecin hospitalier ou de ville) pour l'initiation des patients naïfs sous médicament de référence versus biosimilaire du groupe Insuline glargine, en % du nombre de boîtes dispensées. Source EGB.</i>	94
<i>Figure 34. Distribution de l'âge des patients naïfs traités par Lantus® et Abasaglar® entre 2016 et 2017. Source : EGB.</i>	95
<i>Figure 35. Évolution des dépenses du Genotonorm® et de Omnitrope® ainsi que la pénétration en volume, de Omnitrope® entre 2007 et 2017. Source EGB.</i>	97

<i>Figure 36. Évolution de la part des PHEV chez les patients naïfs traités par biosimilaires et les patients naïfs traités par le médicament de référence, entre 2007 et 2017. Source EGB.</i>	99
<i>Figure 37. Distribution de l'âge des patients naïfs traités par un biosimilaire ou par un médicament de référence entre 2007 et 2017. Source : EGB.</i>	100
<i>Figure 38. Distribution de l'âge des patients traités par médicament biosimilaire ou médicament de référence, au moment de leur inclusion dans l'étude. Source : EGB</i>	102
<i>Figure 39. Dépenses totales extrapolées de l'Assurance maladie pour les médicaments biologiques de référence délivrés à l'hôpital (liste en sus des GHS) entre 2009 et 2016. Source EGB.</i>	105
<i>Figure 40. Dépenses totales extrapolées de l'Assurance maladie pour les médicaments biosimilaires dispensés à l'hôpital (liste en sus des GHS) entre 2009 et 2016. Source EGB.</i>	105
<i>Figure 41. Évolution des dépenses extrapolées et des parts de marché (en volume) de l'Eporex® et de ses biosimilaires entre 2009 et 2014. Source EGB.</i>	107
<i>Figure 42. Distribution de l'âge des patients naïfs traités par Eprex® et ses biosimilaires entre 2009 et 2014. Source : EGB.</i>	108
<i>Figure 43. Évolution des dépenses de l'Assurance maladie extrapolées de Remicade®, Inflectra® et Remsima® entre 2015 et 2016 à l'hôpital (liste en sus des GHS). Source : EGB.</i>	110
<i>Figure 44. Distribution de l'âge des patients naïfs traités par Remicade® et ses biosimilaires entre 2015 et 2016. Source : EGB.</i>	111

LISTE DES ABBREVIATIONS

ACS : Aide pour la Complémentaire Santé

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament

ARS : Agence Régionale de Santé

ASMR : Amélioration du Service Médical Rendu

ATIH : Agence Technique de l'Information sur l'Hospitalisation

CAMIEG : Caisse d'Assurance Maladie des Industries Électriques et Gazières

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

CCAM : Classification Commune des Actes médicaux

CEESP : Commission d'Évaluation Économique et de Santé Publique

CEPS : Comité Économique des Produits de Santé

CEREES : Comité d'Expertise pour les Recherches, les Études et les Évaluations dans le domaine de la Santé

CHMP : Comité des Médicaments à Usage Humain

CIM 10 : Classification Internationale des Maladies 10^{ème} édition

CIP : Code Identifiant de Prestation

CMU : Couverture Médicale Universelle

CNAM : Caisse Nationale d'Assurance Maladie

CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés

COMEDIMS : Commission du Médicament et des Dispositifs Médicaux Stériles

CSP : Code de la Santé Publique

CT : Commission de Transparence

DAS : Diagnostic Associé Significatif

DCIR : Datamart Consommation Inter Régimes

DGOS : Direction Générale de l'Offre de Soins

DP : Diagnostic Principal

DR : Diagnostic Relié

DSS : Direction de la Sécurité Sociale

DSVR : Données de Santé en Vie Réelle

ECR : Essai Clinique Randomisé

EGB : Échantillon Généraliste des Bénéficiaires

EMA : European Medical Agency

EMI : Écart Médicament Indemnisable

ESPIC : Établissements de Santé Privés d'Intérêt Collectif

FICHCOMP : Fichier complémentaire des consommations de médicaments et dispositifs médicaux facturables en sus

GHS : Groupe Homogène de Séjour

HAS : Haute Autorité de santé

HAD : Hospitalisation A Domicile

INDS : Institut Nationale des Données de Santé

LEEM : Les Entreprises du Médicament

LFSS : Lois de Financement de la Sécurité Sociale

LPP : Liste des Produits et Prestations

MCO : Médecine Chirurgie Obstétrique

NABM : Nomenclature des Actes de Biologie Médicale

NGAP : Nomenclature Générale des Actes Professionnels

PHEV : Prescription Hospitalière Exécutée en Ville

PIH : Prescriptions Initiale Hospitalière

PMSI : Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information

PRAC : Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance

PUI : Pharmacie à Usage Intérieur

RG : Régime Général

ROSP : Rémunération sur objectifs de santé publique

RSI : Régime Social des Indépendants

SEESP : Service Evaluation Economique et de Santé Publique

SLM : Section Locale Mutualiste

SMR : Service Médical Rendu

SNDS : Système National des Données de Santé

SNIIRAM : Système National d'Information Inter Régime de l'Assurance Maladie

SNS : Stratégie Nationale de Santé

SSR : Soins de Suite et de Réadaptation

TCAM : Taux de Croissance Annuel Moyen

T2A : Tarification A l'Activité

UCD : Unité Commune de Dispensation

INTRODUCTION

Les médicaments biologiques, issus des biotechnologies, sont des médicaments très spécifiques développés dans des pathologies lourdes ayant un fort besoin médical non satisfait. Ils constituent actuellement un axe de développement majeur pour l'industrie pharmaceutique : l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) estime que plus d'un tiers des produits innovants en développement serait issu des biotechnologies.

En 2018, 11 des 15 médicaments les plus vendus au monde (en chiffre d'affaires) sont des médicaments biologiques (1). Ce sont des médicaments souvent onéreux qui représentent une part importante des dépenses de l'Assurance maladie. On assiste ces dernières années à la mise sur le marché de nombreux médicaments « similaires » à des médicaments biologiques de référence, appelés biosimilaires. Ces derniers obtiennent une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) au moment de l'expiration des brevets protégeant le médicament biologique de référence.

A l'image des médicaments génériques, l'arrivée des biosimilaires sur le marché français permet de stimuler la concurrence et de conduire à une baisse de prix du médicament de référence. La commercialisation des médicaments biosimilaires constitue donc un levier potentiel d'économie pour le système de soin. Face à l'intérêt grandissant que suscitent ces médicaments, les pouvoirs publics mettent en place des mesures pour les promouvoir et inciter les médecins à leur prescription. En 2019, le chiffre d'affaires des médicaments biosimilaires représente 23,3% des médicaments biologiques (2) (chiffre d'affaires ville et hôpital).

Au regard du contexte politique et économique actuel relatif à ces médicaments, une analyse du marché des biosimilaires en France semble pertinente afin d'établir un état des lieux de leur utilisation, de comprendre où sont les freins à leur prescription et d'anticiper les évolutions possibles dans les années futures. Pour être pertinent dans nos analyses, nous avons fait le choix d'utiliser les données de santé en vie réelle. Depuis avril 2017, toute personne ou structure, publique ou privée, à but lucratif ou non lucratif, peut avoir accès aux données de santé en vie réelle, sur autorisation de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL), en vue de réaliser une étude, une recherche ou une évaluation (3). Il s'agit là d'une réelle innovation.

L'étude présentée ici propose une analyse de l'évolution du marché des médicaments biosimilaires depuis la mise sur le marché d'Omnitrope® (Somatotropine) en 2007, premier biosimilaire commercialisé en France, jusqu'en 2017. Elle s'est appuyée sur l'exploitation des données de santé en vie réelle de l'Échantillon Généraliste des Bénéficiaires (EGB), qui est

un échantillon représentatif des bénéficiaires au 1/97^{ème} du Système Nationale d'Information Inter Régime de l'Assurance Maladie (SNIIRAM).

PREMIERE PARTIE
CONTEXTE ECONOMIQUE ET POLITIQUE DES
BIOSIMILAIRES

1. Les médicaments biosimilaires en France

1.1. Définition d'un médicament biologique

Un médicament biologique ou biomédicament est défini selon l'article L5121-1 du Code de la Santé Publique (CSP) comme étant « *tout médicament dont la substance active est produite à partir d'une source biologique ou en est extraite et dont la caractérisation et la détermination de la qualité nécessitent une combinaison d'essais physiques, chimiques et biologiques ainsi que la connaissance de son procédé de fabrication et de son contrôle* » (4).

Les médicaments biologiques sont issus de procédés biotechnologiques, dont principalement la technique de l'ADN recombinant¹. Ce sont des molécules complexes, en ce qui concerne la taille (100 à 1000 fois plus grand que les molécules chimiques) ainsi que la structure (primaire, secondaire et tertiaire). Cette complexité moléculaire justifie le recours à des systèmes de production d'origine biologique puisque non synthétisable par synthèse chimique. Il existe deux sources de production biologique : les organismes vivants procaryotes (levures, bactéries) et les organismes vivants eucaryotes (cellules de mammifères) (5). Le premier médicament biologique a été commercialisé au début des années 1980 par le laboratoire Eli Lilly : il s'agit de l'insuline humaine, produite par la technique de l'ADN recombinant.

Aujourd'hui, les médicaments biologiques sont retrouvés dans 16 aires thérapeutiques majeures dont principalement : l'infectiologie (30%), l'oncologie/hématologie (17%), l'hémostase (14%), la rhumatologie (7%), la diabétologie (5%) et l'endocrinologie (4%) (6). Il s'agit de traitements très ciblés permettant de traiter des pathologies à fort besoin médical non satisfait, dans des pathologies souvent lourdes et constituent un axe de développement majeur pour l'industrie. L'ANSM estime que plus d'un tiers des produits innovants en développement serait issu de la biotechnologie (7).

¹ Fragment de matériel génétique d'un organisme qui est introduit artificiellement dans l'ADN d'un autre organisme, généralement une bactérie ou un virus dans lequel il va s'intégrer.

1.2. Définition d'un médicament biosimilaire

Le terme de médicament « biosimilaire » est défini par l'article L5121-1 (4) du CSP comme étant « *un médicament biologique de même composition qualitative et quantitative en substance active et de même forme pharmaceutique qu'un médicament biologique de référence, mais qui ne remplit pas les conditions pour être regardé comme une spécialité générique en raison de différences liées notamment à la variabilité de la matière première ou aux procédés de fabrication et nécessitant que soient produites des données précliniques et cliniques supplémentaires dans des conditions déterminées par voie réglementaire* ». Il s'agit là d'une définition « par défaut » des biosimilaires par rapport aux médicaments génériques (définition au 1.3 de ce chapitre).

Les médicaments biosimilaires présentent la même efficacité, la même qualité et la même sécurité qu'un médicament biologique dit « de référence ». Un médicament de référence est défini par l'ANSM comme un « *médicament biologique, pour lequel une AMM a été délivrée au vu d'un dossier d'enregistrement totalement original et complet de demande comportant, dans des conditions fixées par voie réglementaire, l'ensemble des données nécessaires et suffisantes à elles seules pour l'évaluation des données de qualité, efficacité et sécurité* » (7). La mise sur le marché des biosimilaires peut avoir lieu à partir du moment de l'expiration des brevets protégeant le médicament de référence.

Depuis la commercialisation du premier biosimilaire Omnitrope® (Somatotropine) en 2007, l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) a autorisé la mise sur le marché de 50 autres médicaments biosimilaires (8). En France, en 2018, 26 médicaments biosimilaires sont commercialisés, (Figure 1) couvrant 8 aires thérapeutiques (Tableau 1).

Tableau 1. Les classes thérapeutiques et indications des biosimilaires ayant une AMM européenne. Source : Résumé des Caractéristiques des Produits.

Aires thérapeutiques	Indications
<p>Hormones de croissance (Somatotropine)</p>	<p>Nourrissons, enfants et adolescents :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Retard de croissance - Syndrome de Prader-Willi <p>Adultes</p> <ul style="list-style-type: none"> - Traitement substitutif d'un déficit somatotrope sévère
<p>Facteurs de croissance (Filgrastim)</p>	<p>Le Filgrastim est un stimulant de la synthèse de globule blanc par la moelle osseuse utilisé en cas de neutropénie :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Post-chimiothérapie cytotoxique ; - Post-greffe de moelle osseuse ; - Congénitale, idiopathique, cyclique.
<p>Anti-TNF α</p> <ul style="list-style-type: none"> - Anticorps monoclonaux (Infliximab, Adalimumab, Rituximab) - Protéine de fusion (Etanercept) 	<p>Indications en rhumatologie, immunologie, gastro entérologie et oncologie.</p>
<p>Anti HER2</p> <ul style="list-style-type: none"> - Anticorps monoclonaux (Trastuzumab) 	<p>Cancer du sein métastatique, cancer du sein précoce, cancer gastrique métastatique</p>
<p>Antianémiques (Epoetine)</p>	<p>Stimule la production de globule rouge dans la moelle osseuse. Traitement de l'anémie symptomatique dans le cadre :</p> <ul style="list-style-type: none"> - D'une insuffisance rénale chronique, - D'une prise en charge par chimiothérapies cytotoxiques, - D'un syndrome myélodysplasique.
<p>Antidiabétiques (Insuline Glargine)</p>	<p>Traitement du diabète de type 1 et 2 chez l'enfant et l'adulte</p>
<p>Hormones de l'équilibre calcique (Teriparatide)</p>	<p>Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique avérée, de l'ostéoporose chez l'homme et de l'ostéoporose post-cortisonique.</p>
<p>Gonadotrophines (Follitropine α)</p>	<p>Traitement des troubles de la fertilité</p> <p>Chez les femmes adultes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Anovulation - Stimulation de la croissance folliculaire <p>Chez les hommes adultes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Stimulation de la spermatogenèse chez les hommes atteints d'hypogonadisme hypogonadotrophique.
<p>Anticoagulants (Enoxaparine)</p>	<p>Traitement prophylactique de la maladie thromboembolique veineuse, des thromboses veineuses profonde.</p> <p>Traitement curatif des thromboses veineuses profondes, de l'angor instable et de l'infarctus du myocarde.</p>

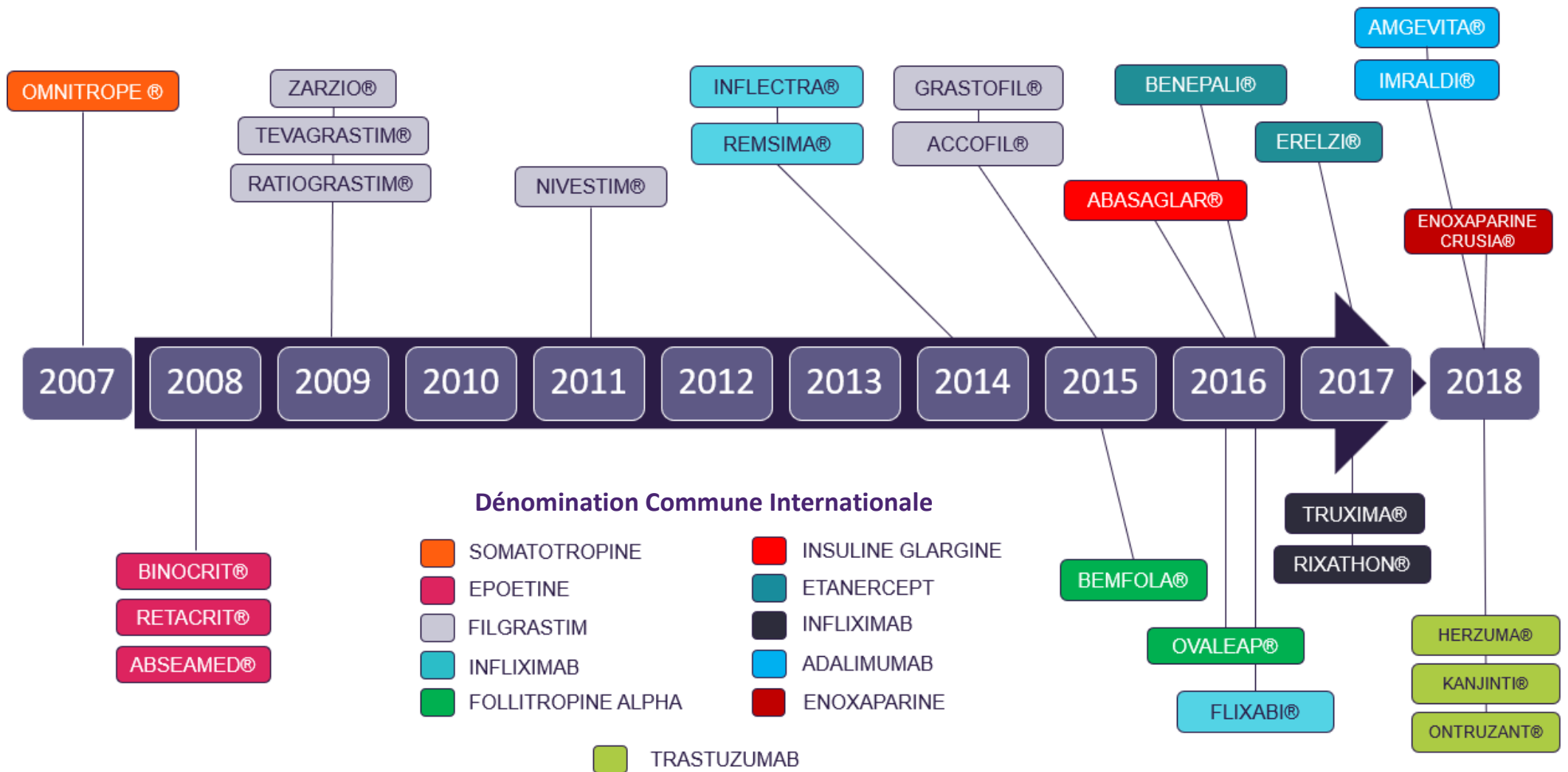


Figure 1. Médicaments biosimilaires mis sur le marché français entre 2007 et 2018. Source ANSM

1.3. Comparaison avec les médicaments génériques

Un médicament générique est défini selon l'article L5121-1 du CSP (4), par rapport à un médicament de référence comme étant « *celui qui a la même composition qualitative et quantitative en principe actifs, la même forme pharmaceutique et dont la bioéquivalence avec le médicament de référence est démontrée par des études de biodisponibilité appropriées* ».

Les médicaments biosimilaires étant des « copies » de médicament biologique de référence, on pourrait se poser la question de les considérer comme des médicaments génériques. Comme nous l'avons vu au 1.1 de ce chapitre, les médicaments biologiques sont produits par des systèmes cellulaires vivants. Ce mode de production est à l'origine de populations moléculaires hétérogènes : on parle de « micro-hétérogénéité ». Un médicament biosimilaire ne peut être une copie stricte du médicament biologique de référence, mais présente une forte similarité avec celui-ci, ce qui fonde le concept de biosimilarité.

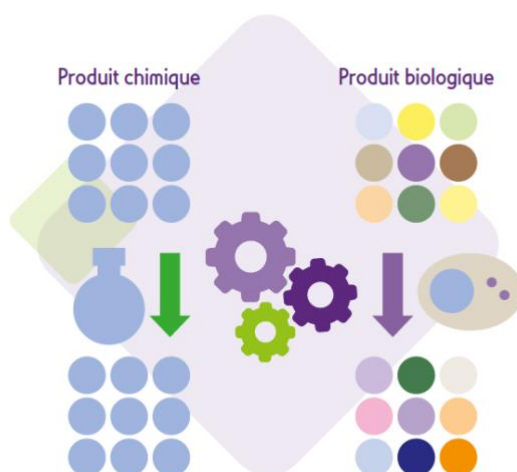


Figure 2. Schéma des procédés de fabrication des molécules chimiques et biologiques
Source : ANSM

La Figure 2 illustre la dichotomie entre produits chimiques (médicaments génériques) et biologiques, où d'un côté la population moléculaire finale est homogène et identique, et de l'autre la population moléculaire est mixte et présente des hétérogénéités. Le procédé de fabrication des biosimilaires permet d'obtenir des molécules comparables structurellement, dites similaires, mais non strictement identiques les unes des autres. Il est donc impossible de faire une copie de médicament biologique identique à celui de référence, excluant ainsi les biosimilaires de la définition des médicaments génériques.

De cette différence d'origine découle un cadre réglementaire distinct de celui des médicaments génériques. Un médicament générique peut être enregistré sur la base d'un dossier

pharmacologique, attestant de la bioéquivalence, menée lors des études de phase I, ce qui « ne peut évidemment pas s'appliquer aux biologiques » comme l'écrit l'EMA (9), vu la complexité de production de ces derniers.

Le Tableau 2 montre les principales différences entre médicaments génériques et biosimilaires.

Tableau 2. Principales différences entre les génériques et les biosimilaires. Source : Les Echos Études (10)

	Médicament de référence	Générique	Biosimilaires
Procédé de synthèse	Chimique ou biologique	Chimique	Biologique
Caractéristiques	-	Substance chimique considérée comme identique au médicament de référence	Médicament non strictement comparable au produit de référence (similarité/comparabilité)
Durée de développement	8 à 10 ans	1 à 3 ans	5 à 6 ans
Coût de développement	600 à 800 M€	1 à 3 M€	100 à 300 M€
Dossier préclinique	PD : tests <i>in vitro</i> et <i>in vivo</i> Toxicologie : études de doses répétées et de tolérance locale	Dossier bibliographique	PD : tests <i>in vitro</i> et <i>in vivo</i> Toxicologie : études de doses répétées et de tolérance locale
Dossier clinique	Phase I : PK et PD Phase II : Dose-réponse Phase III : efficacité et tolérance	Étude de bioéquivalence et dossier bibliographique clinique	Extrapolation sans étude clinique si le mécanisme d'action est le même que l'indication de phase III
Obligation de PGR	Oui pour les nouveaux traitements	Non	Oui
Prix de vente en France / princeps	-	Au moins 60% au lancement du générique, puis - 7% au bout de 18 mois	- 30% à l'hôpital et - 20% en ville
Modalités de prescription/délivrance	-	Substitution autorisée et encouragée en pharmacie hospitalière et à l'officine	Interchangeabilité de traitement. Incitation à la prescription

*PK : Pharmacocinétique, PD : Pharmacodynamique, PGR : Plan de Gestion des Risques

1.4. Accès au marché des médicaments biosimilaires

1.4.1. Procédure d'obtention de l'AMM

L'autorisation de mise sur le marché d'un médicament biosimilaire est possible dès l'expiration des brevets protégeant le médicament biologique de référence.

L'Union Européenne a introduit un mode d'approbation spécifique pour les médicaments biosimilaires, ce qui fait d'elle la première région au monde à mettre en place un cadre juridique et une procédure réglementaire. Les demandes d'AMM pour les médicaments biologiques (qu'ils soient référents ou biosimilaires) doivent faire l'objet d'une procédure dite centralisée², avec examen du dossier par le comité des médicaments à usage humain (CHMP) et par le comité pour l'évaluation des risques (PRAC) de l'EMA. L'AMM qui en résulte est valable dans tous les États membres de l'UE (11). Les biosimilaires doivent démontrer leur similarité par rapport au médicament de référence, au moyen d'études de comparabilité et sur la base de données attestant de la qualité pharmaceutique (12). La Figure 3 reprend l'ensemble des données nécessaires à la comparabilité entre biosimilaire et référence.

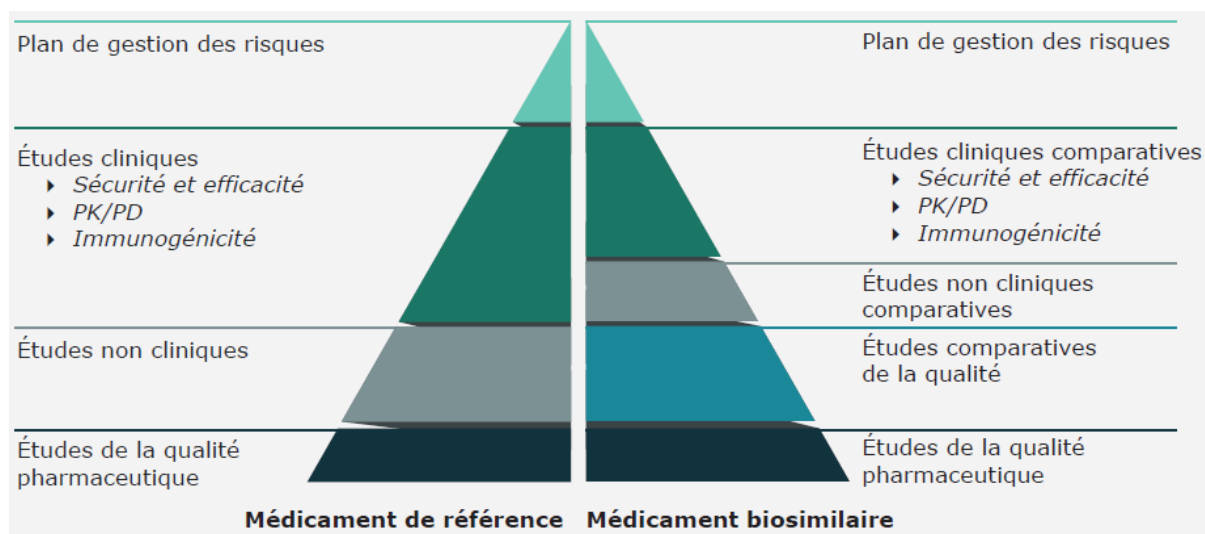


Figure 3. Comparaison des données requises pour l'approbation d'un médicament biosimilaire. Source : Commission Européenne (12)

La plupart des médicaments biologiques étant indiqués dans plusieurs pathologies, il est possible pour un biosimilaire d'obtenir l'ensemble des indications du médicament de référence, par extrapolation des données d'une seule indication étudiée durant le développement du

² Certains médicaments biosimilaires peuvent être approuvés au niveau national, comme certaines héparines de bas poids moléculaire.

biosimilaire. Ceci est possible dans la mesure où tous les mécanismes d'actions possibles sont étudiés par des études physico-chimiques et *in vitro*.

1.4.2. Conditions d'accès au marché des biosimilaires en France

1.4.2.1. Accès au remboursement

Suite à l'octroi de l'AMM, l'industriel dépose un dossier à la Haute Autorité de Santé (HAS) afin d'obtenir le remboursement du médicament. Deux commissions sont impliquées dans l'évaluation du médicament avant la fixation de son prix (13):

- La Commission de Transparence (CT) : évalue le Service Médical Rendu (SMR), et l'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR) ;
- La Commission Économique et de Santé Publique (CEESP) : évalue l'efficacité des médicaments se revendiquant comme innovants (ASMR I à III) et pour lesquels on anticipe un impact significatif sur les dépenses de l'Assurance maladie.

Les biosimilaires n'étant pas des médicaments innovants, aucune ASMR I à III n'est revendiquée et l'analyse de l'efficacité par la CEESP n'est donc pas requise.

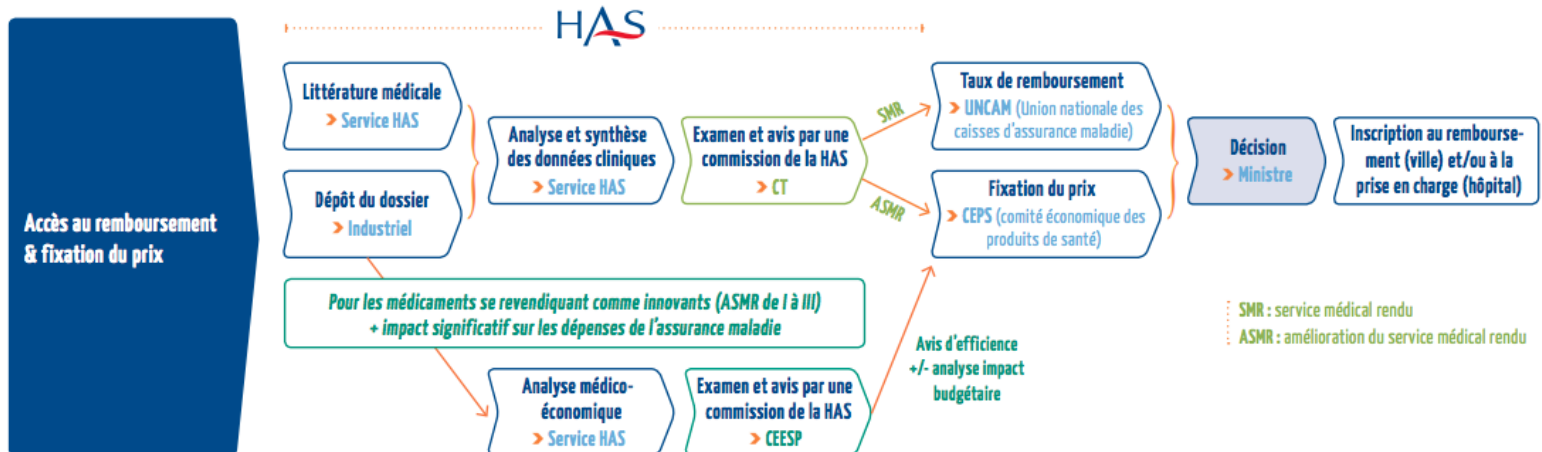


Figure 4. Illustration des étapes d'accès au remboursement d'un médicament en France. Source : HAS.

L'accès au remboursement en France est principalement conditionné par le niveau de SMR, qui répond à la question suivante : « le médicament a-t-il suffisamment d'intérêt clinique pour être pris en charge par la solidarité nationale ? ». Le niveau de SMR est déterminé par la commission de transparence (CT) et s'articule autour de différents critères :

- La gravité de l'affection ;

- L'efficacité (quantité d'effet) et les effets indésirables du médicament ;
- Le caractère préventif, curatif et symptomatique du médicament ;
- La place du médicament dans la stratégie thérapeutique, au regard des autres thérapeutiques disponibles ;
- Son intérêt pour la santé publique : gravité de la maladie, prévalence, besoin médical et réponse à ce besoin, impact sur la qualité de vie, impact en termes de morbi-mortalité et sur l'organisation des soins.

Les différents taux de remboursement en fonction des niveaux de SMR sont répertoriés dans le Tableau 3.

Tableau 3. Taux de remboursement des médicaments en France en fonction du niveau de SMR. Source : HAS.

Niveau de SMR	Taux de remboursement
SMR important	65 %
SMR modéré	30 %
SMR faible	15 %
SMR Insuffisant	Non remboursé

La HAS donne un avis défavorable au remboursement du médicament en cas de SMR insuffisant.

En plus du SMR, la CT s'accorde autour de la définition de l'ASMR, à destination du Comité Économique des Produits de Santé (CEPS), pour la fixation du prix du médicament. Une ASMR se définit par rapport à des comparateurs, à partir :

- Des données comparatives disponibles en termes d'efficacité et de tolérance : niveau de preuve, quantité d'effet, extrapolation en pratique clinique ;
- Du besoin thérapeutique, et s'il est couvert ou non ;
- De l'impact sur la qualité de vie.

Il existe en France cinq niveaux d'ASMR répertoriés dans le Tableau 4.

Tableau 4. Niveaux d'ASMR possible lors de l'accès au marché du médicament. Source HAS.

Progrès thérapeutique	Niveau d'ASMR
Majeur	ASMR I
Important	ASMR II
Modérée	ASMR III
Mineur	ASMR IV
Pas de progrès thérapeutique	ASMR V

Dans le cas des biosimilaires, aucun progrès thérapeutique n'est apporté, une ASMR V est systématiquement octroyée. Ce niveau d'ASMR implique que le médicament doit générer des économies au système de soin par son coût inférieur aux comparateurs. Cela s'applique ainsi aux biosimilaires, qui ont un prix facial inférieur au médicament de référence.

1.4.2.2. Financement des biosimilaires à l'hôpital : inscription sur la liste en sus des GHS

Les médicaments biologiques dispensés à l'hôpital sont financés via le dispositif de la liste des médicaments facturés en sus des Groupes Homogènes de séjour (GHS)³. Ce mode de financement a été créé pour financer les médicaments innovants et coûteux, destinés à être administrés à l'hôpital, et ne pouvant être financés par le budget classique alloué chaque année aux hôpitaux. Cette liste, fixée par l'état, est commune au secteur privé et public des établissements de santé (14). Les conditions d'inscription des médicaments sur la liste en sus sont fixées par le décret du 24 mars 2016 (15). Le Tableau 5 reprend les 4 critères cumulatifs d'inscription des médicaments sur la liste en sus.

Tableau 5. Conditions d'inscription d'un médicament sur liste en sus : 4 critères cumulatifs (14)

Critères d'inscription	
Lieu d'administration	Majoritairement à l'hôpital
SMR	SMR important
ASMR	ASMR I ASMR II ASMR III ASMR IV ou V + comparateur inscrit sur liste en sus ASMR IV sans comparateur, avec intérêt de santé publique
Coût moyen du produit par hospitalisation	> 30% du tarif du GHS ⁴

Concernant les biosimilaires, nous nous retrouvons dans la situation où le médicament obtient une ASMR V et où le comparateur cliniquement pertinent (correspondant au médicament

³ Dans le cadre de la T2A, le GHS correspond au tarif du groupe homogène de malade (GHM).

⁴ Un rapport supérieur à 30% entre, d'une part, le coût moyen estimé du traitement dans l'indication thérapeutique considérée par hospitalisation et, d'autre part, les tarifs de la majorité des prestations dans lesquelles la spécialité est susceptible d'être administrée dans l'indication considérée.

biologique de référence) est inscrit sur la liste en sus des GHS. Si le médicament biosimilaire remplit les 3 autres critères, il pourra être inscrit sur la liste en sus.

En résumé : Les médicaments biosimilaires obtiennent le même niveau de remboursement que le médicament de référence sur la base des études prouvant la biosimilarité. Ils n'apportent pas d'amélioration par rapport au médicament de référence, ce qui leur confère une ASMR V. Ces deux conditions leur permettent alors d'accéder au marché avec la condition de générer des économies sur les coûts liés aux traitements. Enfin, les médicaments biosimilaires bénéficient des mêmes conditions d'accès au financement à l'hôpital que les médicaments de référence via l'inscription sur la liste en sus.

1.5. Intérêts du développement des médicaments biosimilaires

Les médicaments biologiques sont développés dans des pathologies avec des indications souvent ciblées et restreintes. D'après le rapport de l'ANSM de 2016 (7), *« on pourrait légitimement se poser la question de l'intérêt de mettre sur le marché des médicaments biosimilaires, ces médicaments n'apportant potentiellement aucune amélioration aux médicaments existants puisque le besoin médical est satisfait »*. Il y a cependant deux intérêts prédominants à la mise à disposition des biosimilaires :

- D'une part, cela permet d'offrir une plus grande sécurité d'approvisionnement en augmentant le nombre d'alternatives thérapeutiques disponibles ;
- D'autre part, cela permet de stimuler la concurrence et de conduire à une baisse de prix du médicament biologique de référence. La mise sur le marché des médicaments biosimilaires constitue un levier d'économie potentiel pour le système de soin.

2. Les biosimilaires comme levier d'économie

2.1. Le marché des médicaments biologiques

Selon un rapport d'IQVIA (16), le marché des médicaments biologiques dans les 10 pays mondiaux majeurs⁵ est évalué à 238 Mds€ en 2017 (biosimilaires compris) et pourrait atteindre 388 Mds€ en 2022. Il est également estimé que 77% de la dépense actuelle sera « biosimilarisable » en 2027 (due à l'expiration de brevets).

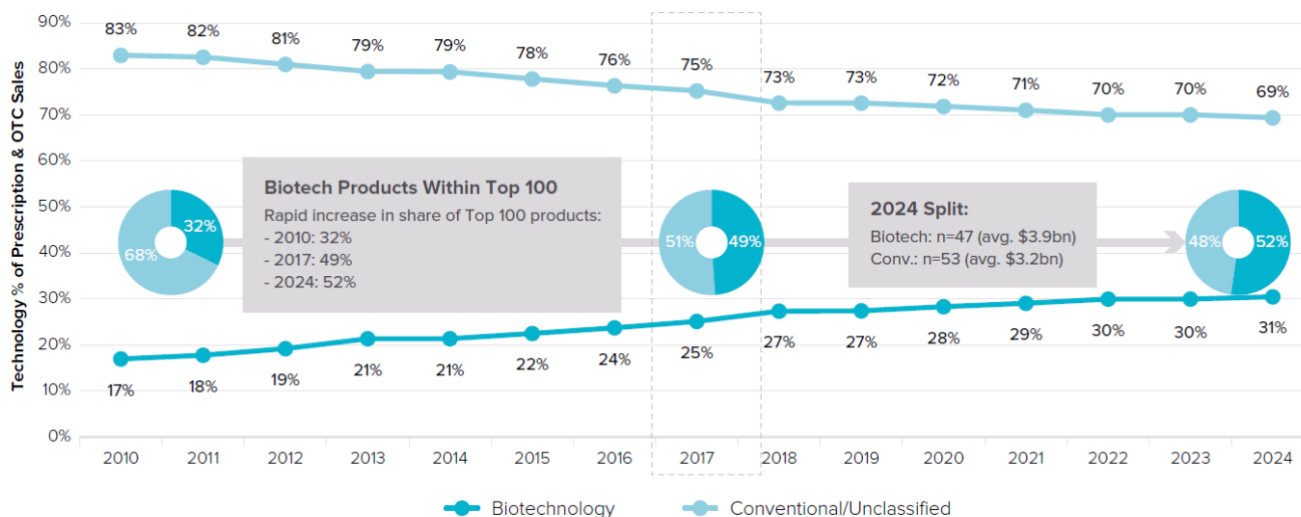


Figure 5. Worldwide prescription Drug & OTC Pharmaceutical Sales: Biotech vs. Conventional Technology. Source : Evaluate Pharma, mai 2018

La Figure 5 représente l'évolution des proportions de ventes des médicaments biologiques au sein des ventes totales de médicaments soumis à prescription médicale et en vente libre, au niveau mondial. Elle met en évidence la croissance prévisible du marché des médicaments biologiques dans le monde, entre 2010 et 2024. En 2017, les médicaments biologiques représentent 25% des ventes de médicaments, et correspondent à 49% du top 100 des médicaments les plus vendus. Il est estimé qu'en 2024 les médicaments biologiques représenteront 52% du top 100 des médicaments les plus vendus avec 31% des parts de marché.

⁵ Etats-Unis, Japon, Allemagne, France, Italie, Royaume-Uni, Espagne, Canada, Corée du Sud, Australie.

Tableau 6. Les 10 médicaments les plus vendus au monde en 2017. Source : Les Entreprises du Médicament (LEEM) (17)

Produit	Laboratoire	Classe thérapeutique	Parts de marché mondial en 2017 (en chiffre d'affaire)
Humira® (adalimumab)	AbbVie	Anti-rhumatismes	2,2%
Enbrel® (etanercept)	Pfizer	Anti-rhumatismes	1,0%
Xarelto® (rivaroxaban)	Bayer	Antithrombotique	0,8%
Remicade® (infliximab)	MSD	Anti-rhumatismes	0,8%
Harvoni® (lédirasvir, sofosbuvir)	Gilead	Anti-Hépatite C	0,8%
Eliquis® (Apixaban)	BMS	Anticoagulant	0,8%
Lyrica® (prégabaline)	Pfizer	Antiépileptiques	0,6%
Januvia® (sitagliptine)	MSD	Antidiabétique	0,7%
Herceptin® (trastuzumab)	Roche	Anticancéreux	0,6%
Avastin® (bevacizumab)	Roche	Anticancéreux	0,6%

On constate d'après le Tableau 6 que cinq des médicaments les plus vendus au monde en 2017 sont des médicaments biologiques (surlignés en gras dans le tableau).

En France, de 2007 à 2020, les dépenses cumulées attendues liées à la prescription des médicaments biologiques en l'absence de biosimilaires sont de 44,9 Mds€ (18). Les données du GERS témoignent d'une croissance importante des médicaments biosimilaires entre 2012 et 2016 avec des taux de croissance annuels de 32% (en valeur) et de 27% (en volume) (10).

En 2018, le chiffre d'affaires des médicaments biosimilaires en ville est de 181 M€, soit une progression de 34% par rapport à 2017. A l'hôpital le chiffre d'affaires des biosimilaires affiche une croissance encore plus marquée de 101% par rapport à 2017, soit un montant de 331 M€ en 2018. En conclusion le marché des médicaments biosimilaires est en forte progression.

2.2. Vague d'expiration de brevets

La Cour des comptes qualifie les biosimilaires de « *gisement d'économie à exploiter* », dans son rapport annuel de 2017, en lien avec la vague d'expiration de plusieurs médicaments coûteux pour le système de soin français d'ici 2020 (19). Elle estimait en 2016 que huit des principaux médicaments⁶ concernés par l'expiration de brevet étaient à l'origine de 1,5 Mds€ de dépenses par l'Assurance maladie.

⁶ Avastin® (bevacizumab), Mabthera® (rituximab), Humira® (adalimumab), Xolair® (omalizumab), Lucentis® (ranibizumab), Somavert® (pegvisomant), Neulasta® (pegfilgrastim) et Roactemra® (tocilizumab).

Le CEPS estime dans son rapport d'activité de 2017 que « *la perte de brevet doit entraîner des économies immédiates qu'il y ait ou non commercialisation d'un biosimilaire, et que notamment dans le champ hospitalier les modalités particulières de prise en charge (liste en sus et Écart Médicament Indemnisable (EMI) (terme défini au 2.3.1)) ne sauraient différer la mise en œuvre des baisses de tarifs* ». (20)

Le Tableau 7 répertorie l'ensemble des médicaments dont les brevets expirent entre 2014 et 2024. Cette liste contient cinq des dix médicaments les plus vendus au monde en 2017 (surlignés en gras dans le tableau), répertoriés dans le Tableau 6

Tableau 7. Liste des expirations de brevets de 2014 à 2024. Source : ANSM

Médicament biologique de référence	Classe thérapeutique	Aire thérapeutique	Date d'expiration du brevet en Europe
Simponi® (golimumab)	Anticorps monoclonal	Rhumatologie	2024
Avastin® (bevacizumab)	Anticorps monoclonal	Oncologie Hématologie	2022
Lucentis® (Ranibizumab)	Anticorps monoclonal	Ophthalmologie	2022
Yervoy® (Ipilimumab)	Anticorps monoclonal	Oncologie Hématologie	2021
Lemtrada® (Alemtuzumab)	Anticorps monoclonal	Oncologie Hématologie Neurologie	2021
Humira® (Adalimumab)	Anticorps monoclonal	Rhumatologie Gastroentérologie Dermatologie	2018
Vectibix® (Panitimumab)	Anticorps monoclonal	Oncologie Hématologie	2018
Roactemra® (Tocilizumab)	Anticorps monoclonal	Rhumatologie	2017
Xolair® (Omalizumab)	Anticorps monoclonal	Pneumologie	2017
Enbrel® (Etanercept)	Protéine de fusion	Rhumatologie Dermatologie	2015
Remicade® (Infliximab)	Anticorps monoclonal	Rhumatologie Gastroentérologie Dermatologie	2015
Herceptin® (Trastuzumab)	Anticorps monoclonal	Oncologie Hématologie	2014

Les dates d'expiration de brevets exposées ici sont Européennes et peuvent différer de celles Françaises. La commercialisation des biosimilaires en France ne découle donc pas systématiquement des dates d'expirations de brevets au niveau Européen. Par exemple, le biosimilaire d'Herceptin® (trastuzumab) n'a été mis sur le marché qu'en 2018, bien que les brevets du médicament de référence aient expirés en 2014 en Europe. Il n'y a également pas

de biosimilaires commercialisés en France pour les médicaments Xolair® (Omalizumab), Roactemra® (Tocilizumab) et Vectibix® (Panitimumab) à l'heure actuelle, malgré l'expiration de leurs brevets en Europe en 2017 et 2018.

Plusieurs études tentent d'évaluer les économies potentielles de la mise sur le marché des biosimilaires suite aux expirations de brevets. Ainsi, IMS Institute estime dans son rapport de mars 2016 (21) que le marché des médicaments « biosimilarisable », c'est-à-dire des médicaments biologiques dont le brevet expire entre 2016 et 2020, serait à la hauteur de 9 Mds€ cumulés (en vente de médicament) en France. Ceci représenterait des économies potentielles de 2,7 Mds€ (22), cette estimation ne prenant pas en compte les éventuelles baisses de prix.

L'année 2018 connaît l'expiration des brevets du médicament le plus vendu au monde en termes de chiffre d'affaires : Humira® (adalimumab), qui réalise cette année un chiffre d'affaires mondial de 19,9 Mds\$ (23). En France, les dépenses de l'Assurance maladie en 2018 pour ce médicament sont de 480 M€. De manière synchrone, quatre biosimilaires ont été mis sur le marché français : Amgevita®, Imraldi®, Irimoz® et Hulio®, laissant espérer d'importantes économies liées aux baisses de prix pratiquées par le CEPS (2.3).

2.3. La fixation du prix des biosimilaires en France

La mise sur le marché des biosimilaires peut générer des économies pour le système de soin par la fixation du prix par le CEPS, qui est inférieur à celui du médicament de référence. Les premières pistes de réflexion relatives aux conditions de fixation des prix des biosimilaires ont débuté dans l'accord-cadre de 2014 entre le CEPS et le LEEM (24). Contrairement aux génériques où le différentiel de prix est de 60% par rapport au princeps, les règles de fixation des prix de biosimilaires ne sont aujourd'hui pas encore figées. Un projet d'avenant à l'accord cadre de 2017 décrit quelques éléments mais les discussions sont encore en cours et devraient aboutir d'ici la fin 2019.

2.3.1. Doctrine du CEPS pour les biosimilaires inscrits sur liste en sus

A l'hôpital, les médicaments inscrits sur la liste en sus sont achetés via des appels d'offres gérés par les Pharmacies à Usage Intérieur (PUI) et font l'objet d'une tarification particulière : l'hôpital récupère 50% de l'écart entre le prix négocié à l'issue de l'appel d'offres et le tarif fixé par le CEPS (Écart Médicament Indemnisable (EMI)). Compte tenu de cette règle, le comité a décidé dans son rapport d'activité 2015 de donner au biosimilaire le même tarif que celui du médicament biologique de référence, dans le but d'éviter de défavoriser les médicaments

biosimilaires et de respecter une concurrence régulière (permettant aux exploitants de biosimilaires de répondre aux appels d'offres de façon égalitaire par rapport aux exploitants des médicaments biologiques de référence) (25).

Un exemple illustrant parfaitement la mise en concurrence entre biosimilaires et médicament de référence est celui de l'appel d'offre pour le référencement de l'Infliximab en 2015 à l'AP-HP⁷, qui portait sur un lot de 30 000 Unité Commune de Dispensation (UCD) destiné à des patients naïfs de traitement (26). Lors de la mise sur le marché des biosimilaires de l'infliximab, le CEPS a abaissé de 10% le tarif du médicament de référence Remicade® et appliqué ainsi ce tarif décoté aux biosimilaires, en accord avec sa doctrine. La Figure 6 montre les différences de prix suite à l'appel d'offres d'infliximab réalisée par l'Agence Générale des Équipements et Produits de Santé de l'AP-HP.

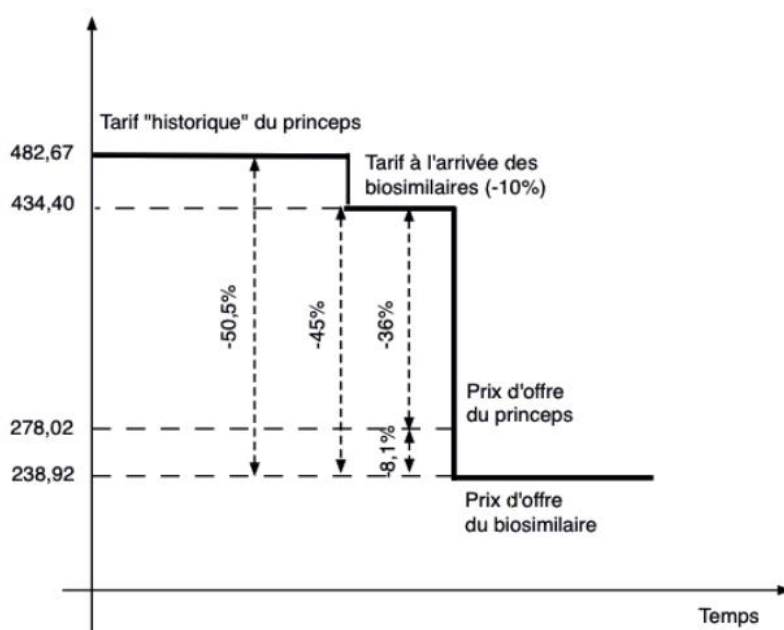


Figure 6. Prix, tarifs et remises suite à l'appel d'offres d'infliximab réalisée par l'AGEPS en 2015 (Source : C. Le Pen. Étude MSD, Janv. 2017)

Le laboratoire ayant emporté le marché a offert une remise de 45% par rapport au tarif de responsabilité (tarif de -10% suite à l'arrivée des biosimilaires), soit un prix de 238,92 €/UCD pour un montant total de 7,17 M€. L'économie réalisée a été chiffrée à 7,31 M€.

Depuis l'accord-cadre de 2015, un projet d'avenant dans le rapport d'activité du CEPS de 2017 précise quelques éléments de tarification des biosimilaires. Un taux de décoté initiale de 30% s'applique au médicament biologique de référence et au biosimilaire. Cette baisse de prix doit s'effectuer au fil de l'eau selon un calendrier de 24 à 48 mois. Les niveaux d'abaissement se

⁷ Assistance Publique des Hôpitaux de Paris

fondent sur l'observation du montant des prix d'achat et des EMI en résultant. Le montant minimal de la décote est de 10% et peut être porté jusqu'à 30% selon le pourcentage d'EMI (27).

2.3.2. Doctrine du CEPS pour les biosimilaires dispensés en ville

La pratique du CEPS pour les médicaments commercialisés en ville est de fixer un prix avec des taux de décote de 20% pour le médicament biologique de référence et de 40% pour le biosimilaire par rapport au prix historique. Comme pour l'hôpital, ces décotes auront lieu au fil de l'eau (24 mois puis 18 mois) et sont proportionnelles aux parts de marché respectives du médicament biologique de référence et de ses biosimilaires. Des prix différents peuvent être observés entre l'hôpital et la ville lorsque les mêmes biosimilaires sont inscrits au remboursement à la fois à l'hôpital et en ville.

En conclusion, les règles de fixation des prix ne sont pas encore figées, il faudra attendre la signature du projet d'avenant à l'accord cadre pour pérenniser un système de décote significative du prix du médicament biosimilaire, par rapport au prix initial du médicament de référence.

2.4. Une politique publique en faveur des biosimilaires

La Caisse Nationale de l'Assurance Maladie (CNAM) explique dans son rapport charge et produits 2019 (28) que « *la France est le deuxième pays derrière les États-Unis à avoir la plus forte distribution de médicaments nouveaux, en revanche, elle accuse un retard significatif de prescription des médicaments génériques et biosimilaires par rapport à ses pays voisins* ».

Le potentiel économique n'étant plus à démontrer, les autorités de santé réagissent à l'arrivée des biosimilaires sur le marché français, avec la mise en place de directives et d'actions visant à promouvoir leur utilisation.

2.4.1. Substitution et interchangeabilité de traitement

La Loi de Financement de la Sécurité Sociale (LFSS) de 2014 (29) introduit le principe de substitution par les pharmaciens des médicaments biosimilaires aux médicaments biologiques de référence prescrits, dès lors qu'il appartient au même groupe de biosimilaire⁸. Ce droit de substitution n'est possible qu'en initiation de traitement, c'est-à-dire lors de la première

⁸ Selon l'article L5121-1 du CSP, un groupe de médicament biosimilaire correspond au regroupement d'un médicament biologique de référence et de ses médicaments biosimilaires.

délivrance. En 2019, la substitution par le pharmacien n'est toujours pas appliquée faute de décret paru, et soulève encore des interrogations quant à sa mise en place.

Un tournant est ensuite pris en 2016 lorsque l'ANSM adopte une position favorable à l'interchangeabilité entre médicaments biologiques de référence et biosimilaires en cours de traitement, sous trois conditions (7) :

- Un patient traité par un médicament biologique doit être informé d'une possible interchangeabilité entre deux médicaments biologiques (médicament de référence et/ou médicament biosimilaire) et donner son accord ;
- Il doit recevoir une surveillance clinique appropriée lors du traitement ;
- Une traçabilité sur les produits concernés doit être assurée.

L'interchangeabilité sera rendue effective avec la LFSS de 2017, qui donne la possibilité aux médecins de procéder à un switch à tout moment du traitement. *"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"*, soulignent la Direction de la Sécurité Sociale (DSS) et la Direction Générale de l'Offre de Soins (DGOS) dans leur instruction du 3 août 2017 (30).

Une étude en vie réelle (étude NOR SWITCH (31)) menée en Norvège entre 2014 et 2015, a étudié l'interchangeabilité (switch) entre le Remicade® (Infliximab) et le médicament biosimilaire, chez des patients adultes atteints de maladie inflammatoire. L'objectif primaire était d'évaluer si le biosimilaire était non inférieur au médicament de référence et les objectifs secondaires étaient d'évaluer l'efficacité, la tolérance et l'immunogénicité du biosimilaire. Les résultats publiés en 2017 montrent que les taux d'aggravation de la maladie étaient équivalents dans les deux groupes, c'est-à-dire que l'évolution des patients ayant eu un switch n'est pas différente de celle des patients ayant continué le médicament de référence. De plus, les médicaments étaient comparables en termes d'efficacité, de tolérance et d'immunogénicité.

2.4.2. Mise en place de mesures incitatives à la prescription de biosimilaires

2.4.2.1. Des premiers objectifs avec la LFSS pour 2017

Avec la notion d'interchangeabilité, la LFSS de 2017 a également mis en place des objectifs de recours aux médicaments biosimilaires, pour les prescriptions hospitalières exécutées en ville (PHEV). Les médicaments à PHEV correspondent aux prescriptions établies par des médecins hospitaliers, rédigées en sortie d'hospitalisation (séjour en ambulatoire ou non), lors d'un passage aux urgences ou au cours d'une consultation externe. La délivrance de médicaments a lieu en ville et non à l'hôpital. Ces prescriptions relèvent des établissements de santé publics et des établissements de santé privés d'intérêt collectif (ESPIC) (32).

Quatre objectifs sont fixés pour les PHEV par l'instruction du 3 août 2017 (31) :

- Initier les traitements avec un médicament biosimilaire plutôt qu'avec un médicament biologique de référence dans plus de 70% des cas ;
- Encourager l'interchangeabilité en cours de traitement ;
- Entre deux stratégies équivalentes, favoriser la plus efficiente, notamment lorsqu'une des stratégies contient un biosimilaire.

La présente instruction encourage également les établissements et les groupements d'achat à faire jouer la concurrence dès l'arrivée des biosimilaires.

2.4.2.2. Un renforcement des mesures avec la LFSS pour 2018

Les objectifs donnés par la LFSS de 2017 sont renforcés par la LFSS pour 2018. L'instruction du 19 février 2018 (33) prévoit une rémunération complémentaire pour les établissements de santé afin d'inciter à la prescription hospitalière de médicaments biosimilaires lorsqu'ils sont délivrés en ville. Deux groupes de médicaments dont le taux de pénétration est inférieur à 10% sont concernés : le groupe Etanercept et le groupe Insuline glargine.

Cette modalité s'applique aux établissements de soins ayant signé un Contrat d'Amélioration de la Qualité de l'Effizienz des Soins (CAQES). Ce dernier engage les établissements de santé à « *mettre en place des actions visant à promouvoir la prescription de médicaments biosimilaires dans les classes autant que possible* » et à « *mettre en œuvre les moyens nécessaires à la maîtrise de l'évolution de la part des dépenses de médicaments génériques et biosimilaires* » (article 10-3 du CAQES (34)). Il s'agit d'un contrat tripartite liant l'Agence Régionale de Santé (ARS), l'organisme local d'Assurance maladie et les établissements de

santé, qui s'inscrit dans une démarche globale d'amélioration de la qualité et de l'efficacité des soins. Les médicaments concernés par ce mode de financement sont regroupés dans le Tableau 8.

Tableau 8. Liste des médicaments concernés par les mesures incitatives

	Médicaments biosimilaires	Médicaments de référence
Groupe etanercept	Benepali®, Erelzi®	Enbrel®
Groupe insuline glargine	Abasaglar®	Lantus®, Toujeo® ⁹

En pratique, il est prévu un intéressement de 20% de l'écart du prix existant entre le biosimilaire et son médicament de référence.

Pour aller plus loin, un dispositif expérimental « renforcé » a été mis en place pour certains établissements sélectionnés. Il s'agit d'une expérimentation en application de l'article 51 de la LFSS pour 2018 et qui a été officiellement lancée pour 3 ans au 1^{er} octobre 2018. L'intéressement prévu représente environ 30% de l'écart de prix, pour la part Assurance maladie obligatoire. La liste des 45 établissements autorisés à participer à l'expérimentation a été publiée au journal officiel du 9 octobre 2018 (36). Ce dispositif devrait nécessiter un investissement de 2,5 M€ en 2018, 5 M€ en 2019 et 2020. En face, une économie nette pour l'Assurance maladie d'environ 6 M€ est attendue en 2018, et de 12 M€ en 2019 et 2020 (37). Cette mesure vient d'être étendue au groupe Adalimumab (Journal Officiel du 15 février 2019) (38) et pourra être envisagé pour d'autres classes de biosimilaires selon la CNAM (28). Une économie de 21 M€ en 2019 et 2020 est attendue.

Il est attendu une économie de 40 M€ en 2019, grâce à l'incitation à la juste prescription des produits de santé, dans sa globalité (article 43 de la LFSS pour 2019 (39)).

2.4.2.3. La rémunération sur objectifs de santé publique (ROSP)

La ROSP a été mise en place en 2012 et a été revue avec la convention médicale de 2016. Il s'agit d'une rémunération complémentaire des médecins en fonction d'objectifs fixés par l'Assurance maladie. Elle inclut un objectif de prescription du biosimilaire de l'antidiabétique Lantus® (Insuline glargine) à destination des médecins traitants. L'objectif cible est de 20% de prescription du biosimilaire, avec un seuil minimal de 20 boîtes (40).

⁹ Le médicament Toujeo fait partie des mesures incitatives, sans pour autant être considéré comme un médicament de référence d'abasaglar : il n'est pas mentionné dans la liste de l'ANSM et il est considéré comme non bio équivalent à Lantus par la HAS (35).

2.5. Conclusion de la première partie

La ligne directrice est donnée par la Stratégie Nationale de Santé 2018-2022 (SNS), qui donne pour objectif d'atteindre 80% de pénétration des biosimilaires sur leur marché de référence d'ici 2022 (41). Le GEMME¹⁰ qualifie l'objectif de la SNS comme « *un objectif ambitieux pour les médicaments biosimilaires qui nécessite pour être atteint la construction d'un environnement économique et réglementaire favorable reposant sur la confiance des acteurs de santé* ».

Cet environnement dont parle le GEMME est en construction depuis la LFSS de 2014, et se précise avec la LFSS de 2018. Certaines mesures restent cependant encore en suspens : l'absence de substitution par le pharmacien, qui représente un frein à la progression du marché, et la doctrine du CEPS relative à la fixation des prix des biosimilaires n'est pas encore arrêtée.

L'étude présentée ici tente d'apporter des éléments pour décrire l'évolution du marché des biosimilaires en France, à partir de l'utilisation de données en vie réelle.

¹⁰ Association qui représente les professionnels et industriels français du médicament générique et biosimilaire

DEUXIEME PARTIE

PRÉSENTATION DE L'ÉTUDE SUR L'ANALYSE DE L'IMPACT ECONOMIQUE DE LA PÉNÉTRATION DES BIOSIMILAIRES A PARTIR DES DONNÉES DE SANTÉ EN VIE RÉELLE

1. Les données de santé en vie réelle pour l'évaluation du marché des médicaments

1.1. Définition des données de santé en vie réelle

Le rapport Bégaud, Polton et Von Lennep (42) désigne les données de santé en vie réelle (DSVR) comme « *des données qui ne sont pas collectées dans un cadre expérimental (le cadre notamment d'un essai clinique randomisé contrôlé (ECR)), mais qui sont générées à l'occasion des soins réalisés en routine pour un patient, et qui reflètent donc a priori la pratique courante* ». Les études en vie réelle permettent de vérifier les conditions d'utilisation des médicaments dans la vraie vie.

1.2. L'utilisation des données de santé en vie réelle en France

Depuis avril 2017, toute personne ou structure, publique ou privée, à but lucratif ou non lucratif, peut accéder aux données du Système National des Données de Santé (SNDS) sur autorisation de la CNIL, en vue de réaliser une étude, une recherche ou une évaluation présentant un intérêt public dans le respect des finalités interdites, à condition d'en publier les méthodes et les résultats (3). Il s'agit d'une innovation majeure dans le monde de la santé.

1.3. Le Système National des Données de Santé (SNDS)

Le SNDS, unique en Europe, est instauré par l'article 193 de la loi de modernisation de notre système de santé de janvier 2016 (3). Il est géré par la CNAM et permet de regrouper :

- Les données de l'Assurance maladie via le Système National d'Information Inter Régime de l'Assurance Maladie (SNIIRAM) ;
- Les données des hôpitaux via le Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) ;
- Les causes médicales de décès via le Centre d'épidémiologie sur les Causes Médicales de Décès de l'Inserm ;
- Les données relatives au handicap (en provenance des Maisons Départementales des Personnes Handicapées (MDPH) – données de la Caisse Nationale de Solidarité pour l'Autonomie (CNSA)) ;
- Un échantillon de données en provenance des organismes d'Assurance maladie complémentaire (les premières données arrivent à partir de 2019).

Le SNDS a pour finalité la mise à disposition de ces données afin de favoriser les études, recherches ou évaluations présentant un caractère d'intérêt public.

Récemment, un projet d'évolution du SNDS vers une plateforme d'exploitation des données de santé nommée « Health Data Hub » (HDH), a émergé avec la remise du rapport Villani le 29 mars 2018, lors de l'évènement « AI for humanity ». Il est mis en avant qu'un des atouts de la France est de disposer d'un patrimoine de données de santé d'une grande richesse, avec le SNDS qui est reconnue pour son excellence en matière de recherche médicale et mathématiques. La création d'une telle plateforme a pour ambition de mettre à disposition les données de santé financées par la solidarité nationale. La première version sera disponible à partir du 2^{ème} semestre de 2019.

Nous présenterons par la suite le SNIIRAM et le PMSI, qui sont les bases médico-administratives exploitées dans le cadre de l'étude réalisée.

1.3.1. Le Système National d'Information Inter-Régimes de l'Assurance Maladie (SNIIRAM)

Le SNIIRAM a été créé par la loi de financement de la sécurité sociale publiée en décembre 1998 (article L.161-28-1 du code de la sécurité sociale (43)). Il s'agit d'une base de données médico-administrative gérée par la CNAM, qui recueille l'ensemble des prestations de remboursement de l'Assurance maladie exécutées en ville, le Datamart Consommation Inter Régimes (DCIR) ainsi que les données d'hospitalisation, par chaînage avec le PMSI. L'ensemble des informations disponibles dans le SNIIRAM sont répertoriées dans le Tableau 9.

Tableau 9. Données disponibles dans le SNIIRAM. Source : Assurance maladie (44).

Données disponibles	
Informations administratives	Informations médicales
<p>Relatives au patient</p> <ul style="list-style-type: none"> - Âge, Sexe - Commune et département de résidence - Couverture Maladie Universelle complémentaire (CMUc) et Aide au paiement d'une Complémentaire Santé (ACS) - Date de décès <p>Relatives aux professionnels de santé</p> <ul style="list-style-type: none"> - Spécialité et catégorie du prescripteur et de l'exécutant - Lieu d'exécution (cabinet de ville, clinique, établissement de santé, centre de santé) - Statut conventionnel (libéral) et statut juridique (établissement) - Département et commune d'implantation du cabinet et de la pharmacie - N° d'identification crypté du professionnel 	<p><u>Consommations de soins en ville</u></p> <p>→ Toutes les prestations remboursées avec le codage détaillé</p> <ul style="list-style-type: none"> - Actes médicaux (Classification commune des Actes Médicaux (CCAM), Nomenclature Générale des Actes Professionnels (NGAP)) - Biologie (Nomenclature des Actes de Biologie Médicale (NABM)) - Dispositifs médicaux (Liste des Produits et Prestations (LPP)) - Médicaments (codes CIP¹¹) <p>→ Avec pour chaque prestation</p> <ul style="list-style-type: none"> - Le codage détaillé : quantité par code - Le montant présenté au remboursement, la base de remboursement, le montant remboursé <p>→ Les diagnostics de l'Affection de Longue Durée (ALD), de la maladie professionnelle, de l'arrêt de travail (si > 6 mois) en CIM10¹²</p> <p>→ La date de l'ALD</p> <p>→ Le montant des indemnités journalières</p>
	<p><u>Consommations de soins en établissements de santé</u></p> <p>→ Les séjours facturés directement à l'Assurance maladie (cliniques privées)</p> <p>→ Les Actes et Consultations Externes</p>

¹¹ Code Identifiant de Présentation : code numérique à 7 ou 13 chiffres qui permet d'identifier une présentation d'un médicament

¹² Classification Internationale des Maladies

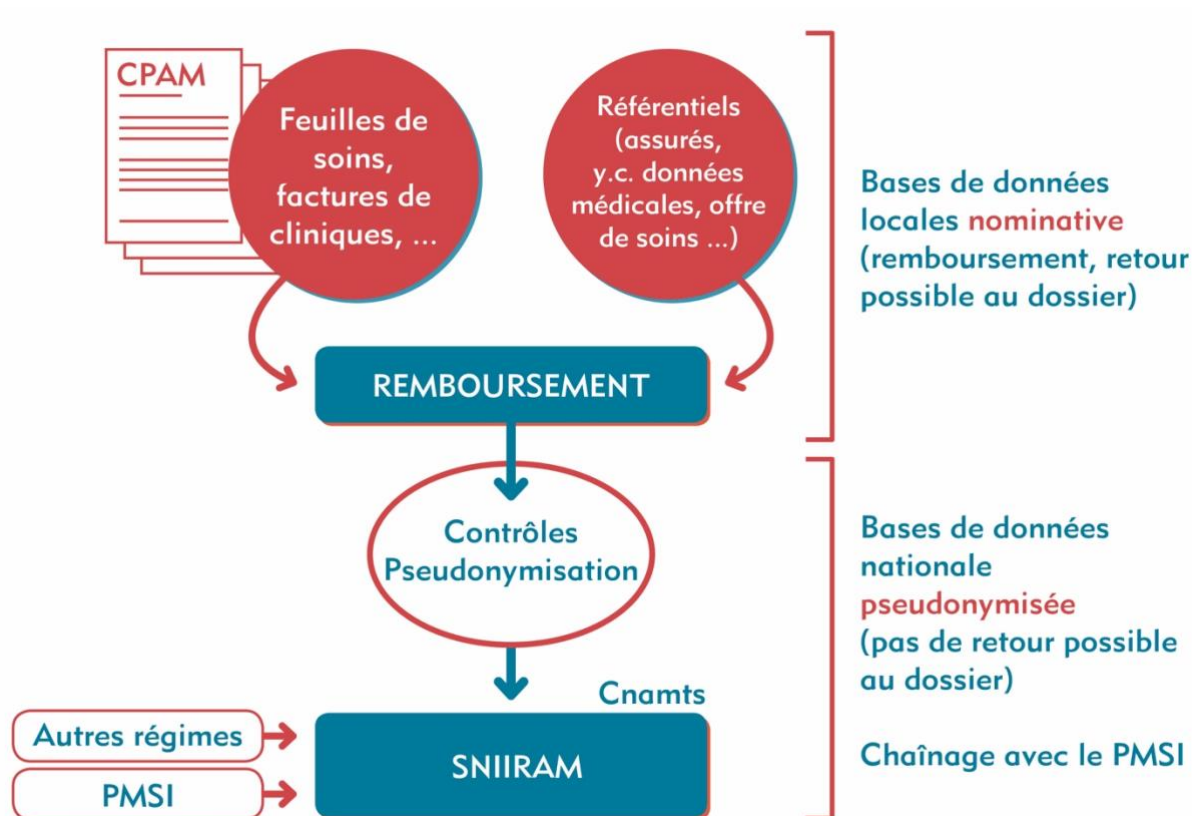


Figure 7. Fonctionnement général du SNIIRAM. Source : Assurance maladie

La Figure 7 décrit le fonctionnement général du SNIIRAM. Toutes les données relatives au remboursement des prestations des patients sont recueillies. Vient ensuite une étape de pseudonymisation des patients, évitant leur identification lors de l'exploitation des bases de données.

1.3.2. Le Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI)

Le PMSI est une base de données médico-administrative gérée par l'ATIH (Agence Technique de l'Information sur l'Hospitalisation) qui recueille l'ensemble de l'activité des établissements de santé du secteur Médecine Chirurgie Obstétrique (MCO), Soins de Suites et Réadaptation (SSR), Hospitalisation A Domicile (HAD) et psychiatrie (45). Il a été créé en 1986 comme instrument de comptabilité interne dans les établissements de santé dans un premier temps, puis comme instrument de financement des établissements de santé dans un deuxième temps. Il constitue un outil de description de l'activité des établissements, mais également de calcul de l'allocation budgétaire qui en découle via le système de paiement pour le MCO et l'HAD : la T2A (Tarification A l'Activité). Depuis 2007, le taux d'appariement entre les données de ville et les données d'hospitalisations était de plus de 97% pour le régime général.

Le PMSI-MCO donne des informations sur les séjours hospitaliers (établissements privés ou publics) des bénéficiaires (résumé de sortie anonyme (RSA)) et apporte donc des informations médicales supplémentaires, dont notamment :

- Le motif d'hospitalisation. Il est renseigné par le diagnostic principal (DP) ou le diagnostic relié (DR) du séjour, qui sont codés à partir de la CIM-10¹³ ;
- Les actes médicaux (codés en CCAM¹⁴) réalisés au cours du séjour ;
- Les comorbidités ayant conduit à des soins au cours du séjour (diagnostics associés significatifs, DAS) ou autres DP issus des résumés d'unités médicales (si plus d'une au cours du séjour) ;
- Les médicaments et dispositifs implantables inscrits sur la liste en sus ;
- D'autres renseignements médicaux, par exemple : prélèvement d'organes, transfusions, greffe, séjours en unité de soins intensifs ou en réanimation...

Ces données sont disponibles pour l'ensemble des établissements publics ou ESPIC depuis 2008 et depuis 2010 pour les établissements privés.

1.3.3. L'Échantillon Généraliste des Bénéficiaires (EGB)

L'étude présentée ici a été réalisée à partir des données médico administratives de l'EGB, créé en 2005 à partir du SNIIRAM. Il s'agit d'un échantillon permanent, qui résulte d'un sondage au 1/97^{ème} des bénéficiaires de l'Assurance maladie, qu'ils aient ou non reçu des remboursements de soins. Cet échantillon est représentatif en termes de tranche d'âge et de sexe sur toute la France (46).

Les données de remboursement disponibles dans l'EGB concernent les soins de ville (médicaments, actes médicaux, actes de biologie, dispositifs médicaux, prestations de transports...), les données sociodémographiques (sexe, l'âge, la commune de résidence, la caisse d'affiliation, l'affiliation à la couverture maladie universelle (indicateur de faible niveau socioéconomique pour les personnes de moins de 60 ans)) et la date de décès le cas échéant. Un diagnostic médical (codé selon la CIM-10) est disponible pour les personnes prises en charge à 100% par l'Assurance maladie dans le cadre d'une affection longue durée (ALD) ou d'une maladie professionnelle. Les données de l'EGB sont complétées par les données d'hospitalisations (PMSI) fournies par l'ATIH et, depuis 2009, par les données d'activité externe des hôpitaux (consultations et soins effectués à l'hôpital en dehors d'une

¹³ Classification internationale statistique des maladies et des problèmes de santé connexes.

¹⁴ Classification commune des actes médicaux.

hospitalisation ou d'un passage aux urgences). En revanche les données de SSR et de psychiatrie ne sont pas disponibles dans l'EGB.

La Figure 8 illustre la constitution de l'EGB, de l'extraction de la base de données à l'appariement possible avec les autres bases existantes (les termes « EB_HMV_F » et « EB_INB_F » font référence au nom des tables de données dans l'EGB).

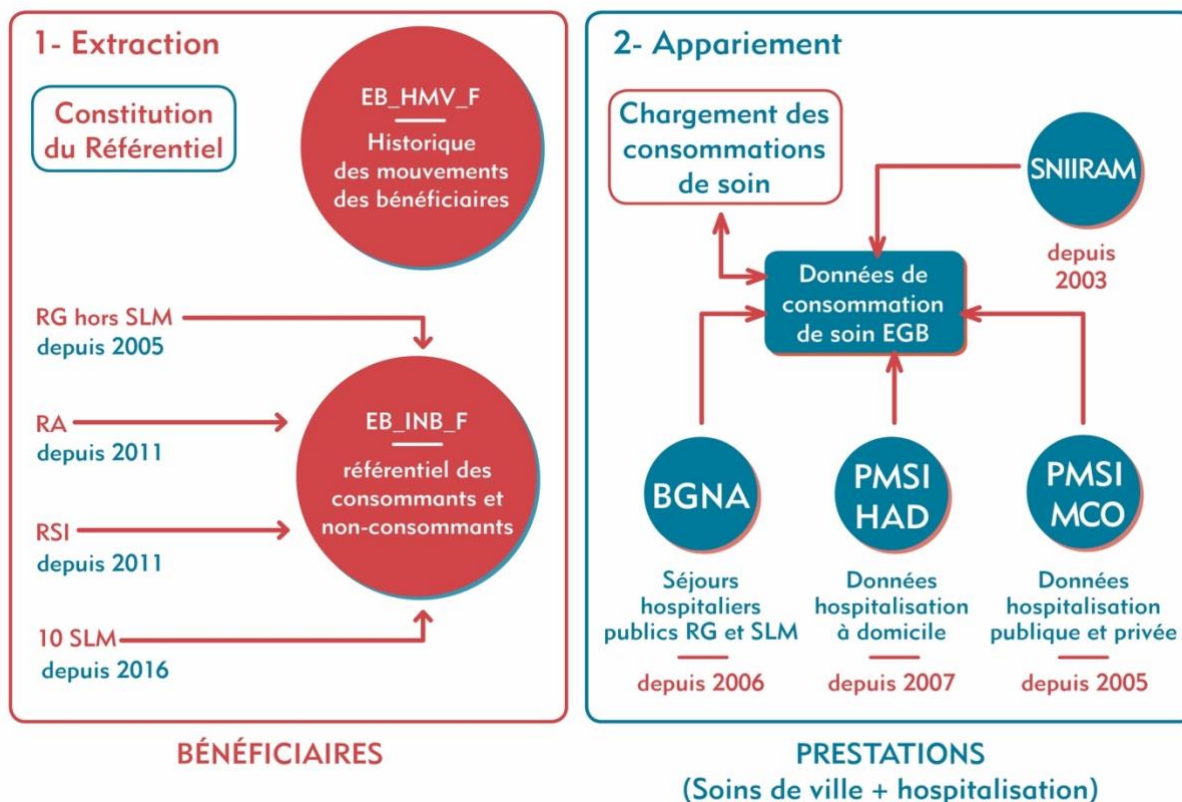


Figure 8. La constitution des données de l'EGB (47)

Les analyses des patients en ville concernent ceux couverts par le Régime Général (RG) de l'Assurance maladie depuis 2007, qui correspond à 75% de la population, ceux rattachés à une Section Locale Mutualiste (SLM : fonctionnaires de l'état) depuis 2010, et ceux affiliés au Régime Agricole et à la sécurité sociale des indépendants (ex RSI) depuis mars 2011.

En 2015, les SLM couvrent 6 millions de personnes et concernent : la Mutuelle Générale de l'Education Nationale (MGEN), La Mutuelle Générale (LMG), Mutuelle Générale de la Police (MGP), MFP services (MFPS), Mutuelle Nationale des Hospitaliers (MNH), Harmonie Fonction Publique (HFP), Caisse d'Assurance Maladie des Industries Electriques et Gazières (CAMIEG), et Mutuelle Nationale Territoriale (MNT) (48). **L'ensemble RG, RSA, RSI et les 10 SLM représente environ 95,6% de la population couverte par un régime de sécurité sociale en France.**

1.3.3.1. Intérêts et limites de l'EGB

L'EGB permet de rassembler une population importante : plus de 600 000 bénéficiaires du RG, du Régime Agricole et du RSI, identifiés de manière anonyme, et suivis sur 20 ans. Cet échantillon permet de répondre à la plupart des questions portant sur le comportement de consommation de soins de la population (49). Il est possible de calculer le montant du reste à charge des patients, le niveau moyen de leur consommation de soins suivant différents critères (âge, sexe, prise en charge pour ALD, affiliation à la CMU-C...) et le suivi d'une population atteinte d'une ALD. En revanche, cet échantillon connaît certaines limites (46) :

- Il ne contient aucune autre donnée sociodémographique que l'âge, le sexe, la date de décès, la caisse d'affiliation à la CMU-C. Le niveau d'étude, le niveau de revenus ou la catégorie socioprofessionnelle des assurés sont par exemple absents ;
- Ne sont présents que les soins effectivement remboursés : ni l'automédication, ni la consommation de médicaments prescrits mais non remboursés, ne peuvent être mesurées. De même, les ordonnances prescrites, mais non délivrées ne sont pas recensées dans l'EGB ;
- Aucune information clinique (examen du malade par le médecin, résultats d'examens biologiques ou imagerie médicale) n'est disponible ;
- Et enfin, l'EGB connaît une limite liée à sa nature même d'échantillon, il ne permet pas de mesurer des examens médicaux peu fréquents ou des maladies rares.

1.3.3.2. Représentativité de l'EGB

L'EGB étant un échantillon du SNIIRAM, les dépenses totales et le nombre de patients relatifs aux médicaments d'intérêt de l'étude seront extrapolés à l'aide de coefficients, afin de les estimer à l'échelle de la population française. Les coefficients sont définis par la CNAM, et calculés en divisant les données du SNIIRAM par les données correspondantes de l'EGB.

1.3.4. Processus d'accès aux données du SNDS

La Figure 9 illustre le processus d'accès aux données du SNDS.

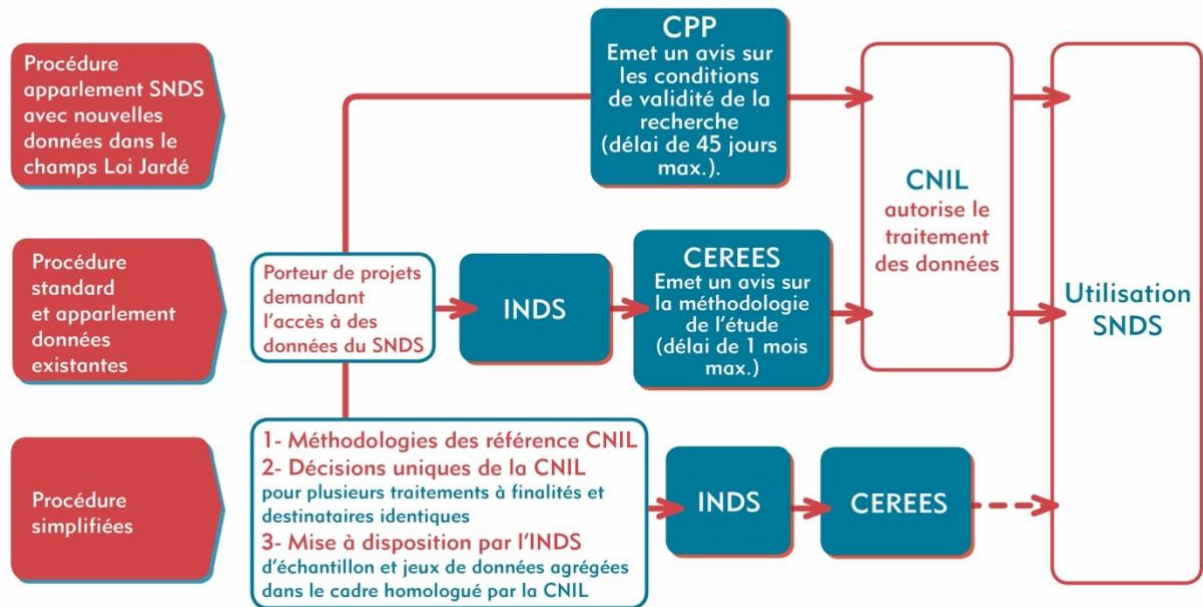


Figure 9. Processus d'accès aux données (source : SNDS)

Les demandes d'accès sont à déposer auprès de l'INDS, qui est en lien avec le Comité d'Expertise pour les Recherches, les Études et les Évaluations dans le domaine de la Santé (CEREES), chargé d'examiner les demandes d'un point de vue méthodologique. Le CEREES émet un avis positif ou des réserves en fonction de la validité du projet à destination de la CNIL qui autorise ou non l'accès au SNDS. En fonction de la demande, il existe plusieurs procédures d'accès (Figure 9).

Pour avoir accès aux données de l'EGB afin de réaliser notre étude, nous avons réalisé une procédure d'accès simplifiée qui autorise l'INDS seul (c'est-à-dire sans avis du CEREES et de la CNIL) à ouvrir l'accès aux données (délibération n°2018-134 du 12 avril 2018 (50)). Ceci est possible si l'étude répond à cinq conditions cumulatives :

→ **Le caractère d'intérêt public de l'étude**

Une recherche bibliographique a été réalisée en vue de faire un état des lieux de la situation de prescription des médicaments biosimilaires en France. Peu de données mettent en avant l'évolution de la pénétration des biosimilaires, depuis 2007. L'étude présente un intérêt de santé publique dans l'analyse de l'impact économique que représente les biosimilaires sur le système de soin.

→ **La pertinence scientifique**

Dans un contexte d'économie des dépenses du système de santé, l'évaluation de l'impact économique des biosimilaires sur 10 ans permet d'apporter des informations pertinentes sur la situation de ces médicaments en France.

→ **Une durée d'accès à l'EGB \leq 2 ans**

Un accès aux données de l'EGB de 1 an a été demandé pour la réalisation de cette étude.

→ **Aucun croisement des identifiants potentiels**

L'étude ne nécessite pas de croiser les 5 identifiants potentiels¹⁵. Dans le cadre de ce projet nous sollicitons uniquement la date de soin des bénéficiaires afin de connaître la date d'administration des biosimilaires.

→ **Le respect des exigences relatives au référentiel de sécurité applicable au SNDS, notamment en traitant les données issues de l'EGB sur le portail de la CNAM**

Les données sont exploitées par deux data managers ayant été formés à l'EGB, sur le portail de la CNAM.

La Figure 10 compare le processus d'accès simplifié *versus* procédure classique. La procédure simplifiée a été créée pour faciliter la mise à disposition de données agrégées, dans un laps de temps beaucoup plus court que par la procédure classique : respectivement 15 jours *versus* minimum 3 mois. Cependant, un accès rapide est justifié par une mise à disposition de données agrégées (EGB), et non à la totalité des données du SNIIRAM.

L'étude menée répondant aux 5 conditions cumulatives listées en Figure 10, un protocole d'étude, validé par 3 experts externes¹⁶, a été soumis auprès de l'INDS en décembre 2018. Une réponse positive a été octroyée le 04/01/2019, autorisant le bureau d'étude HEVA à exploiter les données de l'EGB, à partir du portail de la CNAM.

¹⁵ Période de naissance exprimée en mois et année, code de la commune de résidence et données infracommunales de localisation, dates de soins, dates du décès, code de la commune du décès.

¹⁶ Dr Isabelle Borget (Economiste de la santé et pharmacien MCU-PH, Gustave Roussy et Université Paris Saclay), Dr Fabienne Reymond (Pharmacien PH, CHU de Grenoble-Alpes), Pr Christos Chouaid (Pneumologue PU-PH, CHI Créteil et Université Paris Est Créteil).

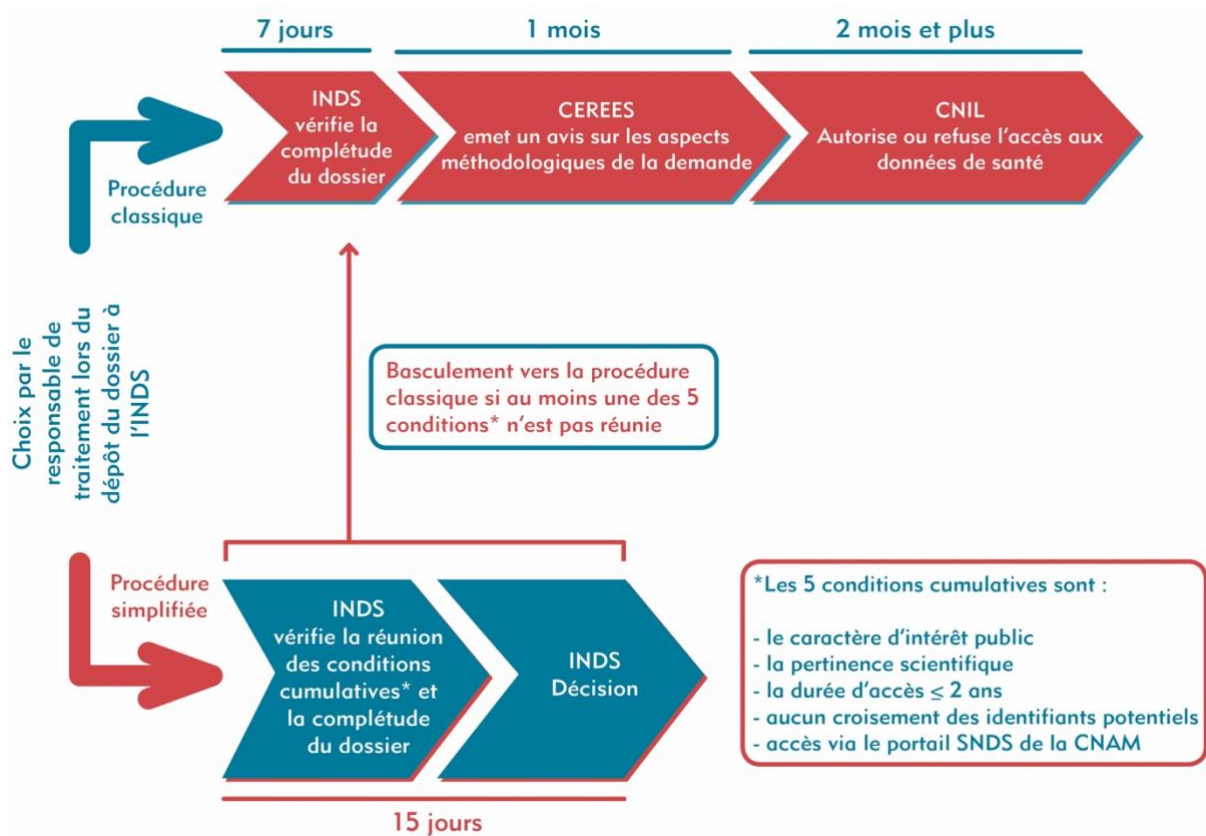


Figure 10. Logigramme d'accès à l'EGB. Source INDS.

2. Rationnel de l'étude et objectifs

Le contexte économique et politique des médicaments biosimilaires connaît un changement important avec la mise en place de directives institutionnelles incitant à la prescription et avec l'expiration des brevets de médicaments de référence ayant un fort impact sur les dépenses de l'Assurance maladie.

Face à cet environnement favorable au développement des biosimilaires et à la mise à disposition récente des données de santé en vie réelle, une analyse du marché de ces médicaments en France semble pertinente, afin de dresser un panorama de leur utilisation, et d'en tirer des conclusions quant à son évolution dans les années futures.

L'étude réalisée vise à décrire les dépenses de l'Assurance maladie et les caractéristiques des patients traités par des médicaments biologiques (références et biosimilaires) sur une période de 10 ans (2007 à 2017).

3. Matériel et méthode

3.1. Design de l'étude

Il s'agit d'une étude de cohorte observationnelle, rétrospective, sur l'analyse des dépenses de l'Assurance maladie pour les médicaments biologiques de référence et biosimilaires, ainsi que sur les caractéristiques des patients traités. L'étude a été menée à partir de l'utilisation de données en vie réelles issues de l'EGB, échantillon représentatif des bénéficiaires au 1/97^{ème} du SNIIRAM. **Toutes les analyses sont effectuées par année et séparément pour les médicaments dispensés en ville et à l'hôpital (liste en sus).**

3.1.1. Période d'inclusion

Les patients ont été inclus dans l'étude entre le 01/01/2007 et le 31/12/2017. **La date d'inclusion correspond au moment du remboursement par l'Assurance maladie des médicaments d'intérêt dispensés au patient en ville ou à l'hôpital.**

La période d'étude de 10 ans permet de prendre en compte tous les patients ayant eu au moins une prise d'un des médicaments d'intérêt. Le choix de débiter l'étude en 2007 est lié à la date de mise sur le marché du premier médicament biosimilaire en France : Omnitrope® (somatotropine) (Journal Officiel du 04/04/2007). La date de fin d'étude correspond à la dernière année disponible dans l'EGB au moment de la réalisation de celle-ci. L'année 2006

a été exploitée pour connaître les prises de médicaments antérieures des patients inclus dans l'étude en 2007.

3.1.2. Période de suivi

La Figure 11 montre le design de l'étude réalisée. Les patients inclus sont suivis dans le temps, jusqu'au 31/12/2017, correspondant à la fin de l'étude, ou jusqu'au décès si survenant avant la fin de l'étude.

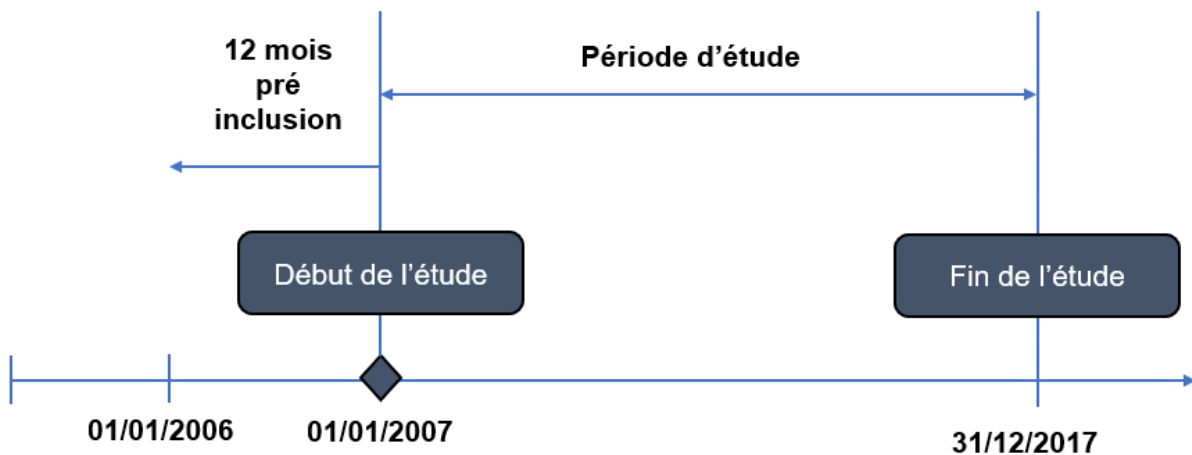


Figure 11. Design de l'étude

3.2. Critères d'inclusion

Sont inclus dans l'étude tous les patients traités par un médicament biologique de référence ou biosimilaire entre le 01/01/2007 et le 31/12/2017 pour les médicaments dispensés en ville et entre le 01/01/2009 et le 31/12/2016 pour les médicaments dispensés à l'hôpital (liste en sus des GHS).

3.3. Critères d'exclusion

Les données du PMSI pour l'année 2017 n'étaient pas disponibles dans l'EGB au moment de la réalisation de l'étude, excluant de l'analyse tous les patients traités par un médicament biologique à l'hôpital cette année-là. Les données d'hospitalisation SSR n'existent pas dans l'EGB, excluant les patients concernés de notre étude. Enfin les patients en HAD ont été exclus suite à des problèmes de disponibilités des bases de données.

3.4. Médicaments d'intérêt

Pour répondre aux objectifs, l'étude porte sur tous les médicaments biosimilaires et tous les médicaments biologiques de référence ayant été mis sur le marché entre les années 2007 et 2017. La liste de référence des groupes biosimilaires est disponible sur le site de l'ANSM (8). Elle comporte les médicaments inclus dans chaque groupe biosimilaire au sens du b du 15° de l'article L.5121-1, c'est-à-dire le regroupement d'un médicament biologique de référence et de ses médicaments biosimilaires (4). Cette liste contient les médicaments biologiques ayant obtenu une AMM européenne, soit 51 médicaments biosimilaires correspondant à 14 médicaments biologiques de référence (liste accédée en mai 2019).

L'étude concerne uniquement les médicaments commercialisés en France. Une sélection des médicaments d'intérêt a été effectuée à partir de la base des médicaments et informations tarifaire de l'Assurance maladie (51) : les médicaments ayant une homologation assurés sociaux (médicaments délivrés en ville), ou un historique pour la T2A (médicaments délivrés en milieu hospitalier) ont été retenus. La liste finale des médicaments étudiés comprend **8 groupes biosimilaires** (Tableau 10). Les codes CIP et UCD des médicaments d'intérêt ont été recueillis de manière exhaustive, à partir du site de nomenclature de l'Assurance maladie afin de permettre l'extraction des données à partir de l'EGB. Les médicaments inscrits sur liste en sus ont été identifiés à partir de la liste « historique liste en sus 01 2019 » disponible sur le site de l'ATIH (52).

Tableau 10. Liste des médicaments biologiques de référence et biosimilaires commercialisés en France durant la période d'étude (2007-2017). Source : ANSM

Médicament de référence	Médicament biosimilaire	Groupe (DCI)	Classe thérapeutique	Statut de délivrance	Date d'AMM Européenne du médicament biosimilaire
Genotonorm®	Omnitrope®	Somatotropine	Hormone de croissance	Ville	12/04/2006
Eprex®	Abseamed®	Epoetine	Anti anémique	Ville Hôpital*	28/08/2007
	Binocrit®				28/08/2007
	Retacrit®				18/12/2007
Neupogen®	Tevagrastim®	Filgrastim	Facteur de croissance	Ville	15/09/2008
	Ratiograstim®				15/09/2008
	Zarzio®				06/02/2009
	Nivestim®				08/06/2010
	Grastofil®				18/10/2013
	Accofil®				18/09/2014
Remicade®	Remsima®	Infliximab	Anticorps monoclonal	Hôpital	10/09/2013
	Inflectra®				10/09/2013
	Flixabi®**				01/04/2016**
Gonal-F®	Ovaleap®	Follitropine alpha	Hormone sexuelle	Ville	27/09/2013
	Bemfola®				27/03/2014
Lantus®	Abasaglar®	Insuline glargine	Antidiabétique	Ville	09/09/2014
Enbrel®	Benepali®**	Etanercept	Anticorps monoclonal	Ville Hôpital	19/11/2015**
	Erelzi®				23/06/2017
Mabthera®	Truxima®	Rituximab	Anticorps monoclonal	Hôpital	17/02/2017
	Rixathon®				16/06/2017

*Le médicament Eprex® et ses biosimilaires ont été radiés de la liste en sus des GHS en 2014 (source journal officiel) **Recommandation du comité des spécialités pharmaceutiques (CHMP, EMA)

Le statut de délivrance « ville » correspond aux médicaments dispensés en pharmacie de ville. Les dépenses liées aux médicaments dispensés en ville ont été extraites dans le DCIR du SNIIRAM. Le statut de délivrance « hôpital » correspond aux médicaments inscrits sur la liste en sus des GHS, dispensés uniquement en milieu hospitalier. Les dépenses de ces médicaments sont répertoriées dans le fichier complémentaire des consommations de

médicaments et dispositifs médicaux facturable en sus (FICHCOMP) du secteur MCO au niveau du PMSI.

3.5. Âge et sexe des patients

L'âge et le sexe des patients sont ceux observés à la date d'inclusion. Chaque patient est inclus dans une des classes d'âge suivantes : [0-19] ; [20-29] ; [30-39] ; [40-49] ; [50-59] ; [60-69] ; [70-79] ; [>80 ans [. En cas de valeurs inconnues lors de l'inclusion, l'âge du patient sera celui observé en lien avec l'administration du médicament d'intérêt le plus proche en termes de date.

3.6. Population d'étude

La population d'étude correspond aux patients inclus annuellement, c'est-à-dire ayant été traités par un des médicaments d'intérêt. Lors de l'inclusion, les patients sont considérés comme « naïfs » si aucune prise de médicament du même groupe n'a lieu l'année précédente. Un patient naïf peut-être :

- **Initié par un médicament de référence**, c'est-à-dire traité par un médicament biologique de référence, et n'ayant reçu aucun autre médicament biologique du même groupe au moins un an auparavant ;
- **Initié par un médicament biosimilaire**, c'est-à-dire traité par un médicament biosimilaire, et n'ayant reçu aucun autre médicament biologique du même groupe au moins un an auparavant.

L'étude des patients naïfs renseigne sur quel type de médicament le patient est traité en 1^{ère} intention : le médicament de référence ou le biosimilaire ? L'ensemble des analyses de l'étude relatives aux caractéristiques des patients seront réalisées sur les patients naïfs.

Lors de son suivi, un patient prendra le statut de **patient prévalent** s'il est traité par le même médicament que la dernière prise. Les patients traités par un médicament dont le code CIP ou UCD change entre l'année N-1 et N, mais correspond au même médicament, seront considérés comme prévalent, puisqu'il s'agit d'un changement de conditionnement et non d'un changement de médicament.

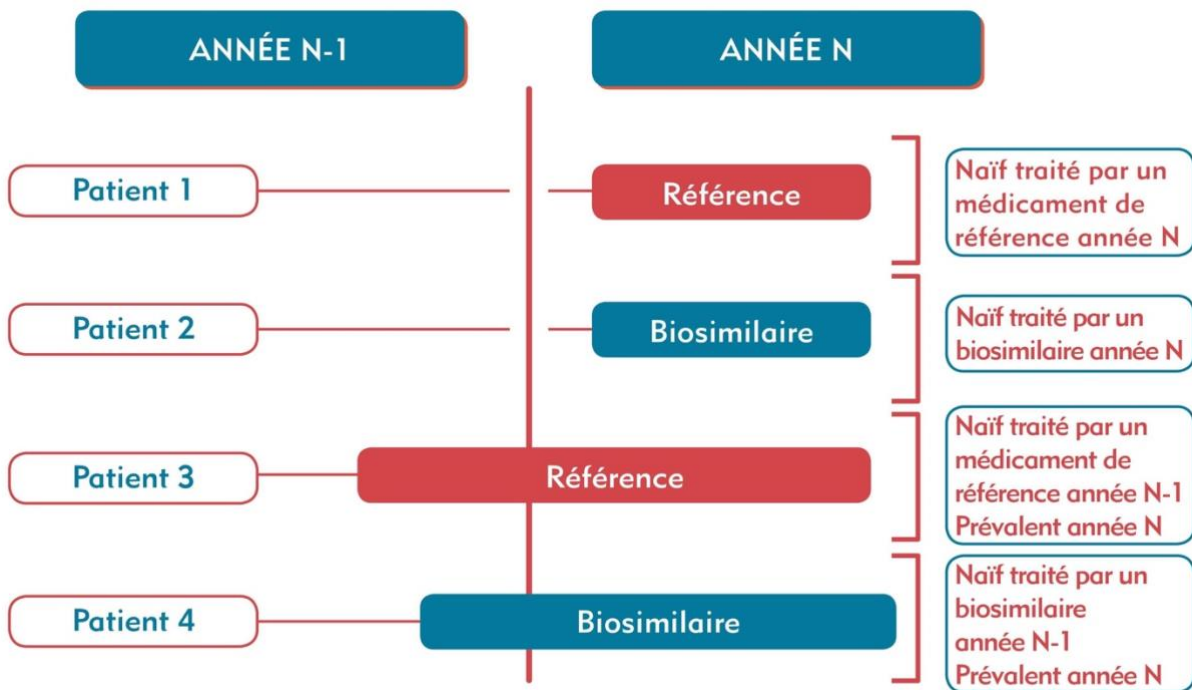


Figure 12. Statut des patients dans l'étude en fonction de leurs prises de médicaments.

La Figure 12 illustre les différentes qualifications possibles que peut prendre un patient dans l'étude, en fonction de 4 situations différentes.

3.7. Origine des prescriptions : ville ou hôpital ?

Les prescriptions médicales dont la dispensation de médicaments s'effectue en ville sont de deux types : les PHEV, dont le prescripteur est salarié d'un établissement de soin et les prescriptions de médecins de ville, c'est-à-dire de profession libérale. Pour différencier ces deux types de prescripteurs, nous avons utilisé dans l'EGB la table de valeur IR_SJP_V (53). Les codes retenus sont disponibles dans le Tableau 37 en annexe. Une modalité « non renseigné » (NR) a été créée pour regrouper les prescripteurs dont l'activité salariale ou libérale est inconnue.

3.8. Dépenses de l'Assurance maladie pour les médicaments de l'étude

L'impact économique est calculé sur les dépenses de l'Assurance maladie, correspondant aux remboursements des médicaments au patient lors de la dispensation en ville ou à l'hôpital (liste en sus des GHS) de ceux-ci. Le montant des dépenses extrait de l'EGB correspond approximativement à 1/97^{ème} des dépenses à l'échelle nationale. Pour les estimer à l'échelle nationale et ainsi estimer les dépenses « réelles », nous les avons extrapolé à partir des coefficients d'extrapolation de la CNAM, répertoriés dans le Tableau 11.

3.9. Parts de marché des biosimilaires

Les parts de marché des biosimilaires sont calculés à partir du volume de dispensation, c'est-à-dire du nombre de boîtes de médicaments prises par les patients par année. Les parts de marché, ou « taux de pénétration », sont calculées chaque année en faisant le rapport du nombre de boîtes de biosimilaires sur le nombre total de boîtes dispensées (médicaments de référence et biosimilaires).

3.10. Analyses statistiques

Les données de l'EGB ont été extraites sur le portail de la CNAM à l'aide du logiciel SAS®. Elles ont été traitées et analysées à l'aide du logiciel Excel® et du logiciel R®.

Les caractéristiques démographiques des patients ont fait l'objet d'analyses descriptives. Les variables quantitatives sont décrites via des moyennes, écarts-type, médianes, minimum et maximum. Les variables qualitatives sont décrites par des effectifs et pourcentages. Des tests du Chi² ont été réalisés pour les comparaisons relatives à des variables qualitatives. Des tests z de l'écart réduit ont été utilisés pour les comparaisons de moyennes et proportions. Les « p value », qui représentent la significativité statistique du test, correspondent à un test bilatéral. Pour chacune des analyses statistiques, un risque $\alpha = 5\%$ a été fixé.

3.11. Méthodologie d'extrapolation

Pour estimer les dépenses de l'Assurance maladie et le nombre de patients traités dans l'étude à l'échelle nationale, les résultats ont été extrapolés à partir des coefficients établis par la CNAM, présentés dans le Tableau 11. Ils sont déterminés en faisant le rapport entre la dépense exhaustive du SNIIRAM et celle échantillonnée de l'EGB (46). Le même raisonnement est applicable pour le calcul du nombre de patients.

Tableau 11. Coefficients d'extrapolation des données de l'EGB au SNIIRAM. Source : CNAM.

Année	Coefficients d'extrapolation	
	Nombre de patients	Dépenses totales pharmacie
2007	114,88	105,21
2008	114,88	109,08
2009	114,88	109,08
2010	114,88	111,95
2011	114,56	111,96
2012	114,23	111,68
2013	113,81	110,84
2014	113,98	110,95
2015	101,48	102,13
2016	99,80	98,72
2017	99,80	98,72

Certains coefficients d'extrapolation (surlignés en gris dans le Tableau 11) n'existaient pas au moment de la réalisation de l'étude. Nous les avons donc estimés :

- Pour les patients : nous avons fait le choix de prendre le même coefficient que 2016 pour 2017, et le même que celui de 2010 pour 2007, 2008 et 2009.
- Pour les dépenses totales : nous avons fait le choix de prendre les coefficients de 2016 pour définir celui de 2017, et nous avons calculé la moyenne entre le coefficient de 2010 et 2007 pour calculer ceux de 2008 et 2009.

4. Résultats

4.1. Les médicaments dispensés en ville

4.1.1. Population de l'étude

La population d'étude comprend **20 102** patients inclus durant la période : **2 417 (12%)** patients ont été traités par un médicament biosimilaire et **17 714 (88%)** ont été traités par un médicament de référence. Le total des patients traités par références et biosimilaires est supérieur au total de patients inclus, car 29 patients ont reçu une administration de médicament de référence et de biosimilaire à l'inclusion.

Les caractéristiques des patients à l'inclusion sont reprises dans le Tableau 12.

Tableau 12. Caractéristiques des patients au moment de leur inclusion dans l'étude, traités par un médicament de référence ou biosimilaire dispensé en ville. Source : EGB.

	Médicaments de référence	Médicaments biosimilaires	Total
N patients (%)	17 714 (88 %)	2 417 (12%)	20 102 (100%)
Sexe			
<i>Hommes, n (%)</i>	7 363 (41,6%)	1 011 (41,8%)	8 363 (41,6%)
<i>Femmes, n (%)</i>	10 351 (58,4%)	1 406 (58,2%)	11 739 (58,4%)
Age			
<i>Min (années)</i>	0	1	NA
<i>Max (années)</i>	97	101	NA
< 20, n (%)	570 (3%)	63 (3%)	633 (3%)
[20 ;30[, n (%)	1 181 (7%)	77 (3%)	1 257 (6%)
[30 ;40[, n (%)	2 433 (14%)	177 (7%)	2 606 (13%)
[40 ;50[, n (%)	1 725(10%)	229 (9%)	1 946 (10%)
[50 ;60[, n (%)	2 560 (14%)	354 (15%)	2 911 (14%)
[60 ;70[, n (%)	3 286 (19%)	658 (27%)	3 939 (20%)
[70 ;80[, n (%)	3 147 (18%)	538 (22%)	3 680 (18%)
[80 ;90[, n (%)	2 314 (13%)	291 (12%)	2 602 (13%)
≥90, n (%)	498 (3%)	30 (1%)	528 (3%)
<i>Total n (%)</i>	17 714 (100%)	2 417 (100%)	20 102 (100%)
Moyenne âge (années, σ)	57,9 (20,4)	61,2 (17,7)	58,3 (20,1)
Médiane âge (années)	61	64	61

La Figure 13 décrit la distribution de l'âge des patients à l'inclusion pour les médicaments de référence et biosimilaires.

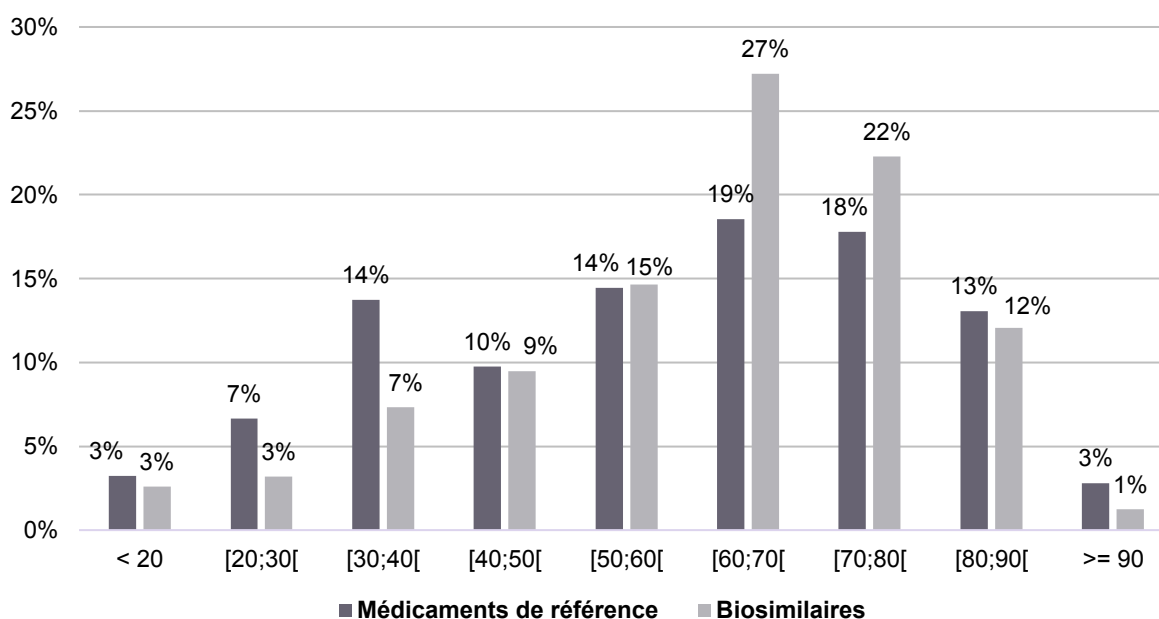


Figure 13. Distribution de l'âge des patients inclus (%) traités par médicaments de référence et biosimilaires sur la période d'étude (2007 à 2017). Source EGB.

L'âge moyen de la population totale est de 58,3 ans, avec 58,4% de femmes (sexe ratio femme/homme de 1.4). La distribution de l'âge montre que la proportion de patients ayant plus de 60 ans est significativement supérieure chez les patients traités par un biosimilaire, par rapport aux patients traités par un médicament de référence (respectivement 62% versus 53% (p value < 0,01)). Ces résultats montrent qu'en moyenne les patients traités par biosimilaires sont plus âgés que les patients traités par médicament de référence.

Le Tableau 13 montre l'évolution du nombre de patients inclus dans l'étude.

Tableau 13. Évolution du nombre de patients inclus dans l'étude. Source EGB.

Année	Médicaments de référence		Médicaments biosimilaires	
	Nombre	Évolution (%)	Nombre	Évolution (%)
2007	3 100	NA	2	NA
2008	3 464	12%	4	50%
2009	3 829	10%	30	650%
2010	4 483	17%	100	233%
2011	5 169	15%	156	56%
2012	5 530	7%	272	74%
2013	5 930	7%	314	15%
2014	6 273	6%	397	26%
2015	7 022	12%	459	16%
2016	7 336	4%	715	56%
2017	6 876	-6%	1 087	52%
Total	17 714	NA	2 417	NA

Le nombre de patients inclus est croissant sur la période, avec un taux de croissance annuel moyen (TCAM) de 122,8% pour les médicaments de référence et de 8,4% pour les biosimilaires. En 2017, l'étude compte 1 087 (13,65%) patients dans le groupe biosimilaire et 6 876 (86,34%) patients dans le groupe référence. Le nombre de patients traités par médicaments de référence diminue de -6% entre 2016 et 2017, correspondant à 460 patients. En parallèle, le nombre de patients traités par biosimilaires augmente de 52% sur la même période, correspondant à 372 patients. **On en déduit qu'à partir de 2017 les patients sont de plus en plus traités par les biosimilaires plutôt que par les médicaments de référence.**

4.1.2. Dépenses totales

Aucune dépense n'a été constaté pour les médicaments Accofil® (filgrastim), Grastofil® (filgrastim), Abseamed® (epoetine) et Erelzi® (etanercept) dans l'EGB sur la période d'étude.

La Figure 14 montre les dépenses de l'Assurance maladie des médicaments biologiques de référence et biosimilaires entre 2007 et 2017.

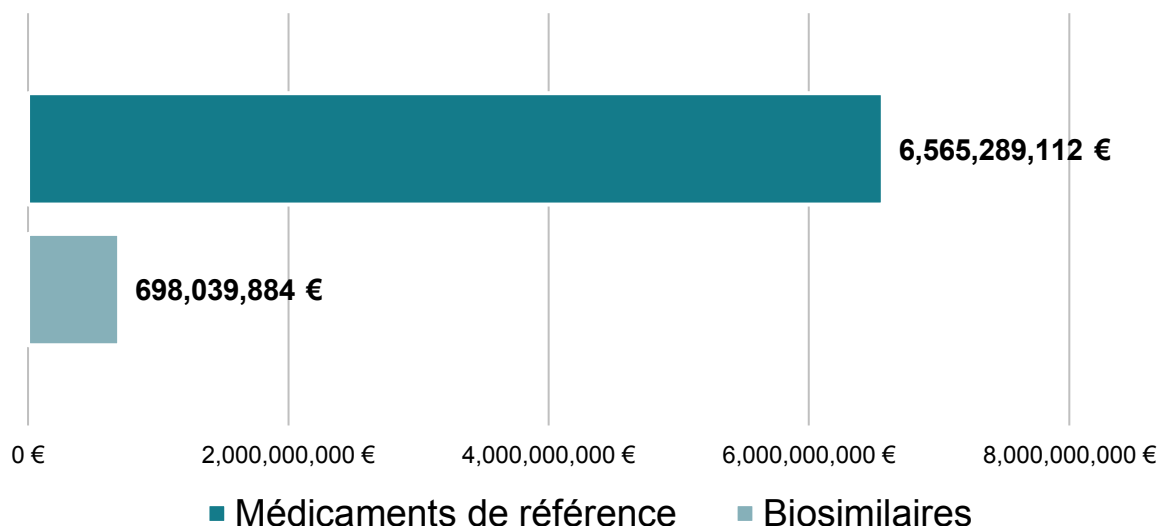


Figure 14. Dépenses extrapolées totales des médicaments biologiques de référence et biosimilaires en ville durant la période d'étude (2007 - 2017). Source EGB.

Les dépenses des médicaments biosimilaires cumulées sur la période d'étude sont minoritaires par rapport à celles des médicaments de référence (**698 M€ versus 6,5 Mds€**) et correspondent à 9,6% des dépenses totales des médicaments biologiques (références + biosimilaires), qui sont de **7,3 Mds €** en 10 ans.

Le Tableau 14 montre l'évolution des dépenses extrapolées des médicaments de référence et biosimilaires en ville sur la période d'étude.

Tableau 14. Évolution des dépenses extrapolées des médicaments de référence et biosimilaires en ville entre 2007 et 2017. Source : EGB.

Année	Dépenses extrapolées références	Taux de croissance annuel %	Dépenses extrapolées biosimilaires	Taux de croissance annuel %
2007	430 508 618 €	NA	751 769 €	NA
2008	475 944 146 €	+ 11%	1 867 913 €	+ 148 %
2009	516 187 291 €	+ 8%	9 571 358 €	+ 412%
2010	603 522 450 €	+ 17%	35 000 460 €	+ 266%
2011	668 988 607 €	+ 11%	36 518 346 €	+ 4%
2012	686 662 899 €	+ 3%	59 771 488 €	+ 64%
2013	693 037 711 €	+ 1%	75 991 574 €	+ 27%
2014	699 204 439 €	+ 1%	102 109 463 €	+ 34%
2015	668 989 087 €	- 4%	104 983 377 €	+ 3%
2016	587 820 023 €	- 12%	122 429 601 €	+ 17%
2017	534 423 841 €	- 9%	149 044 538 €	+ 22%
Total	6 565 289 112 €	NA	698 039 884 €	NA

Les dépenses des médicaments biosimilaires ont fortement progressé ces 10 dernières années, affichant un TCAM (en valeur) de +275,3% entre 2007 et 2010 et de +24,8% entre 2010 et 2017. Elles sont 4 fois plus importantes en 2017 qu'en 2010.

Entre 2008 et 2009 la croissance est la plus grande de la période avec un taux de +412% (en valeur), qui peut s'expliquer par la mise sur le marché des biosimilaires du groupe Epoetine et du groupe Filgrastim, qui ont des dépenses respectives de 2,5 M€ et 1,6 M€ en 2009.

En 2017, les médicaments biosimilaires représentent 22% des dépenses de l'ensemble des groupes de médicaments biologiques (biosimilaires et médicaments de références) avec un montant de 149 M€. A titre comparatif, les dépenses des biosimilaires en 2010 représentaient 10% des dépenses totales des médicaments biologiques en ville.

On en conclut que les médicaments biosimilaires sont de plus en plus prescrits. Un tournant est pris à partir de 2015, où les dépenses des médicaments de référence sont décroissantes, ce qui confirme une diminution de leur prescription au profit des biosimilaires.

Evolution des dépenses et des parts de marché (en volume) des médicaments biosimilaires dispensés en ville entre 2007 à 2017 en K€

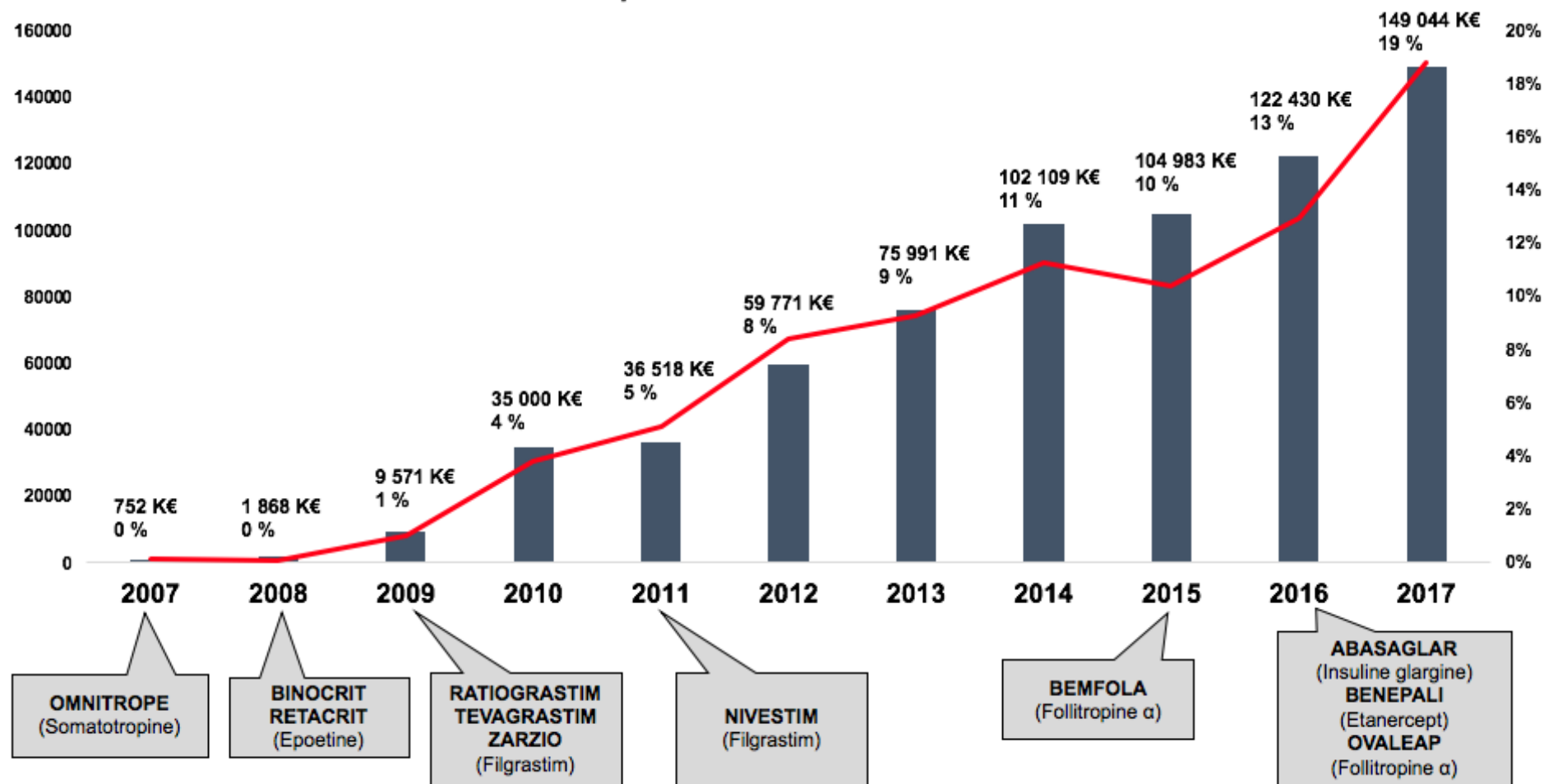


Figure 15. Évolution des dépenses et des parts de marché (en volume) pour les médicaments biosimilaires dispensés en ville entre 2007 et 2017. Source EGB

La Figure 15 décrit l'évolution des dépenses de l'Assurance maladie pour les médicaments biosimilaires depuis 2007, ainsi que l'évolution des parts de marché en volume (nombre de boîtes). L'année de mise sur le marché des différents médicaments est également représentée.

Ce graphique confirme ce qui a été décrit dans le Tableau 14, c'est-à-dire une forte progression des dépenses entre 2009 et 2010, possiblement expliquée par la mise sur le marché des biosimilaires de l'antianémique Eprex® (epoetine) et du facteur de croissance Neupogen® (filgrastim). La mise sur le marché des biosimilaires de l'Eprex® (epoetine) date de 2008, mais aucune dépense n'a été constatée dans l'étude cette année-là.

La pénétration des biosimilaires est croissante tout au long de l'étude, et atteint 19% en 2017. Entre 2010 et 2017 le TCAM des parts de marché est de 57% (en volume).

La Figure 16 est un focus sur l'évolution des parts de marché et des dépenses entre 2016 et 2017. Les dépenses des médicaments de référence diminuent de 9% au profit des dépenses des médicaments biosimilaires qui augmentent de 22%. Ceci se confirme également pour les parts de marché en volume qui augmentent de +6 points en un an.

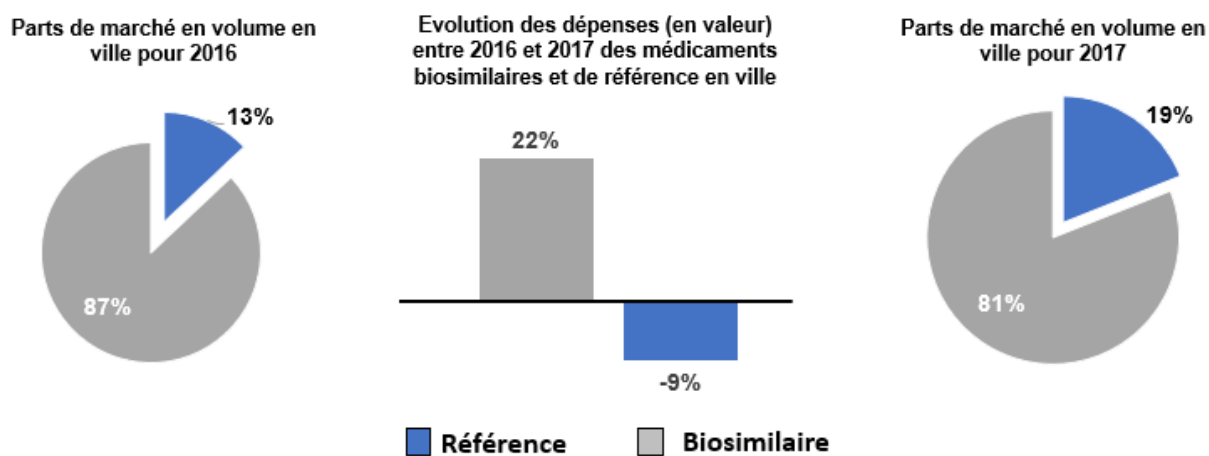


Figure 16. Évolution des dépenses et des parts de marché des médicaments de référence et biosimilaires, entre 2016 et 2017. Source : EGB.

→ **En résumé** : Les dépenses cumulées de l'Assurance maladie pour les médicaments biologiques sont estimées à 7,3 Mds€ entre 2007 et 2017. Les dépenses des biosimilaires sont croissantes sur la période, et sont de 698 M€ en cumulées. En 2017, le taux de pénétration des biosimilaires en France est de 19% (en volume).

4.1.3. Dépenses par groupes de médicaments

La Figure 17 montre les dépenses cumulées des biosimilaires de chaque groupe, qui est à superposer à la Figure 18 qui montre les dépenses cumulées des médicaments biologiques de référence, entre 2007 à 2017.

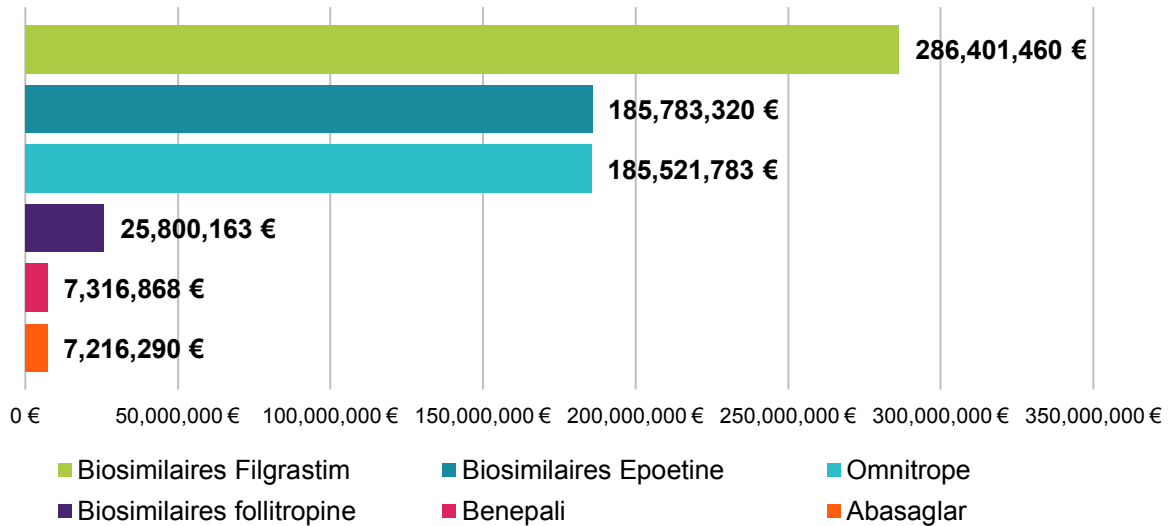


Figure 17. Dépenses extrapolées des médicaments biosimilaires en ville de 2007 à 2017. Source EGB.

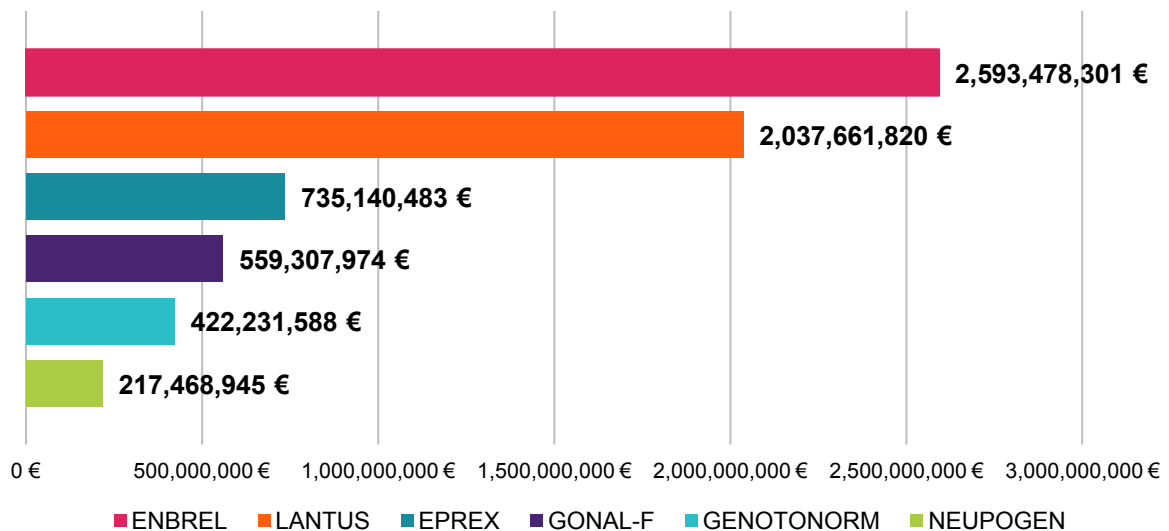


Figure 18. Dépenses extrapolées des médicaments biologiques de référence entre 2007 et 2017. Source EGB.

Les biosimilaires du groupe Filgrastim représentent **41%** des dépenses totales des biosimilaires sur 10 ans, soit un montant de **286 M€**. En parallèle, leur médicament de

référence Neupogen® a les dépenses les plus faibles des médicaments de référence. On en déduit que les biosimilaires sont majoritairement prescrits par rapport au médicament de référence dans ce groupe.

L'anticorps monoclonal Benepali® (etanercept) et l'antidiabétique Abasaglar® (insuline glargine) affichent les dépenses les plus faibles des biosimilaires : respectivement **7,3 M€** et **7,2 M€**. A l'inverse, leur médicament biologique de référence respectif : Enbrel® (etanercept) et Lantus® (Insuline glargine) sont placés en 1^{ère} position des dépenses cumulées des médicaments de référence, avec des montants de **2,6 Mds€** et **2 Mds€**. Cette situation est à mettre en perspective avec la mise sur le marché récente (2016) de Benepali® (etanercept) et Abasaglar® (insuline glargine), qui laisse à penser que les groupes Etanercept et Insuline glargine représentent un potentiel d'économie important pour les années futures si la pénétration des biosimilaires augmente.

Entre ces deux analyses, on observe les dépenses d'Omnitrope® (somatotropine) et celles des biosimilaires du groupe Epoetine qui représentent chacun 27% des dépenses totales avec des montants respectifs de **186 M€** et **185 M€**.

La Figure 19 montre l'évolution des dépenses de chaque groupe de biosimilaire sur la période d'étude. Les dépenses sont croissantes pour tous les groupe, ce qui prouve une augmentation de leur prescription au fil du temps. L'Omnitrope® (somatotropine) est le médicament ayant les plus fortes dépenses jusqu'en 2010, puis devient dominé par les biosimilaires du groupe Filgrastim jusqu'à la fin de la période. Comme décrit plus haut les deux groupes de biosimilaires ayant les dépenses les plus importantes en 2017 sont le Filgrastim et l'Epoetine.

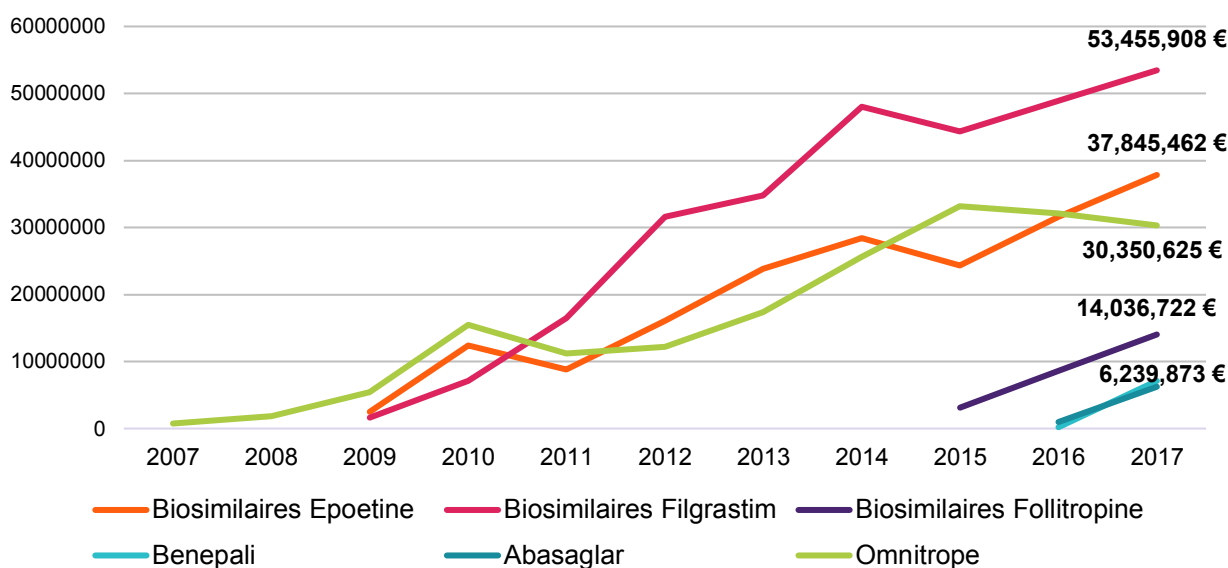


Figure 19. Évolution des dépenses extrapolées en ville de chaque groupe de biosimilaire sur la période d'étude. Source EGB.

Le Tableau 15 et le Tableau 16 montrent respectivement le classement des 10 médicaments ayant les dépenses les plus grandes en valeur et en volume (nombre de boîtes dispensées au patient) en 2017. Le nombre de boîtes dispensées n'a pas été extrapolé faute de coefficients existant. Les chiffres présentés pour cette analyse sont donc ceux issus directement de l'EGB.

Le médicament le plus dispensé en 2017, en nombre de boîtes, est le facteur de croissance Nivestim® (filgrastim) qui représente 20% des dépenses en volume. Un de ses médicaments concurrents, Zarzio® (filgrastim) se place en 2^{ème} position avec 18% des parts de marché.

L'antidiabétique Abasaglar® (insuline glargine) et l'anticorps monoclonal Benepali® (etanercept) représentent des parts de marché en volume faible avec des taux de pénétration respectifs de 14% et 1%. Le recul n'est cependant pas suffisant pour analyser l'évolution des dépenses, puisqu'ils ont été commercialisés en 2016.

Tableau 15. Dépenses en volume (nombre de boîtes remboursées) des 10 premiers médicaments biosimilaires en France (marché de ville) en 2017. Source : EGB.

Biosimilaire	Laboratoire	Classe thérapeutique	Médicament de référence	Nombre de boîtes remboursées (EGB)	Part des dépenses (%)
Nivestim® (filgrastim)	Pfizer (Hospira)	Facteur de croissance	Neupogen®	2 134	20%
Zarzio® (filgrastim)	Sandoz	Facteur de croissance	Neupogen®	1 927	18%
Bemfola® (follitropine α)	Gedeon Richter	Hormone sexuelle	Gonal-F®	1 593	15%
Binocrit® (époétine)	Sandoz	Antianémique	Eprex®	1 495	14%
Abasaglar® (insuline glargine)	Lilly	Antidiabétique	Lantus®	1 450	14%
Tevagrastim® (filgrastim)	Teva	Facteur de croissance	Neupogen®	818	8%
Retacrit® (époétine)	Pfizer (Hospira)	Antianémique	Eprex®	511	5%
Omnitrope® (somatotropine)	Sandoz	Hormone de croissance	Genotonorm®	349	3%
Ovaleap® (follitropine α)	Teva	Hormone sexuelle	Gonal-F®	169	2%
Benepali® (etanercept)	Biogen	Anticorps monoclonal	Enbrel®	108	1%

Le biosimilaire Omnitrope® (somatotropine) est le médicament ayant les plus grandes dépenses en valeur en 2017 avec un montant estimé à 30,3 M€. Il ne représente cependant que 10% du marché en volume. Ceci s'explique par un prix élevé de l'unité de l'injection, qui est quotidienne. En 2^{ème} position on retrouve Zarzio®, qui est le médicament le plus dispensé en volume.

Cette inadéquation existante entre dépense en valeur et en volume s'explique par des différences entre médicaments dans la pathologie traitée, la posologie et le prix unitaire de chaque unité de médicament notamment.

Tableau 16. Dépenses en valeur des 10 premiers médicaments biosimilaires en France en 2017. Source : EGB.

Biosimilaire	Laboratoire	Classe thérapeutique	Médicament de référence	Dépenses extrapolées en M€	Part des dépenses (%)
Omnitrope® (somatotropine)	Sandoz	Hormone de croissance	Genotonorm®	30,3	20%
Zarzio® (filgrastim)	Sandoz	Facteur de croissance	Neupogen®	29,2	20%
Binocrit® (époétine)	Sandoz	Antianémique	Eprex®	28,6	19%
Nivestim® (filgrastim)	Pfizer (Hospira)	Facteur de croissance	Neupogen®	17,6	12%
Bemfola® (follitropine α)	Gedeon Richter	Hormone sexuelle	Gonal-F®	10,5	7%
Retacrit® (époétine)	Pfizer (Hospira)	Antianémique	Eprex®	9,2	6%
Benepali® (etanercept)	Biogen	Anticorps monoclonal	Enbrel®	7,1	5%
Tevagrastim® (filgrastim)	Teva	Facteur de croissance	Neupogen®	6,6	4%
Abasaglar® (insuline glargine)	Lilly	Antidiabétique	Lantus®	6,2	4%
Ovaleap® (follitropine α)	Teva	Hormone sexuelle	Gonal-F®	3,5	2%

La Figure 20 présente les parts de marché en nombre de boîtes dispensées par groupe de médicament, en 2017.

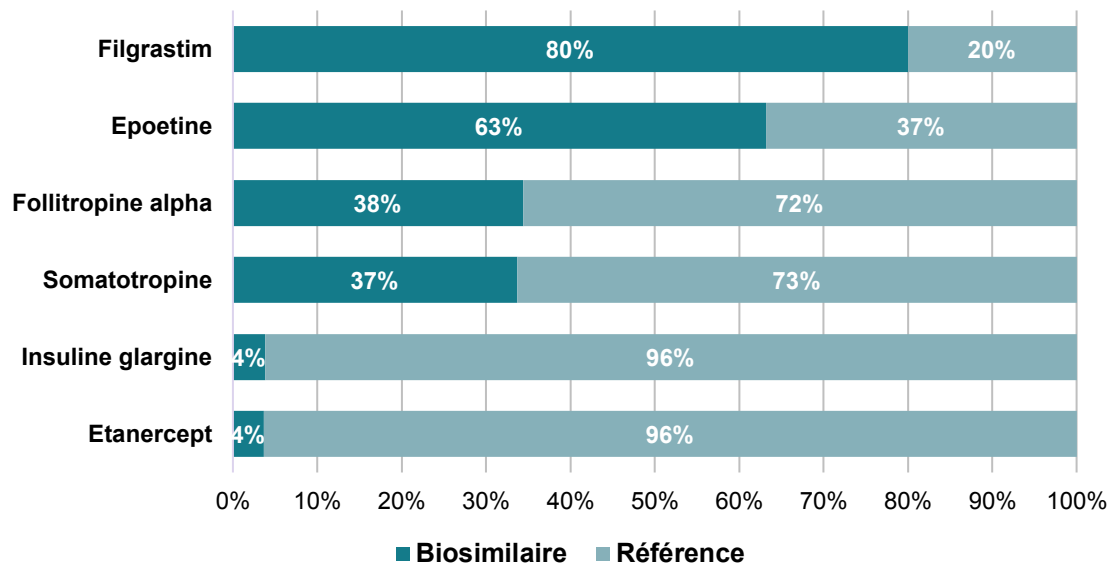


Figure 20. Pénétration des biosimilaires dispensés en ville en volume (nombre de boîte) en 2017. Source EGB

Il existe une disparité dans les taux de pénétration entre les groupes de médicaments étudiés. Les biosimilaires du groupe Filgrastim ont le taux de pénétration le plus important de l'étude. Ce groupe atteint en 2017 l'objectif de pénétration fixé par la SNS de 80% d'ici 2022. Les résultats des parts de marché prises par les biosimilaires de l'Epoetine sont également importants puisque que 63% des boîtes dispensées dans ce groupe sont des biosimilaires en 2017. A l'inverse, les taux de pénétration des biosimilaires Abasaglar® et Benepali® sont de 4%, ce qui est faible par rapport aux autres groupes de médicaments. Ces résultats doivent cependant être interprétés avec prudence, puisque ces biosimilaires ont été mis sur le marché en 2016. Un recul de 2 années de commercialisation n'est pas suffisant pour conclure.

Entre ces groupes de médicament se positionne Omnitrope® (somatotropine) avec 37% de parts de marché en 2017. Ce résultat paraît faible au regard de la date de mise sur le marché du médicament (2007). Cependant si cette part de marché est calculée en valeur, elle augmente à 57% (cf 4.1.10). Ceci illustre une limite de l'étude dans le calcul des parts de marché (discuté dans la section 5.4.2). Ce cas est isolé, car les taux de pénétration sont comparables pour les autres groupes de médicaments lorsqu'ils sont calculés en volume et en valeur.

→ **En résumé** : les biosimilaires des groupes Filgrastim et Epoetine ont les plus grandes dépenses (respectivement 286 M€ et 187 M€) sur l'étude et les parts de marché les plus importantes en 2017 (respectivement 80% et 63%). Ces résultats montrent que les biosimilaires sont majoritairement utilisés par rapport aux médicaments de référence.

4.1.4. Répartition des patients naïfs entre médicaments de référence et biosimilaires

Le Tableau 17 présente le nombre de patients traités en première intention (patients naïfs) par un médicament biologique de référence et par un biosimilaire en 2017.

**Tableau 17. Nombre de patients naïfs traités par un biosimilaire et naïfs traités par un médicament de référence par groupe de médicament, en 2017 (chiffres extrapolés).
Source EGB.**

Année 2017	Epoetine	Etanercept	Filgrastim	Follitropine α	Insuline glargine	Somatotropine
Patients naïfs traités par un biosimilaire	20 958 (66%)	1 597 (22%)	36 327 (89%)	12 176 (24%)	18 962 (16%)	798 (40%)
Patients naïfs traités par un médicament de référence	10 679 (34%)	5 589 (78%)	4 491 (11%)	37 924 (76%)	100 499 (84%)	1 198 (60%)
Ratio biosimilaire / référence	1,96	0,28	8,08	0,64	0,18	0,67

Les données du Tableau 17 sont représentés graphiquement dans la Figure 21.

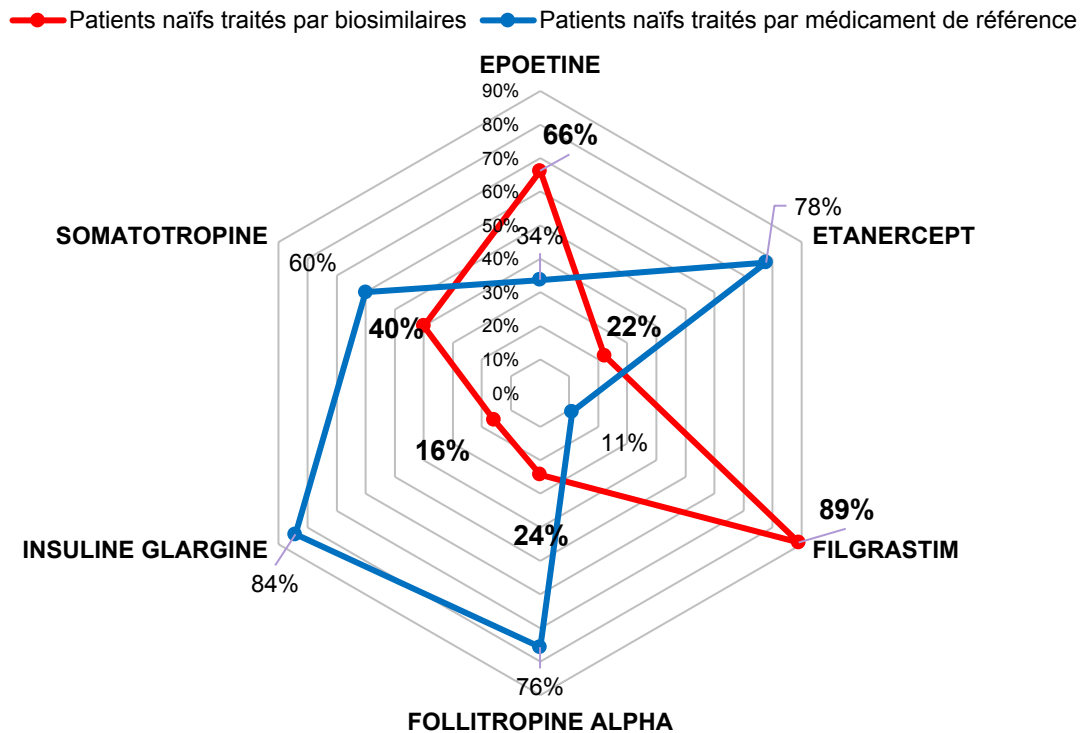


Figure 21. Graphique en double radar de la proportion de patients naïfs traités par un biosimilaire intra groupe, sur l'année 2017. Source EGB.

Dans le groupe Epoetine, 66% des patients (soit environ deux fois plus) sont traités en première intention par un biosimilaire plutôt que par le médicament de référence Eprex®. Le groupe Filgrastim montre des résultats plus importants : 89% des patients sont traités en première intention par un biosimilaire en 2017 (soit 8 fois plus que le médicament de référence).

Les patients traités par les médicaments des groupes Insuline glargine, Etanercept et Follitropine sont majoritairement traités en première intention par le médicament de référence (respectivement 84%, 78% et 76%).

Ces résultats montrent qu'il existe une disparité entre médicament dans la prescription de biosimilaire en première intention. Les biosimilaires des groupes Epoetine et Filgrastim sont largement utilisés en instauration de traitement chez les patients naïfs contrairement aux autres groupes de médicament où la prescription du médicament de référence reste majoritaire.

4.1.5. Analyse des antianémiques : groupe Epoetine

4.1.5.1. Analyse économique

L'analyse des dépenses et des parts de marché débute en 2009, année pour laquelle les premières dépenses des biosimilaires ont été constatées dans l'EGB.

Les dépenses totales extrapolées du groupe Epoetine (Tableau 18) sont de **763 M€** sur la période. Les deux biosimilaires Binocrit® et Retacrit® représentent **24%** des dépenses totales du groupe, avec **187 M€** sur la période.

Tableau 18. Évolution des dépenses extrapolées des biosimilaires du groupe Epoetine et de l'Eprex® entre 2009 et 2017. Source : EGB.

Année	Médicament de référence Eprex®		Biosimilaires Binocrit® + Retacrit®		Évolution des dépenses totales
	Dépenses	Proportion	Dépenses	Proportion	
2009	77 338 845 €	97%	2 502 256 €	3%	NA
2010	77 458 909 €	86%	12 389 246 €	14%	13%
2011	86 178 125 €	91%	8 814 550 €	9%	6%
2012	77 299 072 €	83%	16 037 141 €	17%	(2%
2013	77 425 832 €	76%	23 791 438 €	24%	8%
2014	63 704 150 €	69%	28 416 818 €	31%	-9%
2015	49 953 949 €	67%	24 346 912 €	33%	-19%
2016	39 026 024 €	55%	31 639 498 €	45%	-5%
2017	28 551 640 €	43%	37 845 462 €	57%	-6%
Total	576 936 545 €	76%	185 783 320 €	24%	NA

La Figure 22 montre l'évolution des dépenses de l'Eprex® et de ses biosimilaires entre 2009 et 2017 ainsi que les parts de marché des biosimilaires en volume.

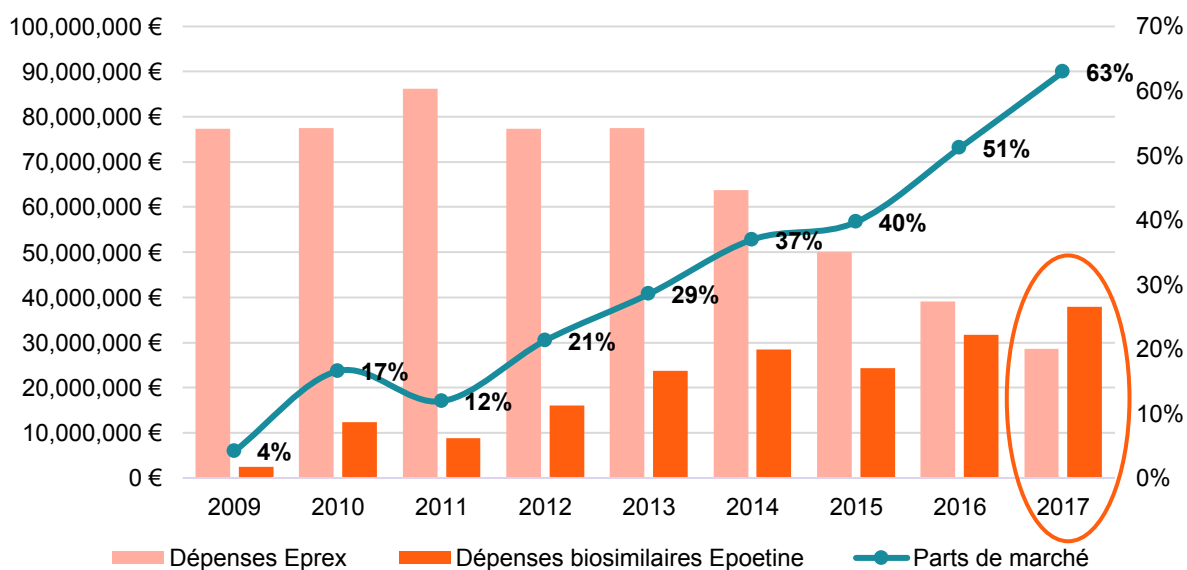


Figure 22. Évolution des dépenses extrapolées et des parts de marché (en volume) de l'Epex® et de ses biosimilaires entre 2009 et 2017. Source EGB.

La pénétration des biosimilaires du groupe Epoetine est croissante de 1 475% entre 2009 et 2017. Elle atteint un taux de **63%** à la fin de l'étude. Les dépenses des biosimilaires progressent de 2,5 M€ à 37,8 M€, contrairement aux dépenses de l'Epex® qui sont décroissantes de 77,3 M€ à 28,5 M€ sur la période.

Les dépenses globales du groupe Epoetine chutent à partir de 2014. En 2017, les dépenses des biosimilaires deviennent supérieures à celles de l'Epex® (epoetine) d'environ **10 M€**. **L'année 2017 représente donc une année charnière pour ce groupe de médicament où la tendance des dépenses référence/biosimilaire s'inverse.**

4.1.5.2. Analyse du nombre de patients naïfs de traitement

L'évolution du nombre de patients naïfs est présentée dans le Tableau 19.

Tableau 19. Évolution du nombre de patients naïfs traités par biosimilaires versus référence entre 2009 et 2017. Source EGB.

Année	Patients naïfs traités par médicament de référence		Patients naïfs traités par biosimilaires	
	Nombre	Proportion	Nombre	Proportion
2009	27 341	96%	1 264	4%
2010	28 146	87%	4 136	13%
2011	34 368	88%	4 812	12%
2012	27 758	77%	8 453	23%
2013	27 315	73%	10 357	27%
2014	24 506	66%	12 538	34%
2015	17 049	61%	11 062	39%
2016	15 270	43%	20 360	57%
2017	10 679	34%	20 958	66%

On observe de 2009 à 2017 pour le groupe Epoetine une croissance du nombre de patients naïfs initiés par biosimilaires contrairement au nombre de patients naïfs initiés sous médicament de référence. En 2017 deux fois **plus de patients sont traités en 1^{ère} intention par un médicament biosimilaire plutôt que par le médicament de référence Eprex®**. Cela montre une tendance à initier les patients directement sous biosimilaires désormais et non sous médicament de référence dans le groupe Epoetine.

4.1.5.3. Qui sont les prescripteurs qui initient les patients naïfs directement par biosimilaires ?

La Figure 23 met en évidence l'origine des prescriptions (hôpital ou ville) des médicaments biosimilaires et de référence chez les patients naïfs. La proportion a été calculée en nombre de boîtes dispensées.

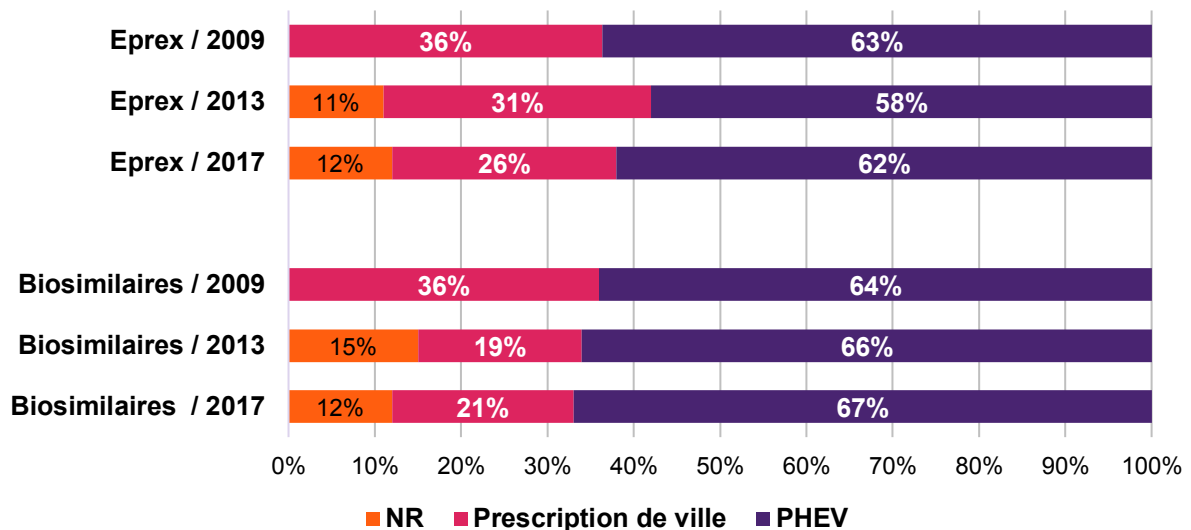


Figure 23. Répartition de l'origine des prescriptions (médecin hospitalier ou de ville) pour l'initiation des patients naïfs sous médicament de référence versus biosimilaire du groupe Epoetine, en % du nombre de boîtes dispensées. Source EGB.

En 2017, les prescripteurs qui initient les patients sous biosimilaires sont des praticiens hospitaliers dans 67% des cas. Les médicaments du groupe Epoetine sont soumis à une Prescription Initiale Hospitalière annuelle ¹⁷(PIH), ce qui peut expliquer en partie le fort pourcentage de PHEV. La répartition de l'origine des prescriptions est similaire que ce soit pour l'initiation sous médicament de référence que sous médicament biosimilaire (différence non statistiquement significative, p-value = 0,55).

4.1.5.4. Distribution de l'âge des patients naïfs

La Figure 24 décrit la distribution de l'âge des patients naïfs traités par médicaments de référence et biosimilaires dans le groupe Epoetine.

¹⁷ Après une première prescription hospitalière le traitement peut être renouvelé par certains prescripteurs en ville.

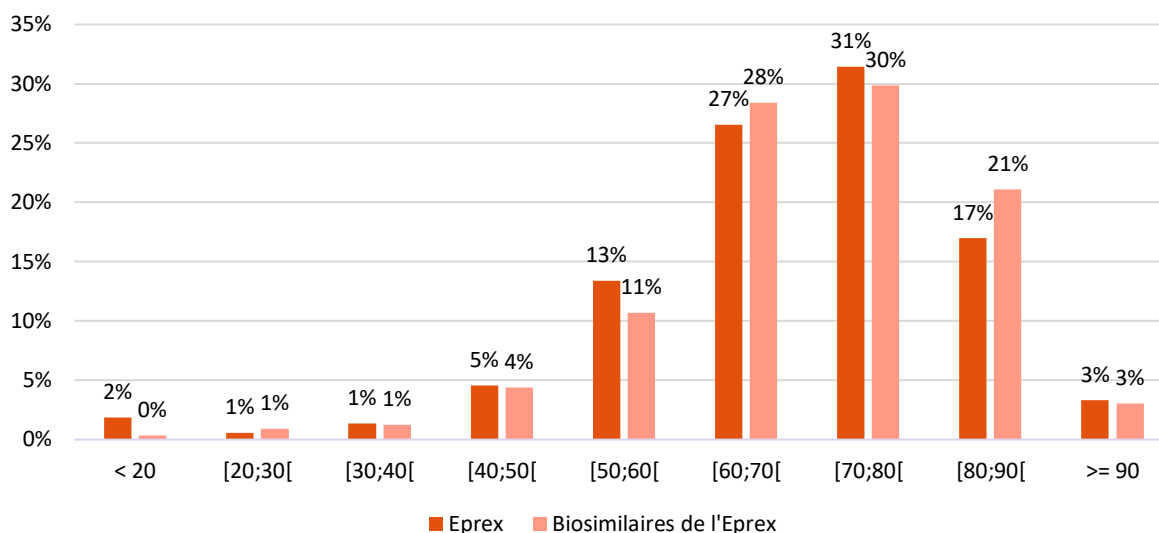


Figure 24 Distribution de l'âge des patients naïfs traités par Eprex® ou un de ses biosimilaires entre 2009 et 2017. Source : EGB.

On observe que 79% des patients naïfs du groupe Epoetine (référence et biosimilaires confondus) appartiennent à la classe des plus de 60 ans. Le sexe ratio femme/homme de la population totale du groupe est de 1,5. Globalement, la distribution de l'âge ne met pas en évidence de différence entre les patients initiés sous médicament de référence et sous médicament biosimilaire. L'âge des patients n'est donc pas un critère de choix d'initiation sous médicament biosimilaire.

4.1.6. Analyse des anticorps monoclonaux : groupe Etanercept

4.1.6.1. Analyse économique

L'analyse des dépenses du groupe Etanercept débute en 2016, année pour laquelle les premières dépenses ont été constatées dans l'EGB. Les dépenses totales extrapolées du groupe (Enbrel® + Benepali®) sont de **445 M€** sur la période (Tableau 20). Le biosimilaire Benepali® représente **2%** des dépenses totales du groupe, avec **7,3 M€** sur la période.

Tableau 20. Évolution des dépenses extrapolées d'Enbrel® et de Benepali® en ville, de 2016 à 2017. Source : EGB.

Année	Médicament de référence Enbrel®		Biosimilaire Benepali®		Évolution des dépenses totales
	Dépenses	Proportion	Dépenses	Proportion	
2016	229 880 910 €	99,9%	200 921 €	0,1%	NA
2017	208 226 064 €	96,7%	7 115 947 €	3,3%	-6%
Total	438 106 974 €	98,4%	7 316 868 €	1,6%	NA

Les dépenses de l'Enbrel® diminuent d'un taux de **-9%** entre 2016 et 2017, avec en parallèle une augmentation des dépenses du biosimilaire Benepali®, dont le montant est multiplié par 35 durant la période. L'analyse des patients inclus (Tableau 38) montre une diminution de 2 197 patients traités par le médicament de référence et une augmentation de 1 697 patients traités par le biosimilaire, entre 2016 et 2017. **On en déduit que la mise sur le marché de Benepali®, permet de diminuer le nombre de patients traités par le médicament de référence au profit du biosimilaire. Ceci permet de générer des économies pour le système de soin.**

N'ayant que deux années d'études, la pénétration de Benepali® (etanercept) n'a pas été représenté graphiquement. A titre informatif elle évolue de 0,1% à 3,7% entre 2016 et 2017.

4.1.6.2. Analyse du nombre de patients naïfs

Le Tableau 21 montre l'évolution du nombre de patients naïfs traités par le médicament de référence Enbrel® et par le biosimilaire Benepali®.

Tableau 21. Évolution du nombre de patients naïfs traités par biosimilaire versus référence entre 2016 et 2017. Source : EGB

Année	Patients initiés sous médicament de référence		Patients initiés sous biosimilaire	
	Nombre	Proportion	Nombre	Proportion
2016	6 487	97%	200	3%
2017	5 589	78%	1 597	22%

On observe entre 2016 et 2017 pour le groupe Etanercept une croissance du nombre de patients naïfs initiés sous biosimilaires contrairement au nombre de patients naïfs initié sous médicament de référence. En 2017 les patients naïfs traités par biosimilaires représentent 22% du total, tandis que cette proportion était de 3% en 2016. Cela montre une tendance à initier les patients directement sous biosimilaires désormais et non sous médicament de référence pour le groupe Etanercept.

4.1.6.3. Qui sont les prescripteurs qui initient les patients naïfs directement par biosimilaires ?

La Figure 25 montre l'origine des prescriptions (hôpital ou ville) des médicaments biosimilaires et de référence chez les patients naïfs. La proportion de prescription a été calculée à partir du nombre de boîtes dispensées. L'année 2016 n'a pas été représenté pour le Benepali® car uniquement 3 boîtes ont été dispensées.

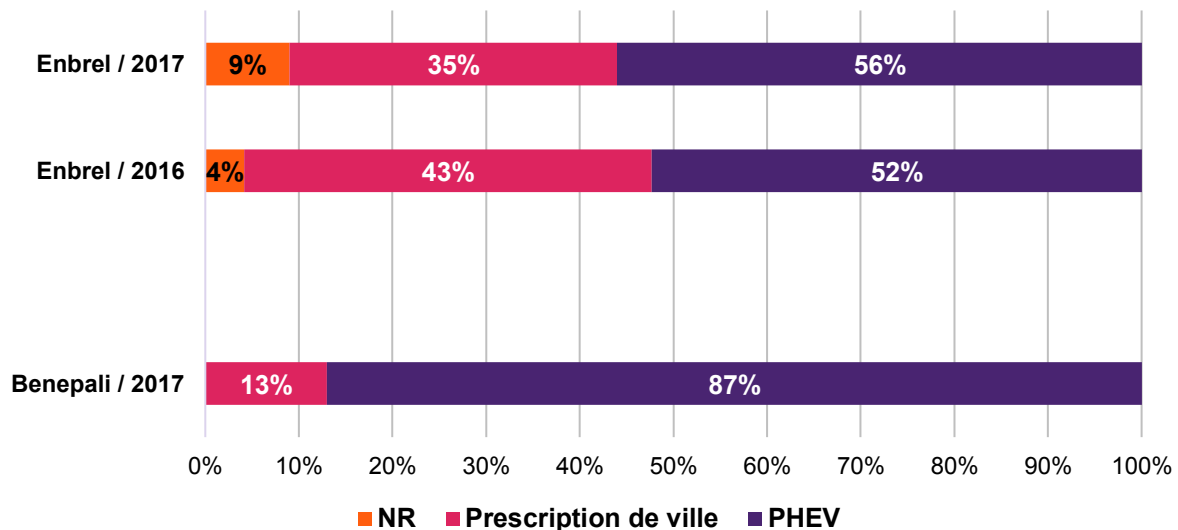


Figure 25. Répartition de l'origine des prescriptions (médecin hospitalier ou de ville) pour l'initiation des patients naïfs sous médicament de référence versus biosimilaire du groupe Etanercept, en % du nombre de boîtes dispensées. Source EGB Source EGB.

En 2017, les prescripteurs qui initient les patients naïfs sous biosimilaires sont des praticiens hospitaliers dans 87% des cas. La proportion de prescripteurs hospitaliers est supérieure chez les patients naïfs traités par Benepali® par rapport aux patients naïfs traités par le médicament de référence Enbrel® qui est de 56% (p-value < 0,01).

L'etanercept est un médicament soumis à PIH. Il n'est donc pas étonnant d'avoir moins de prescriptions de ville pour Benepali® que pour Enbrel® puisqu'il a été commercialisé en 2016, donc les patients étudiés ici sont majoritairement en instauration de traitement qui passe par une PIH.

4.1.6.4. Distribution de l'âge des patients naïfs

La Figure 26 décrit la distribution de l'âge des patients naïfs traités par médicaments de référence et biosimilaires dans le groupe Etanercept.

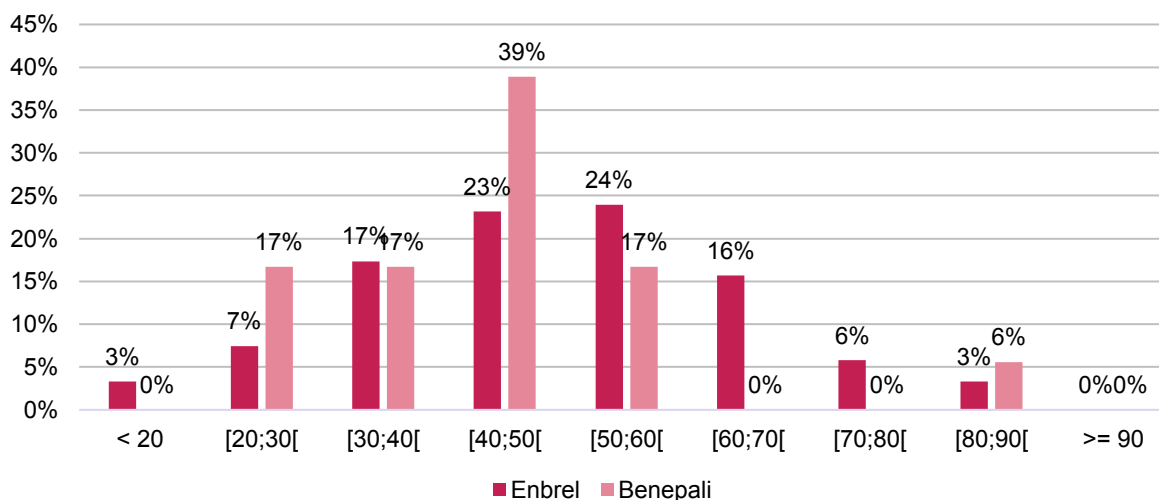


Figure 26. Distribution de l'âge des patients naïfs traités par Enbrel® ou Benepali® entre 2016 et 2017. Source : EGB

On observe que 66% des patients naïfs du groupe Etanercept (référence et biosimilaire confondus) appartiennent à la classe d'âge des 30 – 60 ans. Le sexe ratio femme/homme de la population totale du groupe est de 2,16. Globalement, la distribution de l'âge ne met pas en évidence de différence entre les patients naïfs traités par médicament de référence et par médicament biosimilaire (p -value < 0,01). L'âge des patients n'est donc pas un critère de choix d'initiation sous médicament biosimilaire.

4.1.7. Analyse des facteurs de croissance : groupe Filgrastim

4.1.7.1. Analyse économique

L'analyse économique a été réalisée à partir de 2009, correspondant à l'année pour laquelle les premières dépenses ont été observées dans l'EGB pour les biosimilaires du groupe Filgrastim : Nivestim®, Ratiograstim®, Tevagrastim® et Zarzio®

Le Tableau 22 montre l'évolution des dépenses extrapolées du médicament de référence Neupogen® et de ses biosimilaires. Les dépenses totales du groupe sont de **461 M€** sur la période. Les biosimilaires représentent 62% de ces dépenses avec un montant total de **286 M€**, versus **175 M€** pour le Neupogen® (filgrastim).

Tableau 22. Évolution des dépenses extrapolées des biosimilaires du groupe Filgrastim et du Neupogen® entre 2009 et 2017. Source : EGB.

Année	Médicament de référence Neupogen®		Biosimilaires Nivestim® + Ratiograstim® + Tevagrastim® + Zarzio®		Évolution des dépenses totales
	Dépenses	Proportion	Dépenses	Proportion	
2009	21 714 064 €	93%	1 645 477 €	7%	NA
2010	20 736 774 €	74%	7 166 789 €	26%	19%
2011	19 098 496 €	54%	16 494 264 €	46%	28%
2012	22 022 378 €	41%	31 583 758 €	59%	51%
2013	20 396 588 €	37%	34 798 787 €	63%	3%
2014	16 936 074 €	26%	48 043 360 €	74%	18%
2015	21 038 048 €	32%	44 336 942 €	68%	1%
2016	19 718 431 €	29%	48 886 964 €	71%	5%
2017	12 979 904 €	20%	53 455 908 €	80%	-3%
Total	174 640 757 €	38%	286 412 250 €	62%	NA

La Figure 27 représente graphiquement l'évolution des dépenses et des parts de marché des biosimilaires et du médicament de référence.

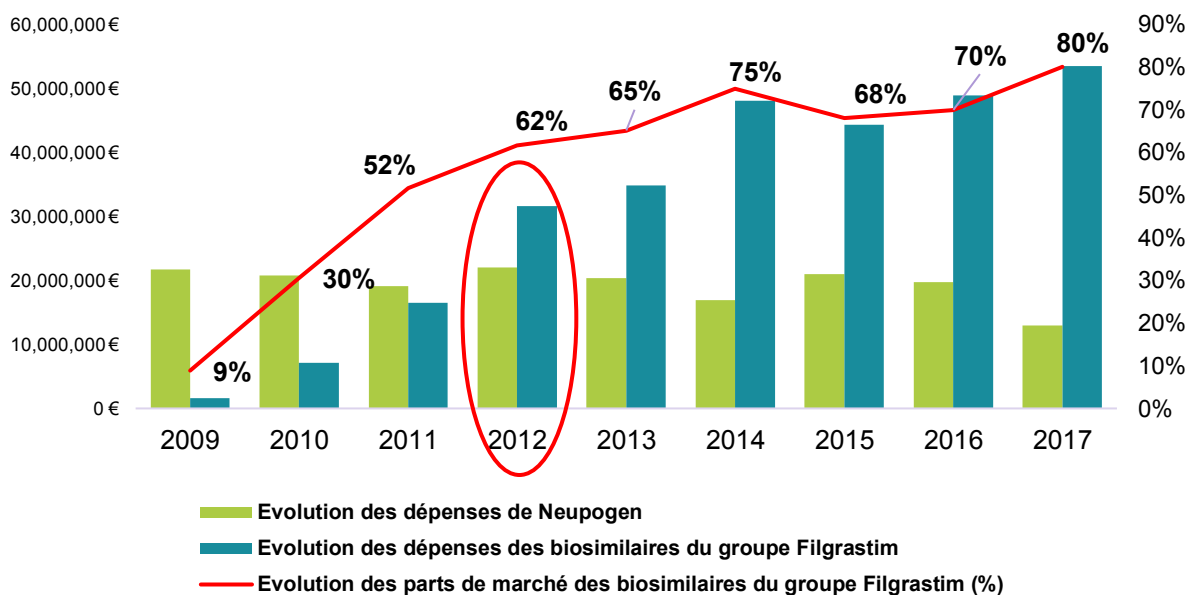


Figure 27. Évolution des dépenses extrapolées et des parts de marché (en volume) du Neupogen® et de ses biosimilaires entre 2009 et 2017. Source EGB.

On observe que les dépenses sont croissantes pour les biosimilaires et décroissantes pour le médicament de référence sur la période. En 2012, soit 4 ans après leur mise sur le marché, les dépenses des biosimilaires dépassent celles du médicament de référence. **L'année 2012 représente donc une année charnière pour ce groupe de médicament où la tendance des dépenses référence/biosimilaire s'inverse.** A la fin de l'étude les dépenses des biosimilaires sont 4 fois supérieures à celles du médicament de référence, avec **53 M€ versus 13 M€.**

La pénétration des biosimilaires du groupe Filgrastim est croissante sur la période avec un TCAM de +45% sur la période. Elle atteint un taux de 80% en 2017. Dans ce groupe de médicament, l'objectif de pénétration fixé par la SNS est atteint.

4.1.7.2. Analyse du nombre de patients naïfs

L'évolution du nombre de patients naïfs est répertoriée dans le Tableau 23 .

Tableau 23. Évolution du nombre de patients naïfs traités par biosimilaires versus référence entre 2009 et 2017. Source EGB.

Année	Patients naïfs traités par médicament de référence		Patients naïfs traités par biosimilaires	
	Nombre	Proportion	Nombre	Proportion
2009	9 076	88%	1 264	12%
2010	10 224	64%	5 629	36%
2011	9 623	47%	10 769	53%
2012	9 710	34%	19 077	66%
2013	7 398	26%	20 714	74%
2014	6 497	20%	26 102	80%
2015	5 277	17%	25 067	83%
2016	6 288	17%	30 640	83%
2017	4 491	11%	36 327	89%

On observe de 2009 à 2017 pour le groupe Filgrastim une croissance du nombre de patients naïfs traités par biosimilaires contrairement au nombre de patients naïfs traités par médicament de référence. En 2017 huit fois **plus de patients sont traités en 1^{ère} intention par un médicament biosimilaire plutôt que par le médicament de référence Neupogen®**. Cela montre une tendance à initier les patients directement sous biosimilaires et non sous médicament de référence pour le groupe Filgrastim.

4.1.7.3. Qui sont les prescripteurs qui initient les patients naïfs directement sous biosimilaires ?

La Figure 28 met en évidence l'origine des prescriptions (hôpital ou ville) des médicaments biosimilaires et de référence chez les patients naïfs. La proportion de prescription a été calculée à partir du nombre de boîtes dispensées.

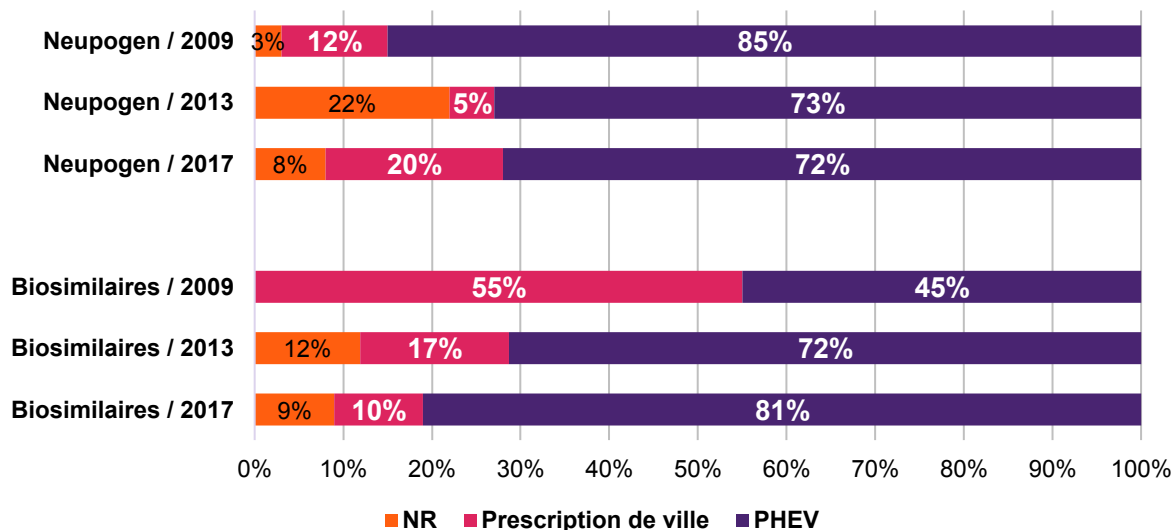


Figure 28. Répartition de l'origine des prescriptions (médecin hospitalier ou de ville) pour l'initiation des patients naïfs sous médicament de référence versus biosimilaire du groupe Filgrastim, en % du nombre de boîtes dispensées. Source EGB.

On observe qu'en 2009, les médecins de villes prescrivent plus de biosimilaires chez les patients naïfs que les médecins hospitaliers (p -value < 0,01). En 2017, les prescripteurs qui initient les patients sous biosimilaires sont des praticiens hospitaliers dans 81% des cas. La répartition de l'origine des prescriptions en 2017 est similaire que ce soit pour l'initiation sous médicament de référence que sous médicament biosimilaire (différence non statistiquement significative, p -value = 0,18).

4.1.7.4. Distribution de l'âge des patients naïfs

La Figure 29 montre la distribution de l'âge des patients naïfs traités par médicaments de référence et biosimilaires dans le groupe Filgrastim.

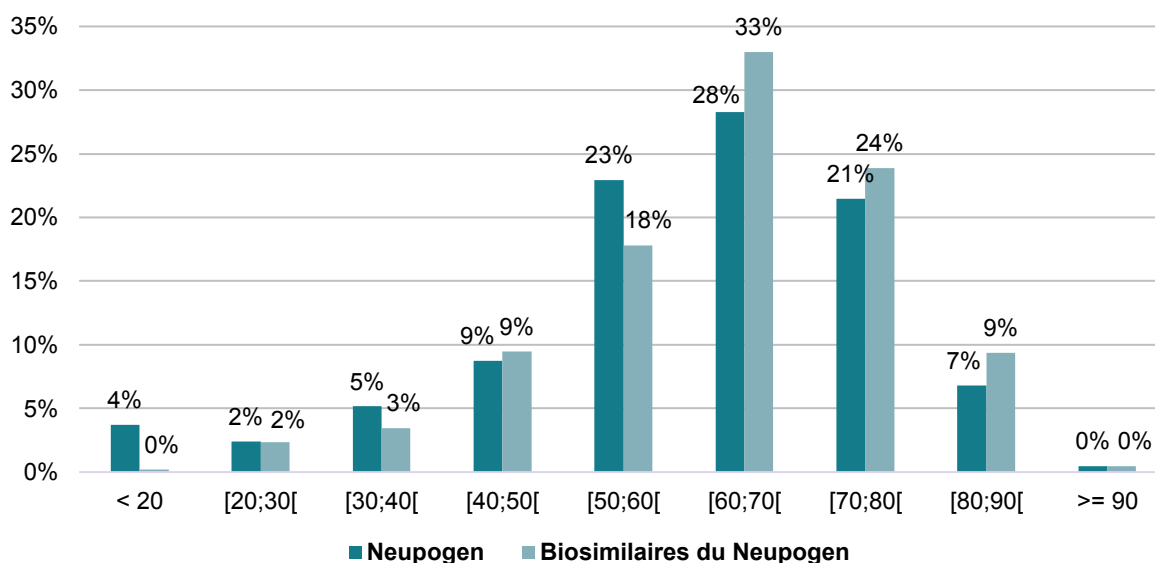


Figure 29. Distribution de l'âge des patients naïfs traités par Neupogen® ou l'un de ses biosimilaires entre 2009 et 2017. Source : EGB.

On observe que 64% des patients du groupe Filgrastim en initiation de traitement appartiennent à la classe des plus de 60 ans. Le sexe ratio femme/homme de la population totale du groupe est de 1,06. Globalement, la distribution de l'âge ne met pas en évidence de différence entre les patients initiés sous médicament de référence et sous médicament biosimilaire. L'âge des patients n'est donc pas un critère de choix d'initiation sous médicament biosimilaire.

Le groupe Filgrastim a les plus grandes dépenses et le taux de pénétration en volume le plus important de l'étude. Il est également le seul groupe où le nombre de boîtes dispensées sur la période est supérieur pour les biosimilaires par rapport au médicament de référence : 24 535 boîtes *versus* 13 556 (chiffres EGB non extrapolés).

4.1.8. Analyse des gonadotrophines : groupe Follitropine α

4.1.8.1. Analyse économique

L'analyse débute en 2015, année pour laquelle les premières dépenses pour les biosimilaires Bemfola® et Ovaleap® ont été constatées dans l'EGB.

Le Tableau 24 montre l'évolution des dépenses extrapolées du médicament de référence Gonal-F® et de ses biosimilaires. Les dépenses cumulées du groupe Follitropine sont de **208 M€** entre 2015 et 2017. Les biosimilaires représentent 12 % de ces dépenses avec un montant de 26 M€ *versus* 182 M€ pour le Gonal-F®.

Tableau 24. Évolution des dépenses extrapolées des biosimilaires du groupe follitropine et de Gonal-F® en ville, de 2015 à 2017. Source : EGB.

Année	Médicament de référence Gonal-F®		Biosimilaires Bemfola® + Ovaleap®		Évolution des dépenses totales
	Dépenses	Proportion	Dépenses	Proportion	
2015	57 051 009 €	95%	3 121 887 €	5%	NA
2016	56 448 952 €	87%	8 641 553 €	13%	8%
2017	68 640 232 €	83%	14 036 722 €	17%	27%
Total	559 307 974 €	95%	25 800 163 €	5%	NA

On observe que les dépenses sont croissantes pour le Gonal-F et ses biosimilaires avec des taux respectifs de 19% et 366%. Le nombre de patients inclus est également croissant (Tableau 38 en annexe). On ne met pas en évidence de réduction des dépenses du médicament de référence suite à la mise sur le marché des biosimilaires dans ce groupe.

La Figure 30 représente graphiquement l'évolution des dépenses et des parts de marché des biosimilaires et du médicament de référence. En trois ans les parts de marché des biosimilaires en volume ont cru de 153%, atteignant une pénétration de 38% en 2017.

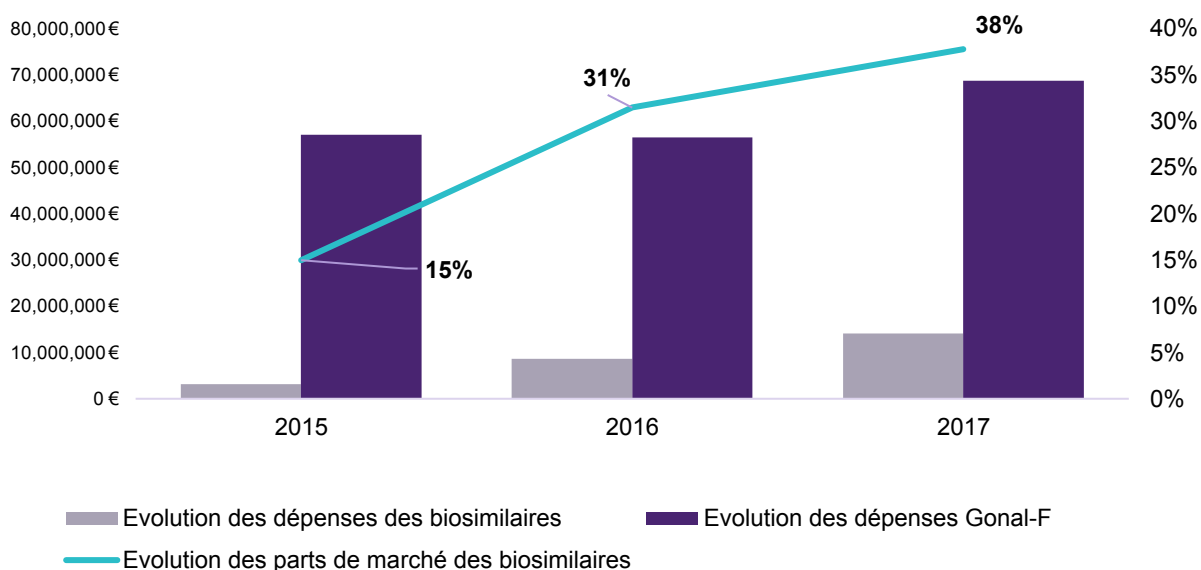


Figure 30. Évolution des dépenses extrapolées et des parts de marché (en volume) du Gonal-F® et de ses biosimilaires entre 2015 et 2017. Source EGB

4.1.8.2. Analyse du nombre de patients naïfs

Le Tableau 25 montre l'évolution du nombre de patients naïfs traités par le médicament de référence Gonal-F® et par ses biosimilaires.

Tableau 25. Évolution du nombre de patients naïfs traités par biosimilaires versus référence entre 2015 et 2017. Source : EGB

Année	Patients initiés sous médicament de référence		Patients initiés sous biosimilaire	
	Nombre	Proportion	Nombre	Proportion
2015	40 086	95%	2 131	5%
2016	37 726	86%	6 188	14%
2017	37 924	76%	12 176	24%

On observe entre 2015 et 2017 pour le groupe Follitropine une croissance du nombre de patients naïfs traités par biosimilaires contrairement au nombre de patients naïfs initiés sous médicament de référence. En 2017 les patients naïfs traités par biosimilaires représentent 24% du total, alors que cette proportion était de 5% en 2015. Cela montre que les médecins ont plus tendance à initier les patients directement sous biosimilaires et non sous médicament de référence pour le groupe Follitropine.

4.1.8.3. Qui sont les prescripteurs qui initient les patients naïfs directement sous biosimilaires ?

La Figure 31 met en évidence l'origine des prescriptions (hôpital ou ville) des médicaments biosimilaires et de référence chez les patients naïfs. La proportion de prescription a été calculée à partir du nombre de boîtes dispensées.

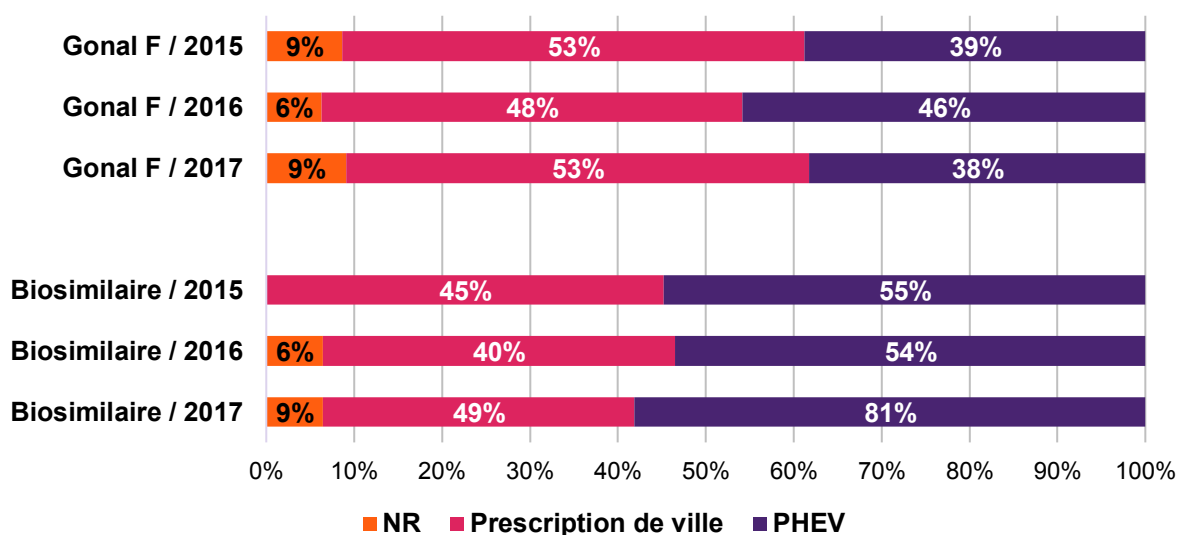


Figure 31. Répartition de l'origine des prescriptions (médecin hospitalier ou de ville) pour l'initiation des patients naïfs sous médicament de référence versus biosimilaire du groupe Follitropine, en % du nombre de boîtes dispensées. Source EGB

En 2017, les prescripteurs qui initient les patients naïfs sous biosimilaires sont des praticiens hospitaliers dans 81% des cas. Les prescripteurs qui initient les patients naïfs sous médicaments de référence sont des médecins de ville dans 53% des cas. **On en déduit que les prescripteurs hospitaliers ont plus tendance à initier les patients par un biosimilaire du groupe Follitropine que par un médicament de référence.**

4.1.8.4. Distribution de l'âge des patients naïfs

La Figure 32 décrit la distribution de l'âge des patients naïfs traités par médicaments de référence et biosimilaires dans le groupe Follitropine.

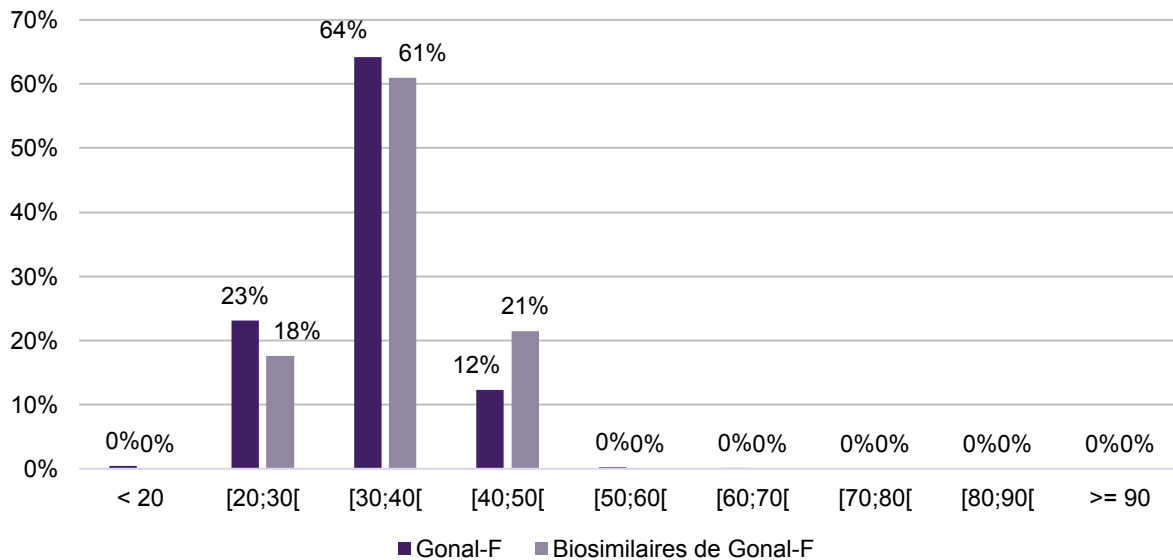


Figure 32. Distribution de l'âge des patients naïfs traités par Gonal-F® et ses biosimilaires entre 2015 et 2017. Source : EGB.

On observe que 64% des patients du groupe Follitropine en initiation de traitement appartiennent à la classe des plus des 30-40 ans. 99% de la population sont des femmes. Ces résultats sont cohérents avec les indications des médicaments du groupe Follitropine, qui sont principalement utilisés dans les troubles de la fertilité chez les femmes adultes.

4.1.9. Analyse des antidiabétiques : groupe insuline glargine

4.1.9.1. Analyse économique

L'analyse débute en 2016, année pour laquelle les premières dépenses pour Abasaglar® (insuline glargine) ont été constatées dans l'EGB. Les dépenses totales extrapolées du groupe Insuline glargine (Tableau 26) sont de **418 M€** sur la période. Le biosimilaire Abasaglar® représente **1,7%** des dépenses totales du groupe, avec **7,2 M€** sur la période.

Tableau 26. Évolution des dépenses extrapolées de Abasaglar® et de Lantus® en ville, de 2016 à 2017. Source : EGB

Année	Médicament de référence Lantus®		Biosimilaire Abasaglar®		Évolution des dépenses totales
	Dépenses	Proportion	Dépenses	Proportion	
2016	217 215 862 €	99,6%	976 417 €	0,4%	NA
2017	193 781 997 €	96,9%	6 239 873 €	3,1%	-8%
Total	410 997 859 €	98,3%	7 216 290 €	1,7%	NA

Les dépenses de Lantus® diminuent d'un taux de **-11%** entre 2016 et 2017, avec en parallèle une augmentation des dépenses du biosimilaire Abasaglar®, dont le montant est multiplié par 6,4 durant la période. L'analyse des patients inclus (Tableau 38) montre une diminution de 39 440 patients traités par le médicament de référence et une augmentation de 25 848 patients traités par le biosimilaire, entre 2016 et 2017. **On en déduit de la mise sur le marché d'Abasaglar® permet de diminuer le nombre de patients traités par le médicament de référence au profit du biosimilaire. Ceci permet de générer des économies pour le système de soin.** Les parts de marché (non représentées ici) d'Abasaglar® en volume de boîtes dispensées passent de 1% en 2016 à 4% en 2017.

4.1.9.2. Analyse du nombre de patients naïfs

Le Tableau 27 montre l'évolution du nombre de patients naïfs traités par le médicament de référence Lantus® et par Abasaglar

Tableau 27. Évolution du nombre de patients naïfs traités par biosimilaires versus référence entre 2015 et 2017. Source : EGB

Année	Patients initiés sous médicament de référence		Patients initiés sous biosimilaire	
	Nombre	Proportion	Nombre	Proportion
2016	124 754	96%	4 791	4%
2017	100 499	84%	18 962	16%

On observe entre 2016 et 2017 pour le groupe Insuline glargine une croissance du nombre de patients naïfs traités par biosimilaires contrairement au nombre de patients naïfs traités par médicament de référence. En 2017 les patients naïfs traités par biosimilaires représentent 16% du total, alors que cette proportion était de 4% en 2017. Cela montre que les médecins ont plus tendance à initier les patients directement sous biosimilaires et non sous médicament de référence pour le groupe Insuline glargine.

4.1.9.3. Qui sont les prescripteurs qui initient les patients naïfs directement sous biosimilaires ?

La Figure 33 met en évidence l'origine des prescriptions (hôpital ou ville) des médicaments biosimilaires et de référence chez les patients naïfs. La proportion de prescription a été calculée à partir du nombre de boîtes dispensées.

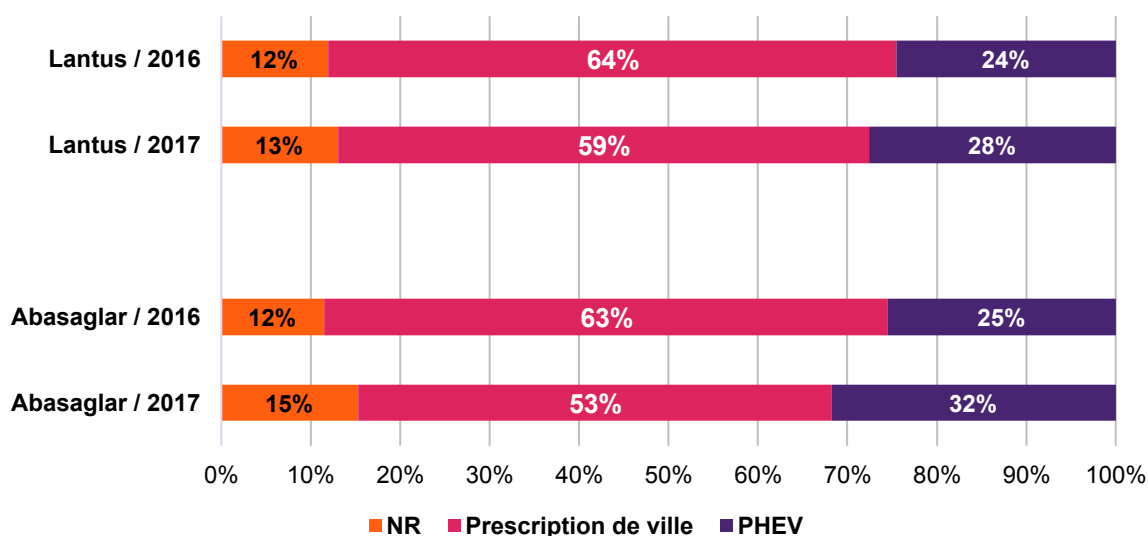


Figure 33. Répartition de l'origine des prescriptions (médecin hospitalier ou de ville) pour l'initiation des patients naïfs sous médicament de référence versus biosimilaire du groupe Insuline glargine, en % du nombre de boîtes dispensées. Source EGB.

On observe que les prescripteurs qui initient un médicament biosimilaire chez les patients naïfs sont à 53% des médecins de ville en 2017. Les praticiens hospitaliers prescrivent moins de biosimilaires en première intention que les médecins de ville (p-value < 0,01). Il s'agit du seul groupe de médicament où les prescriptions de ville sont majoritaires.

4.1.9.4. Distribution de l'âge des patients naïfs

La Figure 34 décrit la distribution de l'âge des patients naïfs traités par médicaments de référence et biosimilaires dans le groupe Insuline glargine.

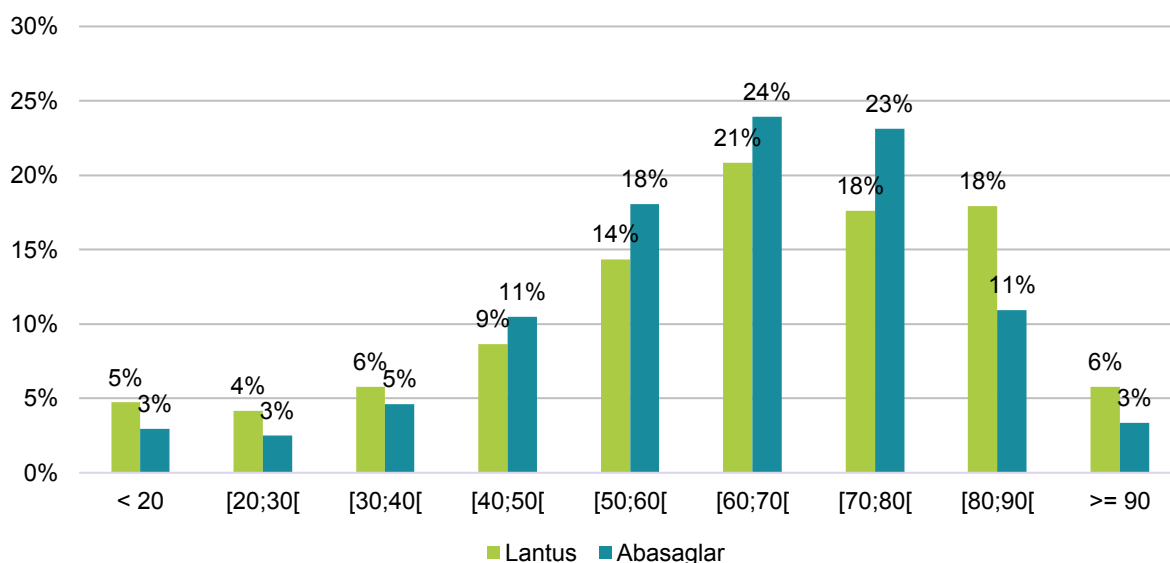


Figure 34. Distribution de l'âge des patients naïfs traités par Lantus® et Abasaglar® entre 2016 et 2017. Source : EGB.

On observe que 62% des patients du groupe Insuline glargine en initiation de traitement appartiennent à la classe des plus de 60 ans. Le sexe ratio femme/homme de la population totale du groupe est de 1,04. Globalement, la distribution de l'âge ne met pas en évidence de différence entre les patients initiés sous médicament de référence et sous médicament biosimilaire. L'âge des patients n'est donc pas un critère de choix d'initiation sous médicament biosimilaire.

4.1.10. Analyse des hormones de croissance : groupe Somatotropine

4.1.10.1. Analyse économique

Les dépenses totales du groupe Somatotropine sont de **608 M€** sur la période. Le biosimilaire Omnitrope® représente 30,5% de ces dépenses avec un montant de de **185 M€** entre 2007 et 2017. L'évolution des dépenses est présentée dans le Tableau 28.

Tableau 28. Évolution des dépenses extrapolées d'Omnitrope® et de Genotonorm® en ville, de 2007 à 2017. Source : EGB.

Année	Médicament de référence Genotonorm®		Biosimilaire Omnitrope®		Évolution des dépenses totales
	Dépenses	Proportion	Dépenses	Proportion	
2007	48 993 065 €	98%	751 769 €	2%	NA
2008	43 972 159 €	96%	1 880 243 €	4%	-8%
2009	48 881 412 €	90%	5 470 285 €	10%	19%
2010	55 372 190 €	78%	15 444 425 €	22%	30%
2011	38 560 585 €	77%	11 209 531 €	23%	-30%
2012	39 075 867 €	76%	12 150 589 €	24%	3%
2013	35 199 843 €	67%	17 401 349 €	33%	3%
2014	35 528 280 €	58%	25 649 285 €	42%	16%
2015	29 483 213 €	47%	33 177 635 €	53%	2%
2016	25 529 845 €	44%	32 084 248 €	56%	-8%
2017	22 244 005 €	42%	30 350 625 €	58%	-9%
Total	422 840 464 €	69%	185 569 983 €	31%	NA

Les dépenses de l'Omnitrope® progressent entre 2007 et 2015, avec un TCAM de 78%, et sont décroissantes à partir de 2016 (taux de -3 %). En 10 ans, elles ont été multipliées par 40, avec une évolution de 751 K€ à 30 M€. Les dépenses de Genotonorm® sont globalement décroissantes, et sont divisées par 2 en 10 ans.

L'évolution du nombre de patients inclus Tableau 38 montre qu'à partir de 2015 autant de patients sont traités par Genotonorm® que par Omnitrope®.

Ce groupe de médicament se distingue des autres par son hétérogénéité dans l'évolution des dépenses globales, qui peuvent être croissantes comme décroissantes sur 10 ans. On peut conclure cependant qu'il y a de plus en plus de prescription du biosimilaire Omnitrope® sur la période, et que le nombre de patients traités par biosimilaire et référence est quasiment égal

(3 393 versus 3 493) en 2017. Ces résultats sont très encourageants pour le développement du marché des biosimilaires en France.

La Figure 35 montre l'évolution des dépenses du Genotonorm® et de l'Omnitrope® ainsi que les parts de marché, entre 2007 et 2017.

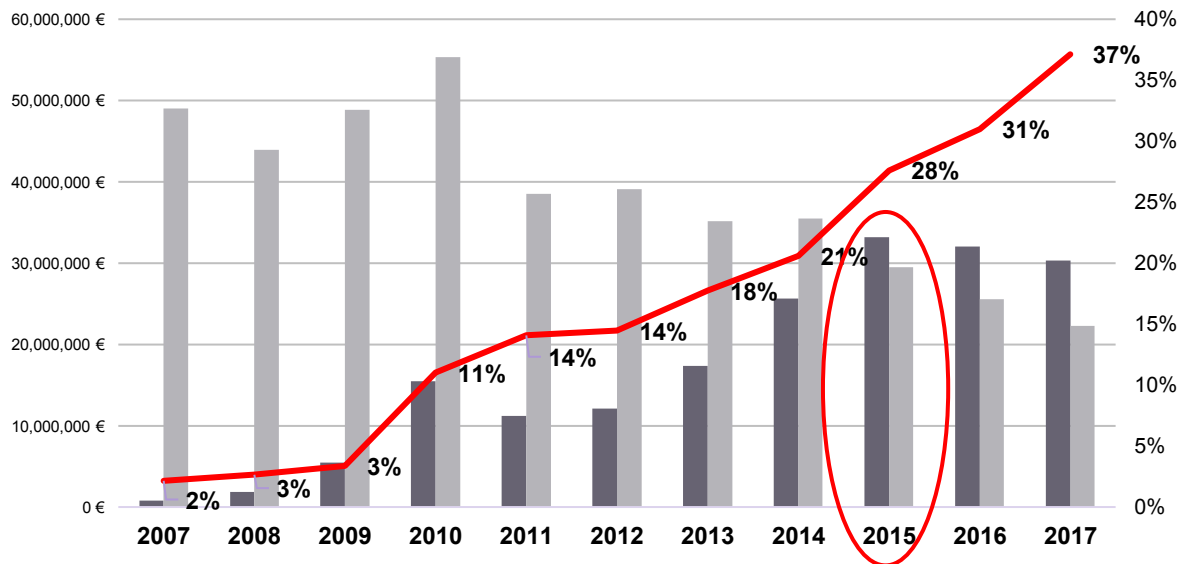


Figure 35. Évolution des dépenses du Genotonorm® et de l'Omnitrope® ainsi que la pénétration en volume, de l'Omnitrope® entre 2007 et 2017. Source EGB.

La pénétration d'Omnitrope® est croissante dans le temps, jusqu'à un taux de 37% en 2017.

En 2015, les dépenses du biosimilaire Omnitrope® deviennent supérieures à celles du Genotonorm® d'environ 10 M€. L'année 2015 représente donc une année charnière pour ce groupe de médicament où la tendance des dépenses référence/biosimilaire s'inverse.

4.1.10.2. Analyse du nombre de patients naïfs

Le Tableau 29 montre l'évolution du nombre de patients naïfs traités par médicament de référence et biosimilaire.

Tableau 29. Évolution du nombre de patients naïfs traités par biosimilaire et médicament de référence extrapolé entre 2007 et 2017. Source EGB.

Année	Patients naïfs traités par médicament de référence		Patients naïfs traités par biosimilaire	
	Nombre	Proportion	Nombre	Proportion
2007	1 723	88%	230	12%
2008	804	70%	345	30%
2009	1 379	71%	574	29%
2010	1 838	67%	919	33%
2011	1 375	75%	458	25%
2012	1 713	71%	685	29%
2013	1 252	55%	1 024	45%
2014	798	44%	1 026	56%
2015	1 218	55%	1 012	45%
2016	699	64%	399	36%
2017	1 198	60%	798	40%

La proportion de patients naïfs traités par Omnitrope® est globalement croissante sur la période. En 2017, 40% des patients naïfs sont traités par le biosimilaire en première intention.

4.1.10.3. Qui sont les prescripteurs qui initient les patients naïfs directement sous biosimilaires ?

A l'inverse des autres groupes, les données de prescriptions du groupe Somatotropine sont très hétérogènes sur la période. Nous avons donc fait le choix de présenter la Figure 36 qui montre l'évolution de la part des PHEV chez les patients naïfs de biosimilaires et de médicaments de référence, entre 2007 et 2017.

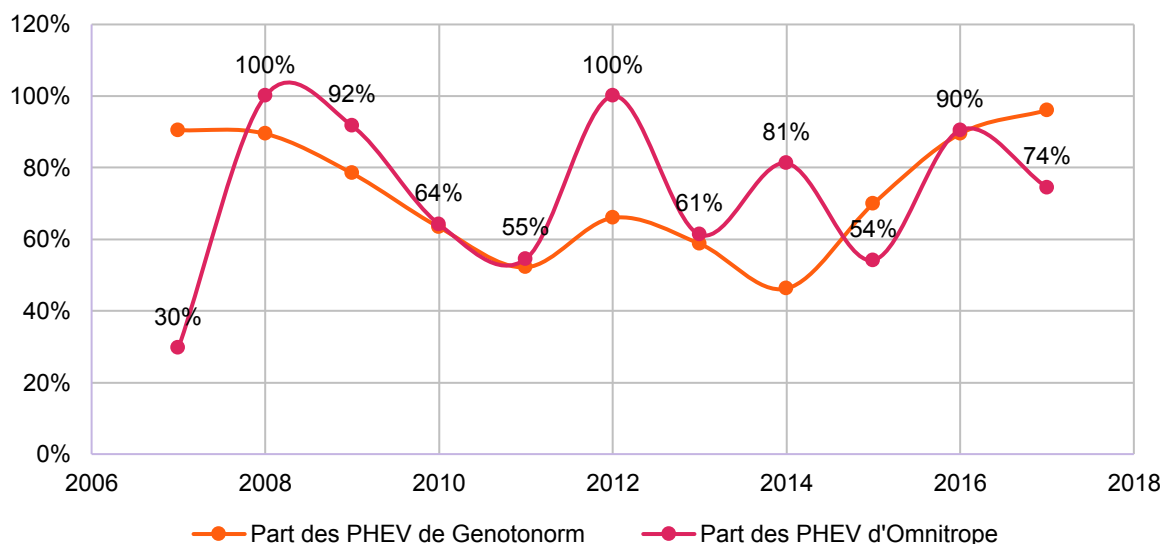


Figure 36. Évolution de la part des PHEV chez les patients naïfs traités par biosimilaires et les patients naïfs traités par le médicament de référence, entre 2007 et 2017. Source EGB.

D'une manière générale, la part des PHEV de biosimilaires et de référence chez les patients naïfs a tendance à être supérieure à 50%. Ceci s'explique par le mode de prescription de ces médicaments qui sont soumis à PIH annuelle.

Ces résultats ne permettent pas de conclure sur une tendance d'évolution de l'origine de la prescription des biosimilaires du groupe, qui oscille par exemple entre 100% en 2012 et 61% respectivement en 2013.

4.1.10.4. Distribution de l'âge des patients

La Figure 37 montre la distribution de l'âge des patients naïfs traités par médicaments de référence et biosimilaires dans le groupe Somatotropine.

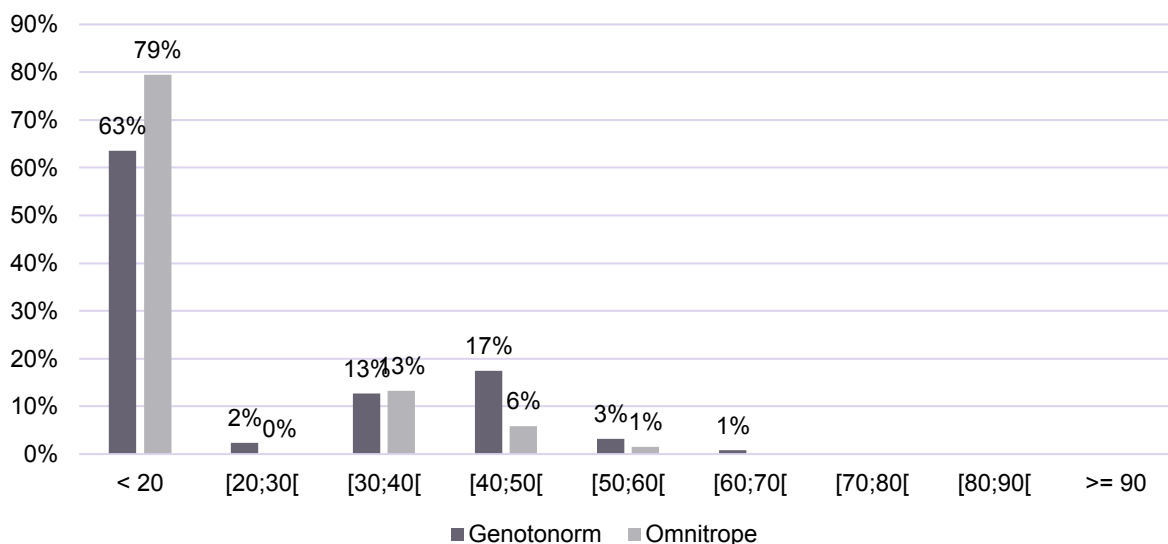


Figure 37. Distribution de l'âge des patients naïfs traités par un biosimilaire ou par un médicament de référence entre 2007 et 2017. Source : EGB.

On observe que 70% des patients naïfs du groupe Somatotropine appartiennent à la classe des moins de 20 ans, ce qui est normal puisque que ce médicament est principalement utilisé pour le retard de croissance chez l'enfant. Il y a statistiquement plus d'hommes traités par un biosimilaire que par un médicament de référence en 1^{ère} intention : 64,7% versus 44,7% (p value < 0,01).

Le sexe des patients peut être considéré comme un critère de choix d'initiation sous médicament biosimilaire pour le groupe de médicament Somatotropine.

4.2. Les médicaments dispensés à l'hôpital

Les délivrances hospitalières des médicaments de la liste en sus correspondent aux patients couverts par le RG depuis 2009, le RA et l'ex RSI depuis 2010 et enfin les SLM depuis 2016.

Plusieurs problématiques ont été rencontrées pour l'exploitation des données de l'hôpital. Premièrement, le PMSI pour l'année 2017 n'était pas disponible au moment de l'extraction sur le portail de la CNAM (sur la période de février à mai 2019). Ceci a donc exclu de l'analyse les biosimilaires Truxima® (rituximab) et Rixathon® (rituximab), et tous les autres médicaments d'une manière générale cette année-là. Deuxièmement il n'existe pas de coefficients d'extrapolation à l'échelle nationale. Les dépenses et le nombre de patients ont donc été extrapolés à partir des coefficients établis en ville.

Aucune dépense n'a été constatée durant la période pour Abseamed® (epoetine), Benepali® (etanercept), Erelzi® (etanercept) et Flixabi® (Infliximab).

L'évolution des parts de marché en volume n'a pas été analysée puisqu'elle ne semblait pas pertinente. Effectivement l'étude sur le marché hospitalier porte uniquement sur le groupe Infliximab, mis sur le marché en 2015, et sur l'Epoetine radié en 2014.

4.2.1. Population de l'étude

La population de l'étude comprend **2 464** patients inclus durant la période : **116 (5%)** patients ont été traités par un médicament biosimilaire et **2 350 (95%)** ont été traités par un médicament de référence. Le total des patients traités par médicaments de référence et biosimilaires est supérieur au total de patients inclus car 2 patients ont reçu une administration de médicament de référence et de biosimilaire à l'inclusion.

L'âge moyen de la population totale est de 58,4 ans. Il y a 51% de femmes (sexe ratio femme/homme de 1.04). L'ensemble des caractéristiques à l'inclusion sont reprises dans le Tableau 30.

Tableau 30. Caractéristiques des patients inclus dans l'étude ayant été traités par un médicament biologique à l'hôpital (inscrit sur la liste en sus des GHS). Source : EGB

	Médicaments de référence	Médicaments biosimilaires	Total
N patients (%)	2 350 (95%)	116 (5%)	2 464* (100%)
Sexe			
Hommes, n (%)	1 155 (49%)	55 (47%)	1 209 (49%)
Femmes, n (%)	1 195 (51%)	61 (53%)	1 255 (51%)
Age			
Min (années)	2	11	2
Max (années)	97	93	97
< 20, n (%)	75 (3%)	4 (3%)	79 (3%)
[20 ;30[, n (%)	136 (6%)	11 (9%)	147 (6%)
[30 ;40[, n (%)	189 (8%)	8 (7%)	197 (8%)
[40 ;50[, n (%)	293(12%)	15 (13%)	308 (13%)
[50 ;60[, n (%)	389 (17%)	27 (23%)	416 (17%)
[60 ;70[, n (%)	502 (21%)	17 (15%)	518 (21%)
[70 ;80[, n (%)	482 (21%)	19 (16%)	501 (20%)
[80 ;90[, n (%)	255 (11%)	12 (10%)	266 (11%)
≥90, n (%)	39 (1%)	3 (3%)	32 (1%)
Moyenne âge (années, σ)	61,0 (18,8)	55,2 (20,3)	58,4 (18,8)
Médiane âge (années)	61,0	55,0	61,0

* 2 patients ont eu une administration REF et BS à leur inclusion

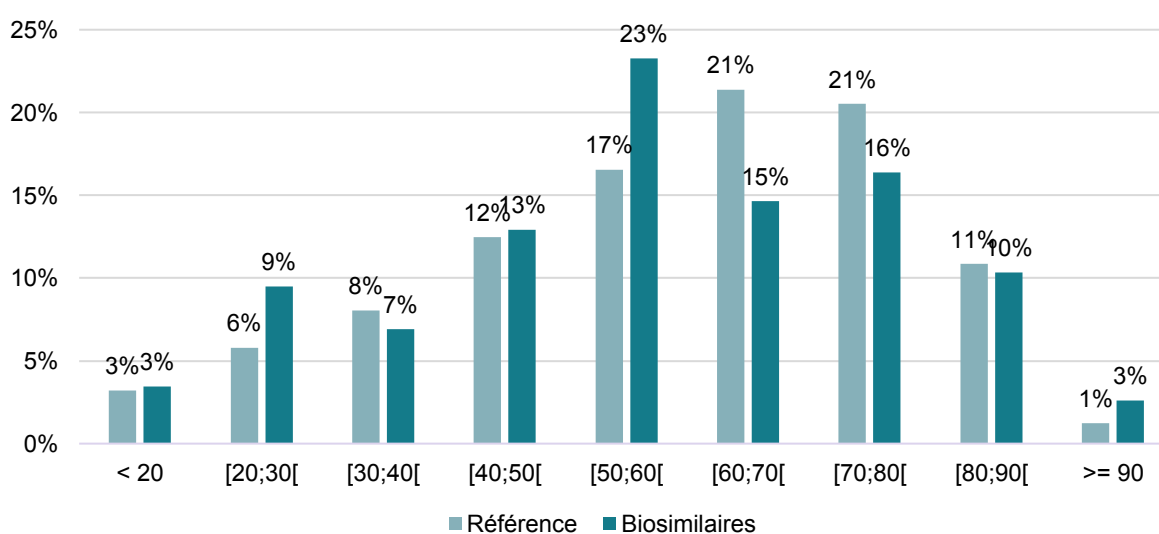


Figure 38. Distribution de l'âge des patients traités par médicament biosimilaire ou médicament de référence, au moment de leur inclusion dans l'étude. Source : EGB

La Figure 38 montre la distribution de l'âge des patients inclus traités par un médicament biologique à l'hôpital (liste en sus des GHS). La classe des plus de 50 ans compte 69% de la population totale (biosimilaire + référence). **En moyenne, les patients traités par médicaments de référence sont plus âgés que les patients traités par biosimilaires (p-value<0,01)**. On retrouve l'inverse pour les patients traités par biosimilaires en ville qui sont en moyenne moins âgés que ceux traités par médicaments de référence.

Le Tableau 31 montre l'évolution du nombre de patient inclus dans l'étude par année.

Tableau 31. Évolution du nombre de patients inclus dans l'étude. Source EGB.

Année	Médicaments de référence		Médicaments biosimilaires	
	Nombre	Évolution (%)	Nombre	Évolution (%)
2009	427	NA	4	NA
2010	527	23%	7	75%
2011	606	15%	18	157%
2012	656	8%	21	17%
2013	691	5%	32	52%
2014	651	-6%	10	-69%
2015	658	1%	15	50%
2016	645	-2%	64	327%
Total	2 350	NA	116	NA

Le nombre de patients inclus est croissant sur la période exceptée en 2014, où on observe une diminution du nombre de patients traités par médicaments de référence et du nombre de patients traités par biosimilaires avec des taux respectifs de -6% et -69%.

Dans le groupe des médicaments de référence, on observe une diminution du nombre de patients inclus de -2% entre 2015 et 2016, correspondant à 13 patients. En parallèle, le nombre de patients inclus dans le groupe biosimilaire augmente de 327% sur la même période, correspondant à 49 patients. Les taux de croissance annuel moyen (TCAM) des biosimilaires et des médicaments de référence sont respectivement de 87% et de 6%. **On en conclut que de plus en plus de patients sont traités par des biosimilaires au fil du temps.**

4.2.2. Dépenses totales

Le Tableau 32 montre l'évolution des dépenses extrapolées des médicaments dispensés à l'hôpital (liste en sus).

Tableau 32. Évolution des dépenses extrapolées en € et en % des médicaments biosimilaires et de référence en ville entre 2009 et 2016. Source : EGB.

Année	Dépenses extrapolées Références	Taux de croissance annuel %	Dépenses extrapolées biosimilaires	Taux de croissance annuel %
2009	315 682 129 €	NA	263 801 €	NA
2010	598 362 848 €	90%	4 729 171 €	1 693%
2011	632 057 635 €	6%	1 004 781 €	-79%
2012	719 647 885 €	14%	1 929 978 €	92%
2013	827 444 838 €	15%	1 163 705 €	-40%
2014	831 756 898 €	1%	136 941 €	-88%
2015	815 714 853 €	-2%	15 306 862 €	11 078%
2016	750 372 018 €	-8%	76 451 386 €	399%
Total	5 491 039 103 €	NA	100 986 625 €	NA

Les dépenses des médicaments biosimilaires ont progressé sur 7 ans. La radiation de la liste en sus des Epoetine en 2014 a un impact sur les dépenses des biosimilaires qui décroissent de -88% la même année. En 2015 elles ré augmentent suite à la mise sur le marché des biosimilaires du groupe Infliximab. Les dépenses des médicaments de référence sont décroissantes à partir de 2015, qui représente donc une année charnière où la tendance s'inverse. En 2016, les biosimilaires représentent 9% des dépenses totales.

4.2.3. Dépenses par groupe de médicaments

La Figure 39 montre les dépenses totales des médicaments de référence de chaque groupe, qui est à superposer à la Figure 40 qui montre les dépenses totales des médicaments biologiques de référence, de 2009 à 2016.

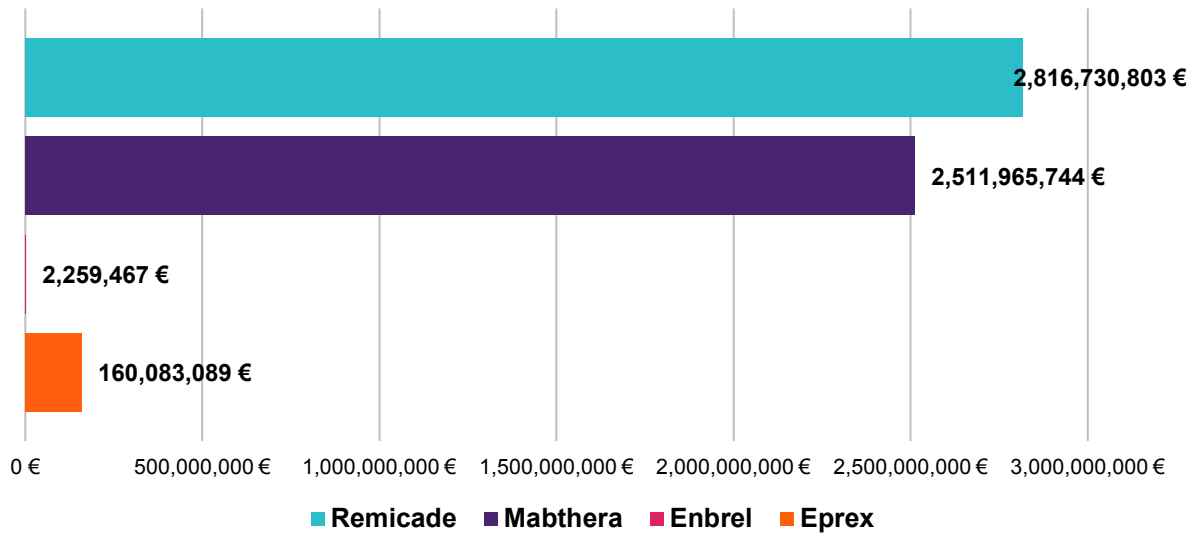


Figure 39. Dépenses totales extrapolées de l'Assurance maladie pour les médicaments biologiques de référence délivrés à l'hôpital (liste en sus des GHS) entre 2009 et 2016. Source EGB.

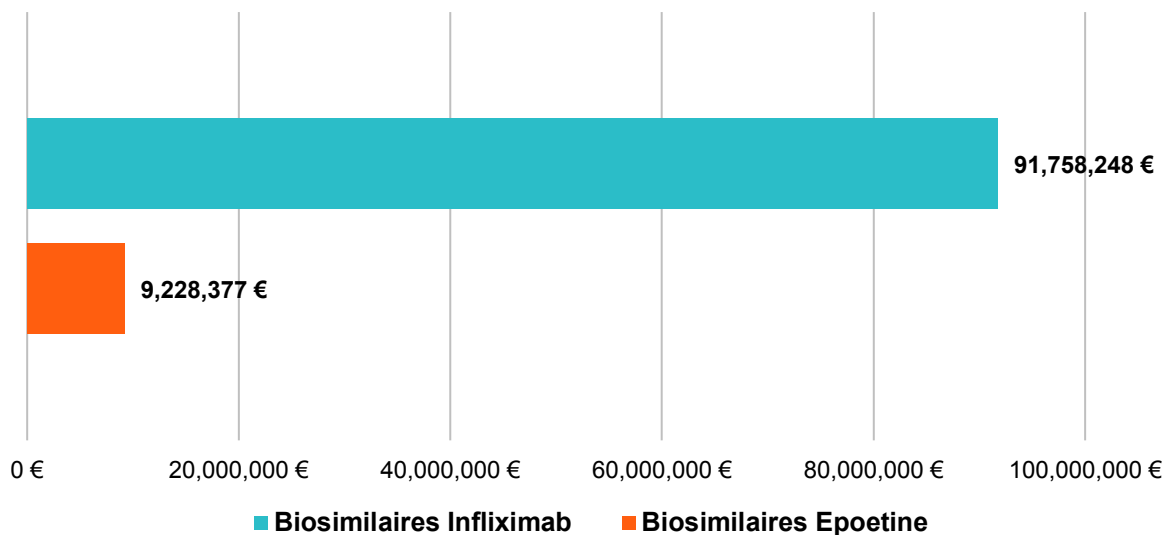


Figure 40. Dépenses totales extrapolées de l'Assurance maladie pour les médicaments biosimilaires dispensés à l'hôpital (liste en sus des GHS) entre 2009 et 2016. Source EGB.

Entre 2009 et 2016, les dépenses des médicaments biologiques inscrit sur liste en sus sont dominées par Remicade® et Mabthera® avec respectivement 2,8 Mds€ et 2,5 Mds€ de dépenses en 7 ans. Les dépenses de l'Enbrel® sont faibles par rapport aux autres médicaments, expliqué par son type de prescription (PIH renouvelée en ville).

Sur la période d'étude les dépenses des médicaments biosimilaires sont minoritaires par rapport aux dépenses des médicaments de référence : 100,5 M€ versus 5,5 Mds€. Cependant

ces résultats sont à interpréter avec prudence puisque l'analyse ne prend pas en compte les biosimilaires de Mabthera® qui représente plus de 50% des dépenses totales des médicaments de référence, et les biosimilaires du Remicade® ne sont analysés que sur 2 années.

4.2.4. Analyse des antianémiques : groupe Epoetine

4.2.4.1. Analyse économique

Les médicaments du groupe Epoetine sont analysés de 2009 à 2014, qui correspond à l'année durant laquelle ils ont été radiés de la liste en sus des GHS. Les dépenses totales extrapolées du groupe Epoetine (Tableau 33) sont de **169 M€** sur la période. Les deux biosimilaires de l'Epoetine (Binocrit® et Retacrit®) représentent **24%** des dépenses totales du groupe, avec **187 M€** sur la période.

Tableau 33. Évolution des dépenses extrapolées des biosimilaires du groupe Epoetine et de l'Eprex® entre 2009 et 2014. Source : EGB.

Année	Médicament de référence Eprex®		Biosimilaires Binocrit® + Retacrit®		Evolution des dépenses totales
	Dépenses	Proportion	Dépenses	Proportion	
2009	8 949 708 €	97%	263 801 €	3%	NA
2010	39 184 207 €	89%	4 729 171 €	11%	377%
2011	48 947 638 €	98%	1 004 781 €	2%	14%
2012	47 414 305 €	96%	1 929 978 €	4%	-1%
2013	13 917 335 €	92%	1 163 705 €	8%	-69%
2014	1 669 895 €	92%	136 941 €	8%	-88%
Total	160 083 089 €	95%	9 228 377 €	5%	NA

La Figure 41 montre l'évolution des dépenses extrapolées de l'Eprex® et de ses biosimilaires, ainsi que les parts de marché des biosimilaires en volume.

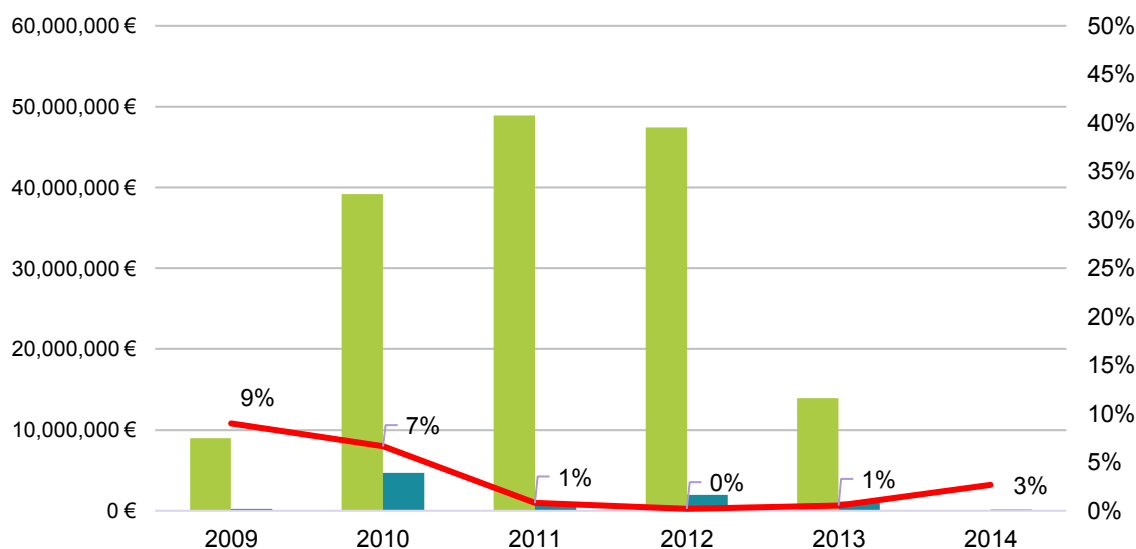


Figure 41. Évolution des dépenses extrapolées et des parts de marché (en volume) de l'Eprex® et de ses biosimilaires entre 2009 et 2014. Source EGB.

Les parts de marché à l'hôpital sont faibles pour les biosimilaires de l'Eprex® en comparaison de celles du marché de ville. Si l'on compare le marché de ville au marché hospitalier pour l'année 2013 (dernière année de commercialisation avant la radiation), les parts de marché sont de 23% en ville *versus* 1% à l'hôpital. Ceci est également applicable aux dépenses qui sont de 23,8 M€ en ville *versus* 1,1 M€ à l'hôpital en 2013. On en déduit que les dépenses pour l'Epoetine sont principalement réalisées en ville.

4.2.4.2. Analyse du nombre de patients naïfs

Le Tableau 34 montre l'évolution du nombre de patients naïfs traités par le médicament de référence Eprex® et par les biosimilaires Binocrit® et Retacrit®.

Tableau 34. Évolution de l'extrapolation des patients naïfs traités par biosimilaires versus références entre 2009 et 2014. Source EGB.

Année	Patients naïfs traités par médicament de référence		Patients naïfs traités par biosimilaires	
	Nombre	Proportion	Nombre	Proportion
2009	10 339	96%	460	4%
2010	11 488	96%	460	4%
2011	13 633	92%	1 260	8%
2012	12 794	88%	1 713	12%
2013	11 040	79%	2 959	21%
2014	1 140	77%	342	23%

Le nombre de patients naïfs traités par biosimilaires est croissant jusqu'en 2013, ce qui témoigne d'une augmentation de leur prescription au fil du temps.

4.2.4.3. Distribution de l'âge des patients naïfs

La Figure 42 montre la distribution de l'âge des patients naïfs traités par Eporex® ou l'un de ses biosimilaires lors de leur inclusion.

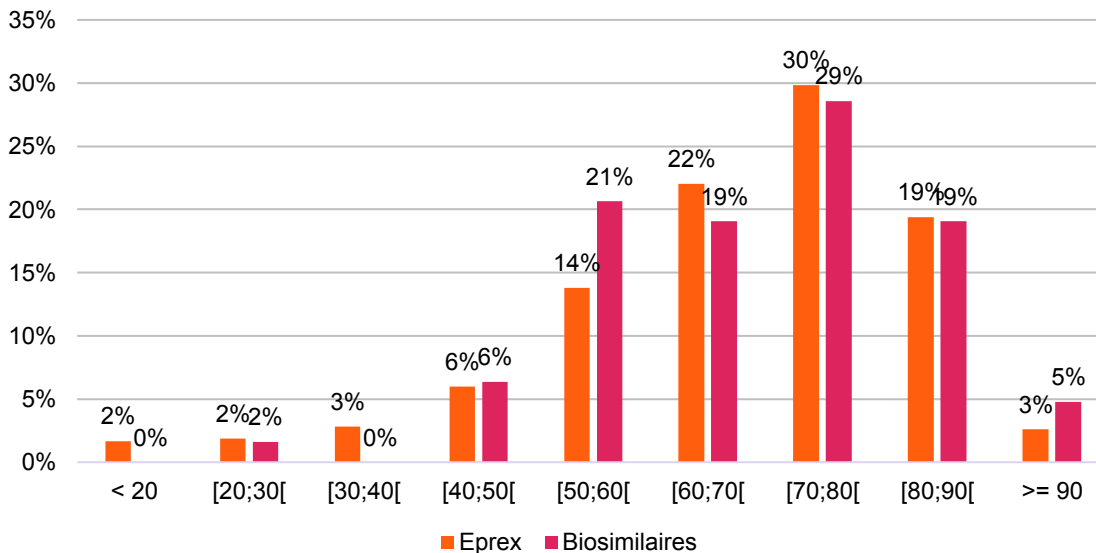


Figure 42. Distribution de l'âge des patients naïfs traités par Eporex® et ses biosimilaires entre 2009 et 2014. Source : EGB.

On observe que 73% des patients naïfs du groupe Epoetine (référence et biosimilaires confondus) appartiennent à la classe des plus de 60 ans. Le sexe ratio femme/homme de la population totale du groupe est de 1,04. Globalement, la distribution de l'âge ne met pas en évidence de différence entre les patients initiés sous médicament de référence et sous médicament biosimilaire. L'âge des patients n'est donc pas un critère de choix d'initiation sous médicament biosimilaire.

4.2.5. Analyse des anticorps monoclonaux : groupe Infliximab

4.2.5.1. Analyse économique

L'analyse des dépenses du groupe Infliximab débute en 2016, année pour laquelle les premières dépenses ont été constatées dans l'EGB. Les dépenses totales extrapolées du groupe (Tableau 35) sont de **954 M€** sur la période. Les biosimilaires Inflectra® et Remsima® représentent **10%** des dépenses totales du groupe, avec **7,3 M€** sur la période.

Tableau 35. Évolution des dépenses extrapolées de Remicade® et de ses biosimilaires à l'hôpital, de 2015 à 2016. Source : EGB.

Année	Médicament de référence Remicade®		Biosimilaire Inflectra® et Remsima®		Évolution des dépenses totales
	Dépenses	Proportion	Dépenses	Proportion	
2015	493 175 331 €	97%	15 306 862 €	3%	NA
2016	369 461 753 €	83%	76 451 386 €	17%	-12%
Total	862 637 084 €	90%	91 758 248 €	10%	NA

Les dépenses de Remicade® diminuent d'un taux de **-25%** entre 2015 et 2016, avec en parallèle une augmentation des dépenses des biosimilaires, dont le montant est multiplié par 5 durant la période. L'analyse des patients inclus (Tableau 39 en annexe) montre une diminution de 4 937 patients traités par le médicament de référence Remicade® et une augmentation de 4 865 patients traités par les biosimilaires, entre 2015 et 2016. Le nombre de patients inclus total diminue donc de 0,2%.

La Figure 43 montre l'évolution des dépenses de chaque médicament appartenant au groupe Infliximab, entre 2015 et 2016.

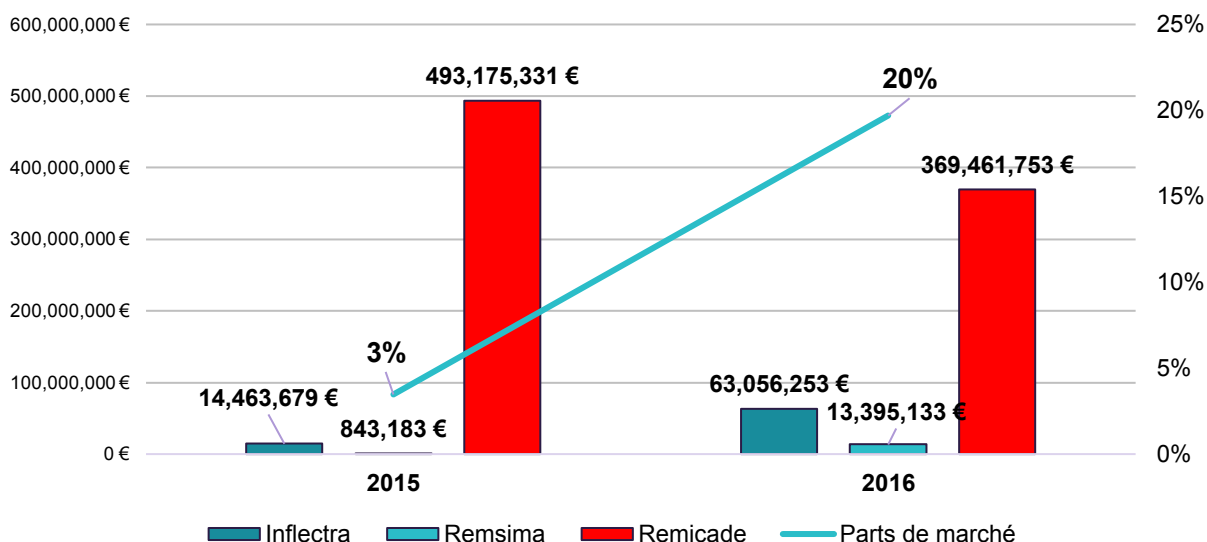


Figure 43. Évolution des dépenses de l'Assurance maladie extrapolées de Remicade®, Inflectra® et Remsima® entre 2015 et 2016 à l'hôpital (liste en sus des GHS). Source : EGB.

La pénétration des biosimilaires (Inflectra® + Remsima®) du groupe Infliximab est croissante d'un taux de + 567% sur la période, et atteint un taux de 20% en 2016.

En deux ans de commercialisation, les biosimilaires du groupe infliximab ont permis de diminuer les dépenses totales de 12% soit 62,5 M€, avec un nombre de patients inclus quasiment stable entre les années. On en déduit que les patients sont de plus en plus traités en 1^{ère} intention par un biosimilaire plutôt que par le médicament de référence, ce qui permet de diminuer les dépenses globales et générer des économies pour le système de soin.

4.2.5.2. Analyse du nombre de patients naïfs

Le Tableau 36 montre l'évolution du nombre de patients naïfs traités par le médicament de référence Remicade® et par les biosimilaires Inflectra® et Remsima®.

Tableau 36. Évolution de l'extrapolation des patients naïfs traités par biosimilaires versus référence entre 2015 et 2016. Source : EGB

Année	Patients initiés sous médicament de référence		Patients initiés sous biosimilaire	
	Nombre	Proportion	Nombre	Proportion
2015	7 713	84%	1 522	16%
2016	2 595	37%	4 391	63%

On observe entre 2015 et 2016 pour le groupe infliximab une croissance du nombre de patients naïfs initiés sous biosimilaires contrairement au nombre de patients naïfs initiés sous médicament de référence. **En 2016 environ 3 fois plus de patients naïfs sont traités par biosimilaires plutôt que par le médicament de référence. Cela montre une tendance à initier les patients directement sous biosimilaires désormais et non sous médicament de référence pour le groupe Infliximab.**

4.2.5.3. Distribution de l'âge des patients naïfs

La Figure 44 décrit la distribution de l'âge des patients naïfs traités par médicaments de référence et biosimilaires dans le groupe Infliximab.

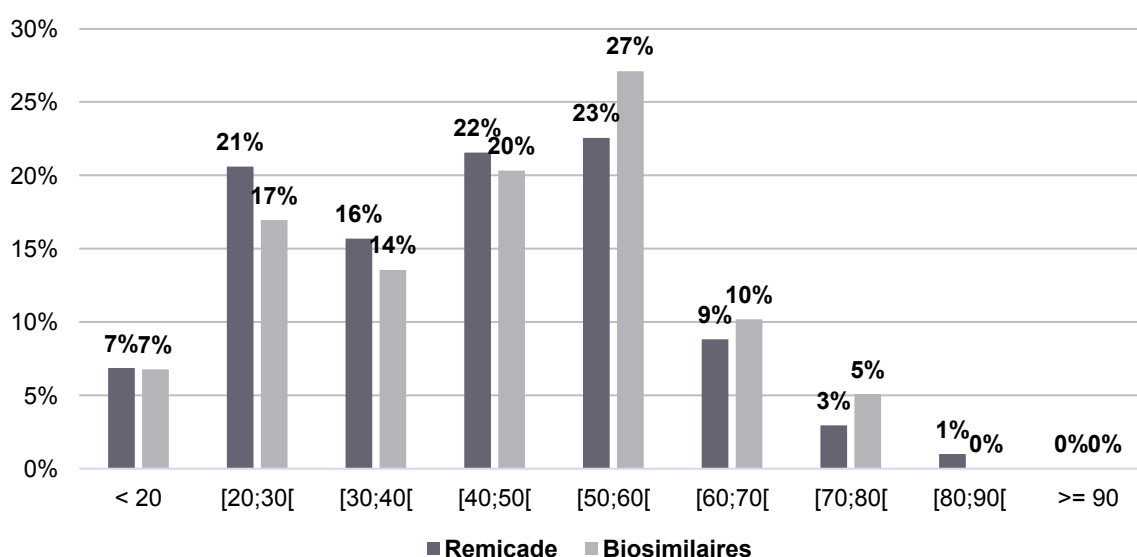


Figure 44. Distribution de l'âge des patients naïfs traités par Remicade® et ses biosimilaires entre 2015 et 2016. Source : EGB.

On observe que 33% et 55% des patients naïfs du groupe Infliximab (référence et biosimilaires confondus) appartiennent respectivement à la classe des 20 – 40 ans et 40 – 70 ans. Le sexe ratio femme/homme de la population totale du groupe est de 1,15.

5. Discussion

Pour rappel, cette étude a pour objectif d'évaluer l'impact économique de la pénétration des biosimilaires entre 2007 et 2017. L'extraction des données de l'EGB sur cette période a permis de montrer que les dépenses et la pénétration des biosimilaires sont globalement croissantes mais peuvent être très hétérogènes selon les classes, ce qui pose plusieurs interrogations.

5.1. Les biosimilaires dispensés en ville

Les dépenses totales des biosimilaires dispensés en ville ont progressé ces 10 dernières années (de 752 000€ à 149 M€ entre 2007 et 2017) mais restent minoritaires face aux dépenses des médicaments de référence : 698 M€ *versus* 6,5 Mds€ de dépenses cumulées sur l'ensemble de la période. A partir de 2015, les dépenses des médicaments de référence deviennent décroissantes, témoignant d'une diminution de leur prescription au profit des biosimilaires. A l'image des dépenses, la pénétration des biosimilaires en volume est croissante tout au long de l'étude, passant de 4% de parts de marché en 2010 à 19% en 2017. En valeur, les médicaments biosimilaires représentent 22% des dépenses de l'ensemble des groupes de médicament biologiques (biosimilaires + médicaments de références). Ceci est cohérent avec les données de ventes du GERS de 2018, où les médicaments biosimilaires représentent 23% du chiffre d'affaires de l'ensemble des médicaments biologiques (2).

Les taux de pénétration des biosimilaires varient fortement selon la classe. La part de marché (en volume) des biosimilaires de Neupogen® (filgrastim) est de 80% en 2017. En revanche elle est de 4% pour les biosimilaires de Lantus® (insuline glargine) et Enbrel® (etanercept) (respectivement Abasaglar® et Benapali®). Il en est de même avec le nombre de patients naïfs traités par biosimilaires *versus* référence, où 89% des patients naïfs sont traités par un biosimilaire dans le groupe Filgrastim, tandis que 16% des patients naïfs sont traités par un biosimilaire dans le groupe Insuline glargine, en 2017.

Le rapport « les médicaments biosimilaires en France à l'horizon 2020 » de Thesmar *et al* (22) tente d'apporter une piste de réflexion pour expliquer la disparité existante entre groupes de médicaments. Selon le rapport, cette disparité est liée aux spécificités des pathologies prises en charge par les biosimilaires : *« il est plus difficile de proposer une nouvelle spécialité biosimilaire à un petit groupe de malades chroniques qui sont soignés avec le même traitement depuis une longue période »*. Prenons l'exemple d'un patient atteint de polyarthrite rhumatoïde, traité et stabilisé depuis de nombreuses années par le médicament de référence Enbrel® (etanercept) : le handicap fonctionnel et l'impact sur la qualité de vie qu'engendre cette pathologie peut être un frein à l'adhésion du médecin et du patient à la prescription du

biosimilaire. A l'inverse, pour traiter des épisodes ponctuels d'une maladie, à l'image du filgrastim dans la prise en charge de neutropénies liées aux chimiothérapies, le médecin dispose d'une marge de manœuvre plus large, avec un flux de nouveaux patients plus fréquent et donc une prescription de biosimilaires facilitée. Pour augmenter la pénétration des biosimilaires dans des pathologies chroniques, l'enjeu sera d'initier les patients naïfs directement par un biosimilaire et de favoriser l'interchangeabilité en cours de traitement.

Le faible taux de pénétration observé pour les biosimilaires Abasaglar® et Benepali® s'explique par ailleurs par un recul insuffisant de 2 ans dans l'étude, leur mise sur le marché ayant été plus récente (2016). Ces deux groupes semblent prometteurs en termes d'économies pour le système de soin, au regard des dépenses de leurs médicaments de références Lantus® et Enbrel® qui sont les plus grandes de la période. Rappelons également que ces deux groupes sont également visés par les mesures incitatives à la prescription, et que les biosimilaires de Lantus® font l'objet de ROSP. Enfin, le groupe Insuline glargine dispose d'un fort potentiel de prescription en ville du fait de la prévalence élevée de patients diabétiques (population cible estimée à 811 400 et 813 200 patients (54)). Si les différents leviers énoncés ici sont actionnés, ces deux groupes seront source d'économies dans les années futures.

5.2. Les médicaments dispensés à l'hôpital

De la même façon que ce qui a été observé pour les médicaments dispensés en ville, les dépenses liées aux biosimilaires dispensés à l'hôpital ont progressé de 763 801€ à 76,4 M€ entre 2009 et 2016, mais restent minoritaires face aux dépenses des médicaments de référence : 101 M€ *versus* 5,5 Mds€ de dépenses cumulées sur l'ensemble de la période. Cependant ces résultats sont à interpréter avec prudence puisque l'analyse ne prend pas en compte les biosimilaires de Mabthera® (rituximab) qui représente pourtant plus de 50% des dépenses totales des médicaments de référence sur la période, avec 2,8 Mds€ de dépenses cumulées. D'autre part, les biosimilaires de Remicade® (infiximab) ne sont analysés que sur 2 années, alors que le médicament de référence est placé en 2^{ème} position des dépenses les plus importantes de l'étude, avec 2,5 Mds€ de dépenses cumulées.

En 2016, les médicaments biosimilaires représentent 9% des dépenses (en valeur) de l'ensemble des groupes de médicaments biologiques (biosimilaires et médicaments de référence), soit des dépenses de 76,4 M€. A titre comparatif, les données du GERS (2) de 2016 indiquent un chiffre d'affaires des biosimilaires à l'hôpital de 99 M€. Cependant, ce montant correspond aux ventes de médicaments, à la différence des résultats de l'étude qui

reflètent le montant remboursé par l'Assurance maladie des médicaments dispensés, pouvant expliquer la différence de montants.

Les résultats de l'analyse du marché hospitalier ne peuvent être comparés à ceux du marché de ville, puisque l'étude ne couvre que les années 2009 à 2016, et seulement deux groupes de biosimilaires ont été exploités, dont un radié de la liste en sus en 2014 (Epoetine). Pour apporter quelques éléments comparatifs, les analyses du GERS montrent qu'en 2018 le chiffre d'affaires des biosimilaires à l'hôpital est de 343 M€ *versus* 187 M€ en ville, ce qui correspond à une progression de 41% par rapport à 2017 (2).

La croissance du marché des biosimilaires s'accélère à l'hôpital, qui offre un environnement favorable au développement de ces médicaments. Le choix de référencer ou non des biosimilaires relève d'une décision collégiale réalisée en COMEDIMS¹⁸, qui a lieu en amont de la prise en charge du patient, ce qui facilite le traitement en 1^{re} intention des patients traités par biosimilaires. De plus, certaines mesures comme le CAQES renforcent la promotion des biosimilaires au sein des établissements de soins.

L'exemple du marché d'Inflectra® et Remsima® dans notre étude illustre ces propos puisqu'il met en avant des résultats prometteurs pour le marché des biosimilaires à l'hôpital. En deux ans de commercialisation, les biosimilaires du groupe infliximab ont permis de diminuer les dépenses totales de 12% soit 62,5 M€, avec un nombre de patients inclus quasiment stable entre les années (variation de 0,2%). L'analyse des patients naïfs en 2016 montre que 63% des patients sont traités en 1^{ère} intention par un biosimilaire. A titre comparatif, seulement 16% des patients naïfs étaient pris en charge en 1^{ère} intention par un biosimilaire du Remicade® en 2015. Cette évolution s'explique probablement par le mode de référencement des médicaments hospitaliers, qui fonctionne par appel d'offres. L'étude de Claude Le Pen *et al* (26) de 2015 montre par exemple que l'appel d'offres de l'AP-HP pour le référencement de l'infliximab a été remporté par un laboratoire de biosimilaire. La prescription des biosimilaires de l'infliximab est donc passée au premier plan.

5.3. Perspectives

L'étude a montré que les biosimilaires doivent être étudiés par groupe, car il existe une grande disparité dans leur évolution au fil du temps, en termes de dépenses et de parts de marché. Ceci a déjà été montré par Bocquet *et al* lors d'une analyse du marché des G-CSF (55) et des EPO (56) dans les cinq principaux marchés européens¹⁹ (EU-5) et le marché japonais (EPO uniquement), respectivement sur la période 2007-2011 et 2007-2012. Les résultats de ces

¹⁸ Commission du Médicament et des Dispositifs Médicaux Stériles

¹⁹ Allemagne, Espagne, France, Italie, Royaume-Unis

études montrent une hétérogénéité entre les différents marchés et entre les différents pays, à la fois en termes de pénétration, de circuit de distribution, de fixation de prix et de mesures incitatives. Ceci confirme l'hypothèse que le marché des biosimilaires n'est pas un marché unique et homogène.

D'une manière générale, la commercialisation des biosimilaires a un impact sur la diminution des dépenses des médicaments de référence, ce qui est favorable pour générer des économies pour le système de soin. La croissance des biosimilaires a été facilitée par la mise en place progressive des directives par les pouvoirs publics, incitant à la prescription notamment.

La croissance du marché des biosimilaires devrait s'accélérer dans les prochaines années, avec l'expiration des brevets d'autres médicaments coûteux pour le système de soins. Cette croissance pourra également passer par la promotion des biosimilaires par les autorités de santé, avec l'élargissement du champ d'action des mesures incitatives ainsi que des ROSEP à d'autres groupes de médicaments et via la mise en place de recommandations de prescriptions. La HAS a par exemple publié un rapport d'évaluation médico-économique sur la prise en charge des biothérapies dans la polyarthrite rhumatoïde (57) en mai 2019, qui recommande d'utiliser les séquences de biothérapies débutant par un biosimilaire, comme celui de l'Enbrel® (etanercept) ou celui d'Humira® (adalimumab), car font partie des stratégies thérapeutiques les plus efficaces (c'est-à-dire les plus coûts/efficaces). Cette recommandation de prescription de biosimilaire émise par une autorité de santé aura certainement un impact qu'il sera intéressant de mesurer dans les années à venir.

Certains points seront par ailleurs à clarifier de la part des autorités de santé, comme le droit de substitution par le pharmacien qui reste en suspens depuis la LFSS de 2014 et les méthodes de fixation du prix des biosimilaires par le CEPS qui ne sont toujours pas figées. Ce dernier point devrait évoluer lors de la renégociation de l'accord-cadre entre le CEPS et le LEEM fin 2019.

5.4. Biais et limites de l'étude

5.4.1. Limites liées à l'EGB et l'exploitation de la base

Les données de santé en vie réelle exploitées dans l'étude sont issues de l'EGB, qui représente 1/97^{ème} des bénéficiaires du SNIIRAM. On retrouve dans l'étude toutes les limites liées à cet échantillon, décrites au 1.3.3.1.

Une limite s'applique dans l'estimation des dépenses et du nombre de patients à l'échelle nationale, puisque les chiffres ont été extrapolés à partir des coefficients de la CNAM. Certains coefficients ne sont pas disponibles et ont donc dû être estimés. Enfin, suite aux problèmes inhérents aux bases de données (retards liés à l'absence d'accès au portail, et absence du PMSI 2017), les résultats de l'hôpital correspondent aux années 2009 à 2016 uniquement.

5.4.2. Limites liées à l'étude

Une limite s'applique aux parts de marché, qui ont été calculées en nombre de boîtes dispensées, sans ajustement par unité de médicament. Il peut ainsi se créer un effet volume (toutes les boîtes sont comptabilisées de la même manière qu'elles soient de 2 unités ou 5 unités par exemple) et un effet prix (le prix des biosimilaires est plus faible que celui des médicaments de référence, ne permettant pas de calculer la pénétration exacte). Le cas d'Omnitrope® (cf 4.1.3) illustre cette différence existante entre part de marché en valeur et en volume, qui varie de 57% en valeur à 37% en volume.

La définition du patient naïf introduit également une limite, puisqu'elle correspond à l'absence de traitement par un médicament du même groupe au moins un an auparavant. Le nombre de patients naïfs est donc surestimé par rapport au nombre de patients qui le sont réellement, puisque certains patients n'ayant pas été traités pendant au moins un an ont pu être comptés plusieurs fois dans l'étude comme naïf.

Conclusion

L'arrivée des médicaments biosimilaires sur le marché français est un levier potentiel d'économies pour le système de soins. Nous entrons dans une aire charnière où les brevets de médicaments biologiques de référence ayant un fort impact sur les dépenses de l'Assurance maladie arrivent à expiration, et où les politiques publiques mettent en place des mesures incitatives à la prescription des médicaments biosimilaires.

Cette étude menée à partir de données de santé en vie réelle issues de l'EGB permet à la fois de faire un état des lieux des dépenses de l'Assurance maladie relatives aux médicaments biologiques de référence et aux biosimilaires, de suivre l'évolution de ces dépenses sur une période de 10 ans (2007-2017), ainsi que de caractériser les patients pris en charge par ces médicaments en France.

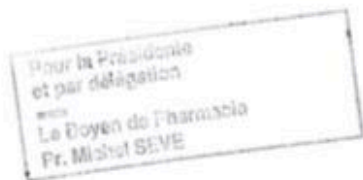
Les dépenses de l'Assurance maladie entre 2007 et 2017 sont estimées à 6,5 milliards € pour les médicaments biologiques de référence et à 698 millions € pour les médicaments biosimilaires. Ces dépenses sont croissantes pour les biosimilaires sur l'ensemble de la période, contrairement aux dépenses des médicaments de référence qui sont décroissantes à partir de 2015. Ceci est en lien avec le taux de pénétration des biosimilaires qui progresse de 4% à 19% entre 2010 et 2017. Les résultats sont particulièrement encourageants pour les biosimilaires du filgrastim et de l'epoetine. En 2017, ils affichent des taux de pénétration respectifs de 80% et 63%. L'analyse des patients naïfs pour ces mêmes groupes montre respectivement que 8 fois plus et 2 fois plus de patients sont traités en première intention par un biosimilaire du filgrastim et de l'epoetine, plutôt que par le médicament de référence en 2017. Les médicaments biosimilaires Benepali® (etanercept) et Abasaglar® (insuline glargine), mis sur le marché en 2016, ont les dépenses et les taux de pénétration les plus faibles sur la période. Ce sont ces deux groupes qui sont visés par les mesures incitatives à la prescription, émises en 2018 par les pouvoirs publics.

Dans l'ensemble, l'objectif fixé par la stratégie nationale de santé de 80% de pénétration des biosimilaires semble atteignable si l'évolution des parts de marché suit la tendance actuelle observée dans cette étude.

Il sera intéressant de poursuivre cette étude dans les années à venir, afin notamment d'évaluer l'impact des mesures incitatives à la prescription des biosimilaires de l'Enbrel® (etanercept) et de Lantus® (insuline glargine), qui viennent d'être élargie en 2019 au médicament réalisant le plus gros chiffre d'affaires au monde : Humira® (adalimumab).

VU ET PERMIS D'IMPRIMER
Grenoble, le : 10/05/2019

LE DOYEN



Michel SEVE

A handwritten signature in blue ink, consisting of a large loop followed by a few strokes.

LE DIRECTEUR DE THESE :

MME BLEIN Cécile

A handwritten signature in blue ink, featuring a large, stylized initial 'B' followed by several loops.

LE TUTEUR UNIVERSITAIRE :

A handwritten signature in blue ink, consisting of a large, stylized initial 'P' followed by several loops.

Pr Pierrick BEDOUCH
Pharmacien PU-PH
Responsable de Pôle
Pôle Pharmacie
CHU GRENOBLE ALPES
N° ordre de section : 120414-H
N° RPPS : 10001813269

Bibliographie

1. Top Drugs & Pharma Companies of 2018 by Revenues | LinkedIn [Internet]. [cité 4 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.linkedin.com/pulse/top-drugs-pharma-companies-2018-revenues-caroline-polge-mehta/>
2. GERS. Le point chiffré du GERS. Mars 2019.
3. Qu'est-ce que le SNDS ? | SNDS [Internet]. 2019 [cité 11 févr 2019]. Disponible sur: <https://www.snds.gouv.fr/SNDS/Qu-est-ce-que-le-SNDS>
4. Code de la santé publique - Article L5121-1 [Internet]. Code de la santé publique. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000026499732&cidTexte=LEGITEXT000006072665>
5. Bocquet F. Les médicaments biosimilaires : enjeux économiques et politiques. Editions de santé. 2015. (HYGIEA).
6. Les entreprises du médicament (LEEM). Biomédicament, état des lieux. 2014. [Internet]. [cité 16 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.leem.org/sites/default/files/Biom%C3%A9dicaments-etat-des-lieux-2014.pdf>
7. Agence Nationale de Sécurité du Médicament. Etats des lieux sur les médicaments biosimilaires. Mai 2016.
8. Les médicaments biosimilaires - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. 2019 [cité 11 févr 2019]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/Activites/Medicaments-biosimilaires/Les-medicaments-biosimilaires/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Medicaments-biosimilaires/Les-medicaments-biosimilaires/(offset)/0)
9. Guideline on Similar Biological Medicinal Products. 2005;7.
10. LES MEDICAMENTS BIOSIMILAIRES EN FRANCE : QUELLES PERSPECTIVES DE CROISSANCE A L'HORIZON 2020 ? | LinkedIn [Internet]. [cité 16 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.linkedin.com/pulse/les-medicaments-biosimilaires-en-france-quelles-de-charrondi%C3%A8re/>
11. Commission Européenne. Ce qu'il faut savoir sur les médicaments biosimilaires. 2013.
12. European Medicines Agency. Les médicaments biosimilaires dans l'UE. Guide d'information destiné aux professionnels de la santé. 2017. [Internet]. [cité 19 févr 2019]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/documents/leaflet/biosimilars-eu-information->

13. Ct A. Service médical rendu (SMR) Le médicament a-t-il suffisamment d'intérêt clinique pour être pris en charge par la solidarité nationale ? :2.
14. Berthet M. Evaluation de l'impact du changement de mode de financement des médicaments onéreux sur leur utilisation à l'hôpital : Exemple des Agents Stimulant de l'Erythropoïèse chez les patients dialysés au Centre Hospitalier Universitaire de Reims. 2017.
15. Décret n° 2016-349 du 24 mars 2016 relatif à la procédure et aux conditions d'inscription des spécialités pharmaceutiques sur la liste mentionnée à l'article L. 162-22-7 du code de la sécurité sociale. 2016-349 mars 24, 2016.
16. IQVIA Institute. Advancing Biosimilar Sustainability in Europe. September 2018.
17. Les entreprises du médicament en France. Bilan économique. 2018 [Internet]. [cité 17 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.leem.org/sites/default/files/2018-07/020718-BilanEco2018-BD.pdf>
18. Haustein R, de Millas C, Höer A, Häussler PB. Saving money in the European healthcare systems with biosimilars. Generics Biosimilars Initiat J. 2012;7.
19. Cours des comptes. Rapport sur l'application des lois de financement de la sécurité sociale 2017 - La fixation du prix des médicaments : des résultats significatifs, des enjeux toujours majeurs d'efficience et de soutenabilité, un cadre d'action à fortement rééquilibrer. 2017.
20. Comité Economique des Produits de Santé. Rapport d'activité 2017. Septembre 2018. [Internet]. [cité 11 févr 2019]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/ceps_rapport_d_activite_2017_20181029.pdf
21. IMS Institute. Delivering on the Potential of Biosimilar Medicines. The role of functioning competitive markets. Mars 2016 [Internet]. [cité 4 mars 2019]. Disponible sur: <https://www.iqvia.com/-/media/iqvia/pdfs/institute-reports/delivering-on-the-potential-of-biosimilar-medicines.pdf>
22. Les Échos études, Thesmar F, Uguen O, Groupement pour l'élaboration et la réalisation de statistiques (France). Les médicaments biosimilaires en France à l'horizon 2020: enjeux et perspectives d'un marché stratégique. Paris: « Les Échos » solutions; 2017.
23. APMnews - Prescription hospitalière de biosimilaires délivrés en ville: extension de l'expérimentation à l'adalimumab (officiel) [Internet]. [cité 27 févr 2019]. Disponible sur: <https://www.apmnews.com/depeche/0/331959/prescription-hospitaliere-de-biosimilaires->

delivres-en-ville-extension-de-l-experimentation-a-l-adalimumab--officiel-

24. Comité Economique des Produits de Santé, rapport d'activité 2014 [Internet]. [cité 20 févr 2019]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/ra_2014_final_v2_01102015.pdf
25. CEPS. Comité Economique des Produits de Santé. Rapport d'activité 2014/2015. [Internet]. 2015 [cité 12 févr 2019]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/ra_2014_final_v2_01102015.pdf
26. C. Le Pen. L'effet économique de la concurrence des biosimilaires, exemple de l'infliximab. 2017.
27. Comité Economique des Produits de Santé. Rapport d'activité 2017. Septembre 2018. [Internet]. [cité 11 févr 2019]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/ceps_rapport_d_activite_2017_20181029.pdf
28. Caisse Nationale de l'Assurance Maladie. Améliorer la qualité du système de santé et maîtriser les dépenses. Propositions de l'Assurance Maladie pour 2019. Juillet 2018 [Internet]. [cité 28 févr 2019]. Disponible sur: https://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/rapport-charges-et-produits-2019_cp19_01.pdf
29. Projet de loi de financement de la sécurité sociale pour 2014 [Internet]. [cité 25 févr 2019]. Disponible sur: http://www.securite-sociale.fr/IMG/pdf/plfss_2014_expose_motifs_cm_09.10.2013.pdf
30. Ministère des solidarités et de la santé. Instruction n° DGOS/PF2/DSS/1C/DSS/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. 15 novembre 2017. [Internet]. [cité 27 févr 2019]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/fichiers/bo/2017/17-10/ste_20170010_0000_0032.pdf
31. Jørgensen KK, Olsen IC, Goll GL, Lorentzen M, Bolstad N, Haavardsholm EA, et al. Switching from originator infliximab to biosimilar CT-P13 compared with maintained treatment with originator infliximab (NOR-SWITCH): a 52-week, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *The Lancet*. juin 2017;389(10086):2304-16.
32. Aude Expert. Points de repere n°49. Les prescriptions hospitalières de médicaments délivrés en ville en 2016 et les évolutions depuis 2004. Février 2018. [Internet]. [cité 12 févr 2019]. Disponible sur: https://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/Points_de_repere_n_49_-

_Les_PHMEV_en_2016.pdf

33. Ministère des solidarités et de la santé. Instruction no 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 [Internet]. [cité 28 avr 2019]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/fichiers/bo/2018/18-03/ste_20180003_0000_0090.pdf
34. Ministère des affaires sociales et de la santé. Arrêté du 27 avril 2017 relatif au contrat type d'amélioration de la qualité et de l'efficacité des soins mentionné à l'article L. 162-30-2 du code de la sécurité sociale [Internet]. [cité 27 févr 2019]. Disponible sur: <http://www.omedit-normandie.fr/media-files/7668/caques-texte-2.pdf>
35. HAS. Commission de la transparence Avis 18 avril 2018 [Internet]. [cité 27 févr 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-16883_LANTUS_TOUJEO_PIS_RI_AVIS2_CT16883.pdf
36. Ministère des solidarités et de la santé. Arrêté du 2 octobre 2018 fixant la liste des établissements retenus dans le cadre de l'expérimentation pour l'incitation à la prescription hospitalière de médicaments biologiques similaires délivrés en ville.
37. APMnews - L'expérimentation sur la prescription hospitalière de biosimilaires délivrés en ville se précise [Internet]. [cité 28 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.apmnews.com/story.php?uid=99745&objet=323337>
38. Ministère des solidarités et de la santé. Arrêté du 12 février 2019 relatif à l'expérimentation pour l'incitation à la prescription hospitalière de médicaments biologiques similaires délivrés en ville.
39. Projet de loi de financement de la sécurité sociale pour 2019 [Internet]. [cité 4 mars 2019]. Disponible sur: <http://www.assemblee-nationale.fr/15/projets/pl1297-ei.asp>
40. LOI n° 2016-41 du 26 janvier 2016 de modernisation de notre système de santé. 2016-41 janv 26, 2016.
41. Ministère des solidarités et de la santé. Stratégie nationale de santé 2018-2022. 2017 [Internet]. [cité 30 avr 2019]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/dossier_sns_2017_vdef.pdf
42. Bégaud B, Polton D. Les données de vie réelle, un enjeu majeur pour la qualité des soins et la régulation du système de santé. :105.
43. Code de la sécurité sociale - Article L161-28-1 [Internet]. Code de la sécurité sociale févr 26, 2019. Disponible sur:

<https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006073189&idArticle=LEGIARTI000031931979&dateTexte=&categorieLien=id>

44. ameli.fr - Sniiram [Internet]. 2019 [cité 13 févr 2019]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/sniiram/structure-du-sniiram.php>
45. Présentation | Publication ATIH [Internet]. [cité 13 févr 2019]. Disponible sur: <https://www.atih.sante.fr/mco/presentation>
46. De Roquefeuil L, Studer A, Neumann A, Merlière Y. L'échantillon généraliste de bénéficiaires : représentativité, portée et limites. *Prat Organ Soins*. 2009;40(3):213.
47. Vuillemenot. SNDS et EGB. Bases de données médico-administratives: accessibilité et structure de ses données. 2018 [Internet]. [cité 2 juin 2019]. Disponible sur: http://www.iferiss.org/images/IFERISS/Seminaire/Presentation_Projetee/SNDS_EGB_Vuillemenot_12042018.pdf
48. Tuppin P, Rudant J, Constantinou P, Gastaldi-Ménager C, Rachas A, de Roquefeuil L, et al. Value of a national administrative database to guide public decisions: From the système national d'information interrégimes de l'Assurance Maladie (SNIIRAM) to the système national des données de santé (SNDS) in France. *Rev D'Épidémiologie Santé Publique*. oct 2017;65:S149-67.
49. Échantillon Généraliste de Bénéficiaires - SNIIR-AM / Portail Epidemiologie - France | Health Databases [Internet]. [cité 11 févr 2019]. Disponible sur: <https://epidemiologie-france.aviesan.fr/epidemiologie-france/fiches/echantillon-generaliste-de-beneficiaires-sniir-am>
50. Délibération de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés. 2018-134 avr 12, 2018.
51. BdM_IT: Recherche par code [Internet]. 2019 [cité 13 févr 2019]. Disponible sur: http://www.codage.ext.cnamts.fr/codif/bdm_it/index.php?p_site=AMELI
52. Unités communes de dispensation prises en charge en sus | Publication ATIH [Internet]. [cité 13 févr 2019]. Disponible sur: <https://www.atih.sante.fr/unites-communes-de-dispensation-prises-en-charge-en-sus>
53. IR SJP V — ameli.fr - Wiki SNIIRAM [Internet]. 2019 [cité 11 avr 2019]. Disponible sur: http://open-data-assurance-maladie.ameli.fr/wiki-sniiram/index.php/IR_SJP_V
54. ABASAGLAR-Avis-de-Transparence-inscription-23-sept-15.pdf [Internet]. [cité 27 mai

2019]. Disponible sur: <https://www.lilly.fr/global/img/FR/Nos-medicaments/PDFs/Abasaglar/ABASAGLAR-Avis-de-Transparence-inscription-23-sept-15.pdf>

55. Bocquet F, Paubel P, Fusier I, Cordonnier A-L, Le Pen C, Sinègre M. Biosimilar Granulocyte Colony-Stimulating Factor Uptakes in the EU-5 Markets: A Descriptive Analysis. *Appl Health Econ Health Policy* [Internet]. 1 mars 2014 [cité 1 mars 2019]; Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/s40258-014-0087-8>

56. Bocquet F, Paubel P, Fusier I, Cordonnier A-L, Sinègre M, Le Pen C. Biosimilar Versus Patented Erythropoietins: Learning from 5 Years of European and Japanese Experience. *Appl Health Econ Health Policy*. févr 2015;13(1):47-59.

57. 2019 - Haute Autorité de santé.pdf [Internet]. [cité 26 mai 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2019-05/rapport_evaluation_medico-economique_polyarthrite_rhumatoide.pdf

Annexe

Tableau 37. Code de la table « IR_SJP_V » permettant de classer les prescripteurs en hospitaliers ou libéraux.

Codes prescripteurs		
PHEV	Prescriptions de ville	NR
55, 61, 62	51, 63, 64, 69	90, 98, 99

**Tableau 38. Évolution du nombre de patients inclus extrapolé en ville, par groupe de médicament sur la période d'étude (2007-2017).
Source : EGB.**

Année	Epoetine		Etanercept		Filgrastim		Follitropine		Insuline glargine		Somatotropine	
	Référence	Biosimilaire	Référence	Biosimilaire	Référence	Biosimilaire	Référence	Biosimilaire	Référence	Biosimilaire	Référence	Biosimilaire
2007	35 498		17 577		9 535		29 639		261 122		5 284	230
2008	35 383		20 219		11 948		32 396		296 505		4 251	460
2009	33315	1 264	24 584		10 339	1 264	33 430		336 484		4 710	919
2010	33201	4 480	31 592		12 177	5 629	36 877		397 606		6 089	1 838
2011	40554	5 155	35 170		11 685	11 685	43 647		459 958		5 270	1 604
2012	33927	10 052	35 069		13 137	21 018	56 658		491 535		5 026	2 056
2013	33347	11 836	37 216		9 560	23 331	53 947		539 126		5 008	2 504
2014	32029	15 616	39 552		8 891	29 864	54 484		579 377		4 217	3 192
2015	22530	14 411	38 767		6 901	28 923	53 076	2131	590 537		3 450	3 349
2016	19761	23 055	37 526	200	7 485	35 530	52 596	8982	613 489	4 990	3 194	3 194
2017	14172	24 651	35 329	1 896	6 188	41 317	54 291	14970	574 050	25 848	3 493	3 393

Tableau 39. Évolution du nombre de patients inclus extrapolé à l'hôpital, par groupe de médicament sur la période d'étude (2009-2016). Source : EGB

Année	Epoetine		Etanercept		Infliximab		Rituximab	
	Référence	Biosimilaire	Référence	Biosimilaire	Référence	Biosimilaire	Référence	Biosimilaire
2009	11 718	460	689		19 644		17 692	
2010	13 211	804	1 264		21 942		24 700	
2011	16 268	2 062	1 260		26 692		26 349	
2012	16 563	2 399	914		28 215		29 814	
2013	14 340	3 642	1 366		30 615		33 347	
2014	3 419	1 140	570		34 423		36 133	
2015			812		32 881	1 522	33 084	
2016			499		27 945	6 387	35 929	



Serment de Galien



« Je jure en présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque ».