



Adoption des médicaments biosimilaires au Centre Hospitalier Intercommunal de Toulon – La Seyne-sur-Mer

Thomas Iliou

► To cite this version:

Thomas Iliou. Adoption des médicaments biosimilaires au Centre Hospitalier Intercommunal de Toulon – La Seyne-sur-Mer. Sciences pharmaceutiques. 2020. dumas-02964445

HAL Id: dumas-02964445

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02964445>

Submitted on 12 Oct 2020

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.

MÉMOIRE
DU DIPLÔME D'ÉTUDES SPECIALISÉES
DE PHARMACIE OPTION PHARMACIE HOSPITALIÈRE –
PRATIQUE ET RECHERCHE

Soutenu le 8 octobre 2020 à 15 h

Par M. ILIOU THOMAS
Né(e) le 28 mai 1988

Conformément aux dispositions de l'Arrêté du 04 octobre 1988
tenant lieu de

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

----oOo----

TITRE :

Adoption des médicaments biosimilaires au Centre Hospitalier Intercommunal de Toulon –
La Seyne-sur-mer

----oOo----

JURY :

Président : Pr Benjamin Guillet

Membres : Dr Hélène Peyriere

Dr Julie Coussirou

Dr Pierre Castro

27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

ADMINISTRATION :

<i>Doyen :</i>	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Vice-Doyens :</i>	M. Jean-Paul BORG, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT
<i>Chargés de Mission :</i>	Mme Pascale BARBIER, M. David BERGE-LEFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, Mme Frédérique GRIMALDI
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Jacques REYNAUD, M. Pierre TIMON-DAVID, M. Patrice VANELLE
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Jean-Pierre REYNIER, M. Henri PORTUGAL
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Aimé CREVAT, M. Bernard CRISTAU, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. José MALDONADO, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Florence GAUREL
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Aurélie BELENGUER
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Nathalie BESNARD

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

PROFESSEURS

BIOPHYSIQUE	M. Vincent PEYROT M. Hervé KOVACIC
GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE	M. Christophe DUBOIS
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETIQUE	M. Philippe PICCERELLE

MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE

M. Robert GILLI
Mme Odile RIMET-GASPARINI
Mme Pascale BARBIER
M. François DEVRED
Mme Manon CARRE
M. Gilles BREUZARD
Mme Alessandra PAGANO

GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE

M. Eric SEREE-PACHA
Mme Véronique REY-BOURGAREL

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Pascal PRINDERRE
M. Emmanuel CAUTURE
Mme Véronique ANDRIEU
Mme Marie-Pierre SAVELLI

NUTRITION ET DIETETIQUE

M. Léopold TCHIAKPE

A.H.U.

THERAPIE CELLULAIRE

M. Jérémy MAGALON

ENSEIGNANTS CONTRACTUELS

ANGLAIS

Mme Angélique GOODWIN

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe CHARPIOT

PROFESSEURS

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE

M. Philippe CHARPIOT

BIOLOGIE CELLULAIRE

M. Jean-Paul BORG

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
Mme Laurence CAMOIN-JAU
Mme Florence SABATIER-MALATERRE
Mme Nathalie BARDIN

MICROBIOLOGIE

M. Jean-Marc ROLAIN
M. Philippe COLSON

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET
ZOOLOGIE

Mme Nadine AZAS-KREDER

MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE

Mme Dominique JOURDHEUIL-RAHMANI
M. Thierry AUGIER
M. Edouard LAMY
Mme Alexandrine BERTAUD
Mme Claire CERINI
Mme Edwige TELLIER
M. Stéphane POITEVIN

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Aurélie LEROYER
M. Romaric LACROIX
Mme Sylvie COINTE

MICROBIOLOGIE

Mme Michèle LAGET
M. Michel DE MEO
Mme Anne DAVIN-REGLI
Mme Véronique ROUX
M. Fadi BITTAR
Mme Isabelle PAGNIER
Mme Sophie EDOUARD
M. Seydina Mouhamadou DIENE

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE

Mme Carole DI GIORGIO
M. Aurélien DUMETRE
Mme Magali CASANOVA
Mme Anita COHEN

BIOLOGIE CELLULAIRE

Mme Anne-Catherine LOUHMEAU

A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

M. Maxime LOYENS

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION

Mme Catherine BADENS

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES

M. Philippe GALLICE

CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE –
CHIMIE THERAPEUTIQUE

M. Pascal RATHELOT
M. Maxime CROZET

CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE

M. Patrice VANELLE
M. Thierry TERME

PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE

Mme Evelyne OLLIVIER

MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL Mme Joëlle MOULIN-TRAFFORT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD Mme Camille DESGROUAS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. David BERGE-LEFRANC M. Pierre REBOUILLON
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Sandrine FRANCO-ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA Mme Manon ROCHE
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE	M. Riad ELIAS Mme Valérie MAHIOU-LEDDER Mme Sok Siya BUN Mme Béatrice BAGHDIKIAN

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Anne-Marie PENET-LOREC
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Cyril PUJOL
DROIT ET ECONOMIE DE LA PHARMACIE	M. Marc LAMBERT
GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	Mme Félicia FERRERA

A.H.U.

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	M. Mathieu CERINO
--	-------------------

ATER

CHIMIE ANALYTIQUE	M. Charles DESMACHELIER
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Fanny MATHIAS

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS

PHARMACIE CLINIQUE	Mme Diane BRAGUER M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE GENERALE	M. Bruno LACARELLE
TOXICOLOGIE DE L'ENVIRONNEMENT	Mme Frédérique GRIMALDI

MAITRES DE CONFERENCES

PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET Mme Emmanuelle MANOS-SAMPOL
TOXICOCINETIQUE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Joseph CICCOLINI Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA
TOXICOLOGIE GENERALE ET PHARMACIE CLINIQUE	M. Pierre-Henri VILLARD Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU Mme Marie-Anne ESTEVE

A.H.U.

PHARMACIE CLINIQUE	M. Florian CORREARD
PHARMACOCINETIQUE	Mme Nadège NEANT

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE
--

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Marie-Hélène BERTOCCHIO, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire

Mme Florence LEANDRO, Pharmacien adjoint

M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire

M. Patrick REGGIO, Pharmacien conseil, DRSM de l'Assurance Maladie

Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien attaché

Mme TONNEAU-PFUG, Pharmacien adjoint

M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier

M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 22 février 2018

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury :

À Monsieur le Professeur Benjamin Guillet, Je vous remercie de participer à la présidence de ce jury. Je vous prie d'agréer toute ma gratitude.

À Madame le Docteur Hélène Peyrière, Je vous remercie de faire partie de ce jury. Je vous prie d'agréer toute ma gratitude.

À Madame le Docteur Julie Coussirou, Je te remercie infiniment d'avoir accepté, la direction de cette thèse.

À Monsieur Docteur Pierre Castro, Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury.

Au docteur Wajsbrot pour avoir beaucoup contribué à l'élaboration de cette thèse

A mes amis, A ma famille, A mon titi

« L'Université n'entend donner aucune approbation, ni improbation aux opinions émises dans les thèses. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs. »

Table des matières

Adoption des médicaments biosimilaires au Centre Hospitalier Intercommunal de Toulon – La Seyne-sur-mer	1
REMERCIEMENTS	2
1 Listes des abréviations :	6
2 Liste des figures	8
3 Introduction	10
4 Le médicament	13
4.1 Définition	13
4.2 Du développement d'un médicament et mise sur le marché	13
5 Du biomédicament à son similaire biologique	15
5.1 Le biomédicament	15
5.1.1 Définition	16
5.1.2 Caractéristiques des molécules biologiques	17
5.1.3 Structure	17
5.1.4 Fabrication	18
5.1.5 Système immunitaire et biomédicament	21
5.1.6 Cadre réglementaire général du biomédicament	22
5.2 Le médicament biosimilaire	24
5.2.1 Définition	24
5.2.2 Médicament biosimilaire et médicament générique	25
5.2.3 Cadre réglementaire	26
5.2.4 Concept de biosimilarité applicable au biomédicament de référence	30
5.2.5 Extrapolation des données	31
5.2.6 Biosimilaire et sécurité	33
5.2.7 Conséquences économiques	33
5.2.8 Interchangeabilité	34
6 Les biosimilaires au C.H.I.T.S	37

6.1	Enjeu réglementaire	37
6.2	Enjeu économique	38
7	Enquête auprès du corps médical du C.H.I.T.S : Objectif de l'étude	40
8	Enquête auprès du corps médical du C.H.I.T.S : Matériel et méthodes	41
9	Enquête auprès du corps médical du C.H.I.T.S : Résultats	42
9.1	Question 1 : Votre statut ?.....	42
9.2	Question 2 : Votre tranche d'âge ?	43
9.3	Question 3 : le biosimilaire est le générique des médicaments biologiques ?	43
9.4	Question 4 : Le profil d'immunogénicité du biosimilaire est différent du produit de référence ?.....	45
9.5	Question 5 : Il est obligatoire d'informer son patient lorsqu'on lui prescrit un biosimilaire ? 47	
9.6	Question 6 : Les biosimilaires font réaliser des économies importantes à l'hôpital ?	49
9.7	Question 7 : Les biosimilaires permettent de limiter les risques de rupture de stock ?.....	50
9.8	Question 8 : Le médicament biologique de référence peut être remplacé pour son biosimilaire lors de sa délivrance par le pharmacien ?.....	52
9.9	Question 9 : Le changement d'un traitement de référence pour un biosimilaire peut être proposé à tout moment du traitement ?.....	54
9.10	Question 10 : Êtes-vous favorable aux biosimilaires ?.....	56
9.11	Question 11 : Êtes-vous favorable aux génériques ?	57
9.12	Question 12 : Citer des biosimilaires ?.....	59
9.13	Question 13 : Avez-vous des remarques concernant les biosimilaires ?	60
10	Discussion	61
11	CONCLUSION	80
12	Références	82

1 Listes des abréviations :

ADN: Acide DésoxyriboNucléique

AFA: Association Français Aupetit

AMM: Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM: Agence Nationale de Sécurité du Médicament

ARS: Agence Régionale de Santé

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

CEPS: Comité économique des produits de santé

CIP: Code Identifiant de Présentation

C.H.I.T.S: Centre hospitalier Intercommunal de Toulon - La Seyne-sur-Mer

CHMP: Comité des médicaments à usage humain

CMS: Centers for medicare and Medicaid Services

COMEDIMS: la Commission du MEDicament et des DISpositifs Médicaux Stériles

COVID-19: coronavirus disease 2019

CSP: Code de la santé publique

DPI: Dossier Patient Informatisé

EMA: Agence Européenne du Médicament

EPO: Erythropoïétine

FDA: Food and Drug Administration

G-CSF: Facteur de stimulation des colonies de granulocytes

GERS: Groupe pour l'Élaboration et la Réalisation de Statistiques

HAS: Haute Autorité de Santé

ISRS: Inhibiteur Sélectif de la Recapture de la Sérotonine

MICI: Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin

PGR: Plan de gestion des risques

PH: Praticien Hospitalier

PMSI: Programme de médicalisation des systèmes d'information

PRAC: Comité pour l'évaluation des risques

PSUR: Rapports périodiques actualisés de sécurité

RCP: Résumé Caractéristiques du Produit

UE: Union Européenne

2 Liste des figures

Figure 1 : Coût des médicaments biologiques par classe pharmaceutique en 2014

Figure 2 : Comparaison structurale des médicaments d'origine chimiques et d'origine biologique

Figure 3 : Processus standard de fabrication d'un biomédicament

Figure 4 : Schéma de la procédure centralisée de l'EMA

Figure 5 : Évolution en fonction du temps des autorisations des médicaments biosimilaires en Europe comparé aux États-Unis d'Amérique.

Figure 6 : Comparaison des biomédicaments et des médicaments biosimilaires concernant les données nécessaires pour l'AMM

Figure 7 : Étapes de développement d'un médicament biosimilaire

Figure 8 : Nombre de changements de processus de fabrication par biomédicament après autorisation de mise sur le marché.

Figure 9 : Schéma exposant des Variabilités potentielles entre des lots d'un médicament biologique.

Figure 10 : Politique d'interchangeabilité dans les pays Européen

Figure 11 : Répartition des prescriptions hospitalières exécutées en ville pour l'année 2018/2019 provenant du C.H.I.T.S

Figure 12 : Évaluation du coût financier des médicaments biologiques de référence par rapport à leurs médicaments biosimilaires sur l'année 2019 au C.H.I.T.S (prix hors taxe en euro).

Figure 13 : Diagramme représentant la répartition des statuts des participants à notre enquête.

Figure 14 : Diagramme représentant la répartition en tranches d'âge des participants à notre enquête.

Figure 15 : Réponses à la question 3 « le biosimilaire est le générique des médicaments biologiques ? »

Figure 16 : Réponses à la question 4 « Le profil d'immunogénicité du biosimilaire est différent du produit de référence ? »

Figure 17 : Réponses à la question 5 « Il est obligatoire d'informer son patient lorsqu'on lui prescrit un biosimilaire ? »

Figure 18 : Réponses à la question 6 « Les biosimilaires font réaliser des économies importantes à l'hôpital ? »

Figure 19 : Réponses à la question 7 « Les biosimilaires permettent de limiter les risques de rupture de stock ? »

Figure 20 : Réponses à la question 8 « Le médicament biologique de référence peut être remplacé pour son biosimilaire lors de sa délivrance par le pharmacien ? »

Figure 21 : Réponses à la question 9 « Le changement d'un traitement de référence pour un biosimilaire peut être proposé à tout moment du traitement ? »

Figure 22 : Réponses à la question 10 « Êtes-vous favorable aux biosimilaires ? »

Figure 23 : Réponses à la question 11 « Êtes-vous favorable aux génériques ? »

3 Introduction

Depuis les années 1990 les biomédicaments ont changé la prise en charge d'une importante part des maladies chroniques (maladies auto-immunes, diabète, déficit hormonal) mais aussi des maladies aiguës (cancer, thrombose, aplasie). Ces pathologies concernent une part croissante de la population en France, notamment pour le cancer du sein qui représente le premier cancer féminin avec une incidence en 2018 de 58 459 cas et de 12 146 décès. Ces maladies ont un impact conséquent sur la santé publique et font de plus en plus l'objet de thérapies innovantes. Effectivement, les pathologies concernées par la prise en charge par des biomédicaments sont souvent responsables d'un état de santé affaibli ou invalidantes. Elles bouleversent la vie des patients, d'un point de vue psychologique, physique ainsi que personnel et professionnel. Le traitement de ces maladies par des biomédicaments a donc permis une amélioration majeure de la vie et de l'état de santé des patients que ce soit d'un point de vue clinique et biologique, mais aussi du point de vue d'un gain de qualité de vie majeur et qui n'est pas remis en cause aujourd'hui.

Pourtant, ces traitements biologiques sont très coûteux et l'arrivée sur le marché des médicaments biosimilaires devient une solution économique. Actuellement, les brevets d'un grand nombre de biomédicaments expirent. A l'expiration du brevet, les procédés de fabrication et l'utilisation de l'invention peuvent être librement exploités. Ainsi, tout laboratoire le désirant peut copier ces biomédicaments qui sont passés dans le domaine public. Les médicaments produits selon les brevets expirés sont appelés biosimilaires. Une grande erreur actuelle consiste à comparer les biosimilaires aux génériques. Les génériques sont des copies exactes, issues de la synthèse chimique d'un médicament tombé dans le domaine public, contrairement aux médicaments biosimilaires, qui ne peuvent être copiés que de façon comparable et non exacte puisque leur technique de synthèse provient du vivant. Ainsi, leur synthèse implique une variabilité biologique obligatoire. Toutefois, comme pour les génériques, l'avènement des biosimilaires est perçu par les autorités comme une façon d'augmenter la concurrence ce qui aurait pour effet de baisser les prix des traitements. Par conséquent, la production de biosimilaires

permet de générer des économies et rendre disponible ces thérapies innovantes au plus grand nombre de patients possible. En outre, l'arrivée des biosimilaires sur le marché des biomédicaments est aussi un moyen de contourner l'épidémie de rupture de stock qui traverse nos économies de santé actuellement et ce de façon grandissante.

L'introduction des biosimilaires en France a débuté en 2006 avec l'hormone de croissance, la somatropine (Omnitrope®), ensuite suivie par l'érythropoïétine (EPO) et les facteurs de croissance granulocytaire (G-CSF) qui représentent un gain financier modéré.

A l'arrivée du premier biosimilaire de type anticorps monoclonal, l'infliximab (Inflectra), un important gain financier est à la clef. Ainsi, le corps soignant et les autorités de santé commencent à mettre la problématique des biosimilaires au premier plan de leur stratégie thérapeutique.

Aujourd'hui, le marché des biosimilaires est en pleine expansion, effectivement depuis 2006, nous avons 60 biosimilaires qui bénéficient d'une autorisation par l'Agence européenne du médicament (EMA) dont 31 disposent d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) en France.

En plus de l'aspect économique important que représente les biosimilaires, un autre aspect se surajoute depuis quelques années ; l'aspect réglementaire.

Le code de la sécurité sociale exige une imprégnation importante des biosimilaires dans le livret des hôpitaux et dans les prescriptions externes effectuées par les médecins hospitaliers.

Le Centre hospitalier Intercommunal de Toulon - La Seyne-sur-Mer (C.H.I.T.S) est très soucieux, en plus de fournir un soin de haut niveau à ses patients, d'être un maximum en accord avec la législation en vigueur.

Actuellement, la connaissance concernant les biosimilaires parmi le corps médical du C.H.I.T.S est inconnue. Par conséquent nous avons développé une enquête via l'intranet de l'hôpital pour évaluer le niveau de sensibilisation aux biosimilaires et l'adhésion en faveur de leur utilisation parmi nos soignants. Un questionnaire anonyme de 13 questions (11 questions à choix simple et 2 questions à réponse libre) a été envoyé le 18 février 2020 *via* les adresses emails intranet de 411 médecins, avec des questions sur les aspects

les plus communs concernant les biosimilaires. 13 % des soignants de l'hôpital ont répondu à notre enquête. D'après les réponses à ce questionnaire, une analyse descriptive des réponses a été réalisée. Cette approche est donc un outil pour faire un état des lieux des connaissances et d'identifier les zones d'ombres sur le sujet afin d'envisager une campagne de sensibilisation et d'information sur l'emploi des médicaments biosimilaires.

4 Le médicament

4.1 Définition

Le code de la santé publique (CSP) dans l'article L.5111-1 donne la définition suivante du médicament : *"substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, [...] pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique."*

4.2 Du développement d'un médicament et mise sur le marché

Le développement d'un nouveau médicament est un processus complexe et réglementé avec une charge administrative importante, il est aussi le résultat d'un processus à la fois coûteux, car il représente un investissement de près d'un milliard d'euros, et long car il dure en moyenne 10 ans. Tout d'abord, il y a une phase de recherche, le laboratoire sélectionne toutes les molécules qui pourraient soigner les patients ou au moins atténuer les effets d'une maladie donnée. Après avoir sélectionné une liste de « molécules candidates », le laboratoire teste chacune des molécules *in silico*, sur des cellules *in vitro* et *in vivo* sur des animaux ; il s'agit de la phase de tests précliniques. A l'issue de cette phase, la molécule qui donne les résultats intéressants et une moindre toxicité, appelée le « candidat médicament » est choisie pour être testée sur l'homme. Il s'agit des essais cliniques qui comportent 3 phases. Le laboratoire évalue, au cours de la phase 1, la tolérance sur un petit nombre de volontaires sains, pour cela il augmente progressivement les doses afin de savoir quelle est la dose maximale tolérée sans effets secondaires. Puis

la phase 2 démontre l'efficacité du « candidat médicament » sur un petit nombre de patients en recherchant la dose optimale qui présente le meilleur compromis entre efficacité et tolérance. Enfin, la phase 3 évalue le rapport efficacité-tolérance sur un grand nombre de patients en comparant classiquement le « candidat médicament » au traitement de référence afin de prouver à grande échelle sa valeur ajoutée dans le traitement de la maladie choisie. En parallèle, le laboratoire détermine le mode d'administration (per os ou intraveineux par exemple) du « candidat médicament » qui est testé lors d'essais cliniques.

Si les résultats des essais de phase 3 sont favorables, le laboratoire soumet un dossier d'AMM pour l'enregistrement du médicament *via* la procédure choisie. Cette procédure peut être soit nationale, soit européenne et comporte notamment un dossier décrivant l'ensemble des résultats des essais et des analyses effectuées. Dans le cas d'une procédure centralisée européenne, ce dossier est soumis à l'EMA qui étudie la relation entre l'efficacité du médicament et ses effets indésirables et en fonction l'agence autorise ou non sa commercialisation, cette étape dure environ 1 an.

Après commercialisation, le médicament continue d'être surveillé par l'industriel et par les autorités sanitaires afin de confirmer que ce dernier a une efficacité et une tolérance suffisante, il s'agit de la phase 4 du développement clinique du médicament. Le laboratoire peut ensuite développer ce même médicament pour traiter d'autres maladies (extension d'indication) ou pour l'adapter aux enfants. Si toutes ces étapes sont respectées alors cela garantit la qualité, la sécurité des médicaments ayant une AMM (1).

5 Du biomédicament à son similaire biologique

5.1 Le biomédicament

Le terme biotechnologie a vu le jour en 1913, sous la plume d'un scientifique hongrois qu'il qualifie comme étant la transformation de matière par des agents biologiques pour fabriquer des services pour l'homme (2). A partir de leur arrivée dans les années 80, les médicaments résultants de la biotechnologie sont à l'origine d'un progrès considérable dans le traitement des maladies graves. La première molécule qualifiée de médicament issu des biotechnologies, ou biomédicament, est l'insuline commercialisée en 1982 (3), suivie de l'hormone de croissance recombinante de la somatotropine en 1989. L'utilisation de biomédicaments en thérapeutique est devenue croissante et s'est notamment étendue au secteur de l'oncologie, de la rhumatologie (4). Actuellement, les biosimilaires constituent une part non négligeable des médicaments et plus particulièrement des biomédicaments prescrits, et sont adoptés par de nombreux médecins notamment dans les maladies rhumatismales ou dans les cancers (5) (6) (Figure 1).

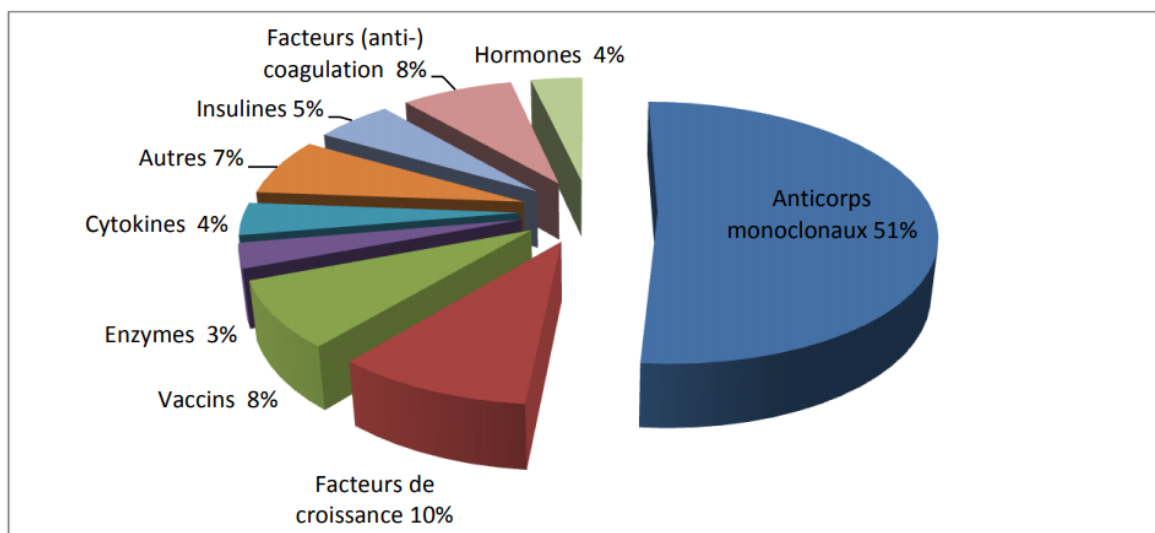


Figure 1 : *Coût des médicaments biologiques par classe pharmaceutique en 2014*

Source : <https://www.leem.org/sites/default/files/Biom%C3%A9dicaments-etat-des-lieux-2014.pdf>

5.1.1 Définition

Initialement fixée dans la législation européenne en 2001(7), la définition de médicament a été modifiée en 2012 (8). Dans cette définition le médicament biologique représente n'importe quel médicament dont le principe actif est synthétisé par un organisme vivant, cela comprend les vaccins et autres dérivés du sang et du plasma (9).

Le code de la santé publique indique comme définition du médicament biologique, Dans son article L5121-1, ce qui suit :

« 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. »

5.1.2 Caractéristiques des molécules biologiques

Principalement composés de substances actives protéiques, les biomédicaments diffèrent entre eux par leur taille (petite taille pour l'insuline) et leur complexité (très complexe pour le rituximab). Contrairement aux médicaments issus de la chimie classique (Acide acétylsalicylique, paracétamol), la production de biomédicaments est beaucoup plus difficile puisqu'elle implique l'utilisation de processus biotechnologiques. Le biomédicament est produit à partir d'une cellule ou d'organismes vivants et la technique des ADN recombinants est la plus largement utilisée (10).

5.1.3 Structure

La caractéristique majeure de la production de molécules par un organisme vivant est qu'il y a naturellement des variations de structure mais ses variabilités doivent se trouver dans un écart acceptable afin de garantir une répétabilité en termes de sécurité et d'efficacité. Lors du changement de la technique de fabrication et même lors de la synthèse de 2 molécules venant d'une même cellule, cette faible variabilité existe. C'est pourquoi des vérifications strictes sont effectuées pour valider que l'écart soit acceptable au sein d'un même lot ou de 2 lots différents(11).

Les médicaments biologiques étant pourvus d'une structure tertiaire et quaternaire beaucoup plus importantes que les médicaments de synthèse chimiques, (Figure 2) des oxydations ou glycosylation peuvent modifier la structure des médicaments biologiques. Il peut en résulter une dénaturation ou l'agrégation du produit fini, cela est à l'origine de intervariabilité (12).

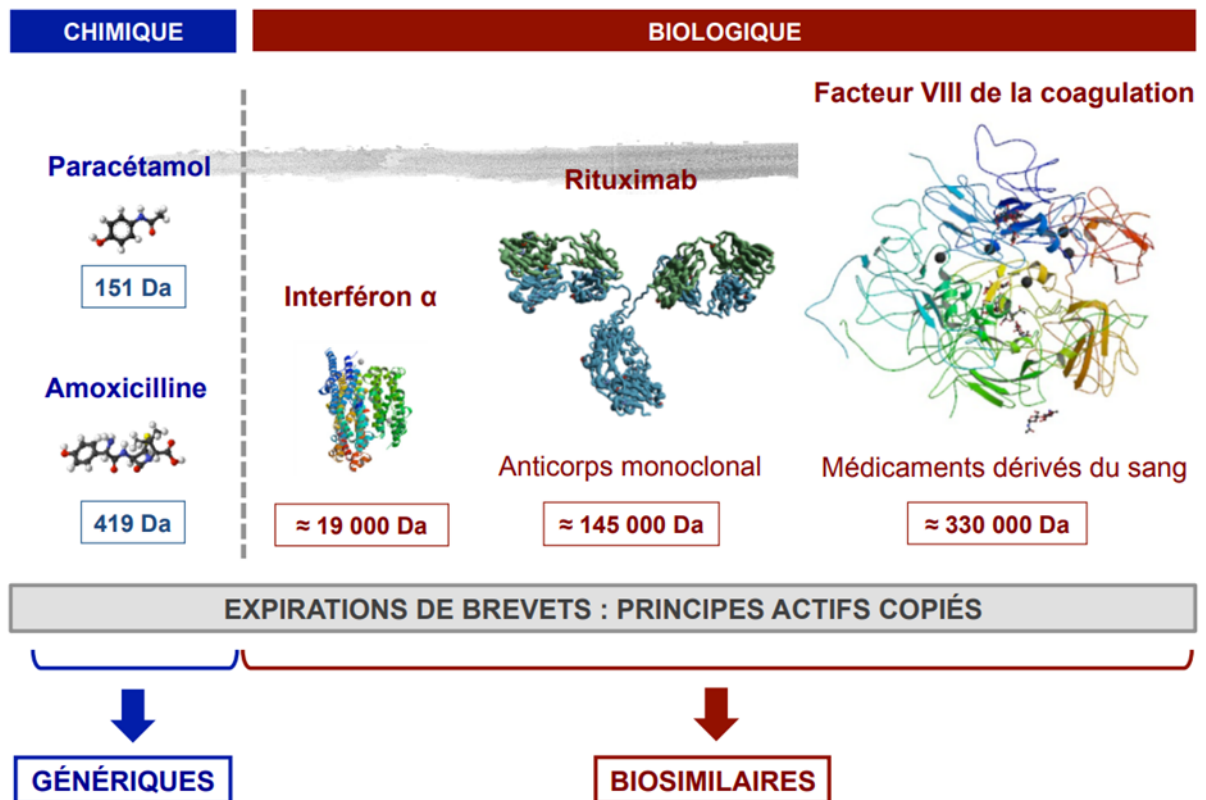


Figure 2 : Comparaison structurale des médicaments d'origine chimiques et d'origine biologique

Source : F. Bocquet, Faculté de Pharmacie de Paris, Université Paris Descartes, INSERM UMR S 1145

5.1.4 Fabrication

Les étapes de fabrication du médicament biologique se déroulent en 3 volets ; le choix et préparation de l'organisme vivant producteur, suivi de l'étape de production et finalement l'extraction et purification du produit d'intérêt (13). (Figure 3) Pour exemple, la technique de l'ADN recombinant est décrite un peu plus ci-dessous car elle est largement utilisée pour la production de biomédicaments de type protéines recombinantes et font l'objet de développement de nombreux biosimilaires.

La technique de L'ADN recombinant permet de créer une lignée cellulaire originale en introduisant un gène d'intérêt dans un organisme vivant tel que E. coli Saccaromyces

cerevisiae. L'organisme vivant qui aura intégré ce gène au préalablement choisi, est capable de synthétiser des molécules intéressantes et utilisées pour leurs propriétés thérapeutiques. Une fois amplifiée, la lignée produite sera congelée pour être conservée et afin d'éviter des contaminations car celles-ci peuvent potentiellement augmenter le risque d'immunogénicité du principe actif définitif (14). Une banque de cellules exprimant le gène d'intérêt est ainsi établie. La première étape de la fabrication d'un médicament biologique en tant que tel est de remettre en culture les lignées congelées en leur apportant des nutriments et facteurs de croissance afin que les lignées sélectionnées produisent les protéines thérapeutiques souhaitées. Les protéines obtenues sont extraites puis purifiées pour obtenir le principe actif. Il faut noter que cette dernière phase d'extraction et purification peut modifier la protéine finale. C'est pourquoi, un contrôle qualité très exigeant doit être effectué (15). Le contrôle qualité est une phase critique du procédé de fabrication des biomédicaments et d'autant plus avec le développement des biosimilaires. Par exemple, on peut prendre de l'infliximab. En effet, son biosimilaire possède des dissimilitudes avec son médicament biologique de référence car il a été mis en évidence un phénomène de fucosylation entraînant la diminution de la fixation du médicament avec son récepteur (16). Pour éviter de tels conséquences et afin d'obtenir une pureté finale après l'extraction, une clarification qui consiste à se débarrasser des débris cellulaires et une chromatographie pour collecter le principe actif sont réalisés (17). La dernière étape est la mise en forme pharmaceutique du principe actif, qui repose sur une inspection des lots permettant finalement de procéder à la libération du produit fini. Cette libération doit être effectuée sous 10 jours (18). Il est à noter que le résultat d'un lot est constitué par des molécules hétérogènes mais ses variances sont encadrées par une limite de variabilité qui est contrôlée (19). L'avènement de technologies innovantes permet d'utiliser de plus en plus de nouvelles techniques dans les procédés de fabrication et validation. De par leur origine, les médicaments biosimilaires sont plus récents que les médicaments biologiques, ainsi leur fabrication utilisent des technologies de plus en plus innovantes, telles que la protéomique ou la bio-informatique (17).

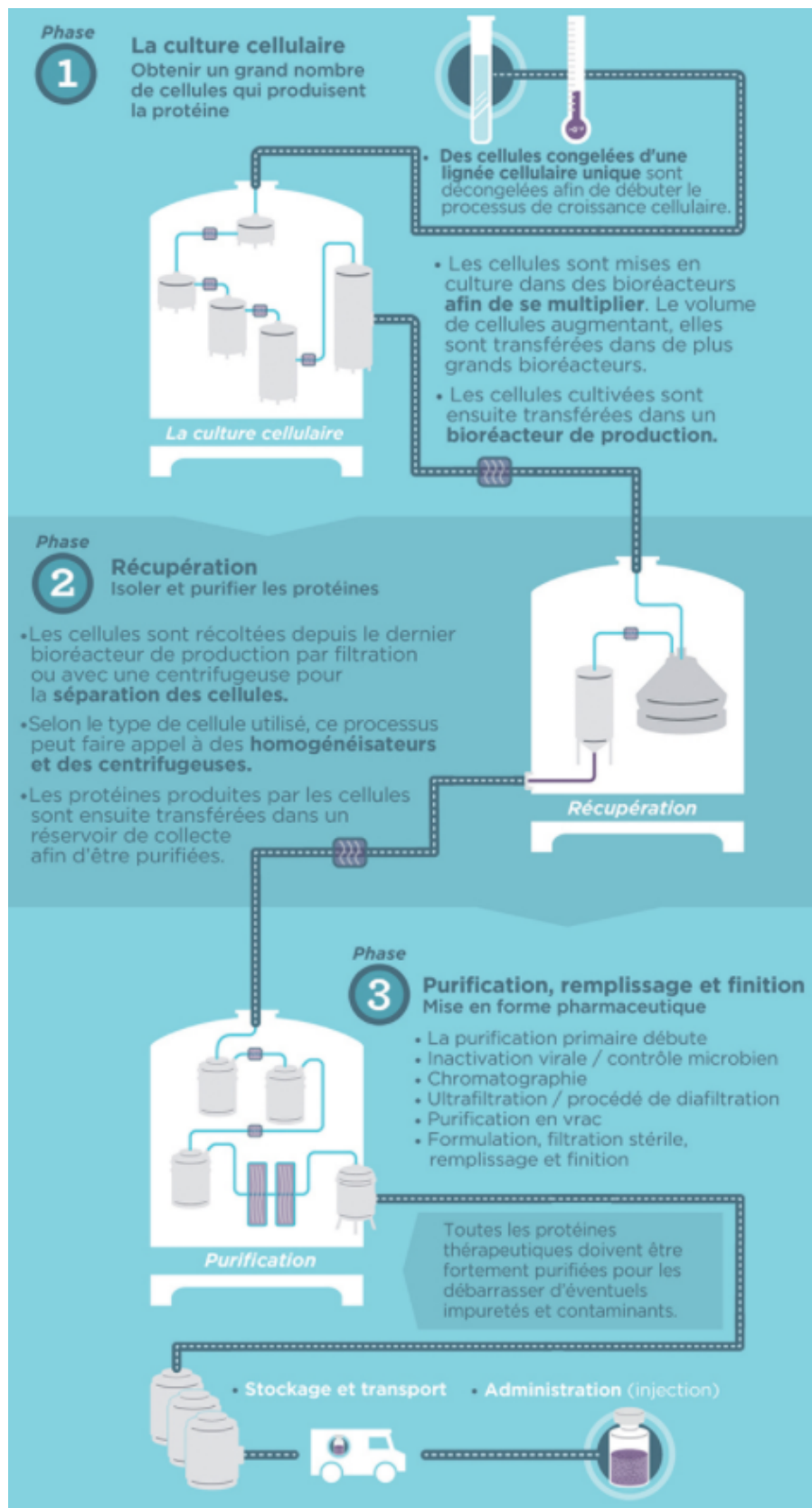


Figure 3 : Processus standard de fabrication d'un biomédicament

Source : <https://www.amgen.fr/science/defis-production-medicaments/>

5.1.5 Système immunitaire et biomédicament

Le biomédicament est perçu par le corps humain comme une molécule inconnue ainsi il réagit contre elle afin de s'en protéger en fabriquant des anticorps ; on appelle cela l'immunogénicité. La majorité du temps le biomédicament ne déclenche pas de réponse de l'organisme et quand cela se produit cela n'engendre généralement pas de risque pour le patient. Cependant, il a très rarement été observé une réaction immunitaire maligne voire fatale. Il est à noter que les anticorps dirigés contre le biomédicament peuvent diminuer voire annuler l'activité du médicament. Ainsi, l'immunogénicité est un facteur très important à prendre compte dans l'évaluation et le contrôle qualité de ces médicaments (10). C'est pourquoi, l'immunogénicité est obligatoirement analysée pour les biomédicaments compte tenu des dispositions inhérentes de ces derniers à induire des réactions immunitaires non contrôlées pouvant rarement entraîner la mort (ex : choc anaphylactique). Il est à noter que les réactions immunitaires observées ne sont pas systématiquement dues au produit. De fait, une mauvaise condition de stockage ou de transport peut entraîner des modifications de structure voire une formation d'agrégats. De même, la façon d'administrer le traitement ainsi que le terrain des patients peuvent induire des réactions immunitaires non imputables au biomédicament (4). Le risque immunogène est un réel défi avec le biomédicament. Aussi, après l'obtention de l'AMM par un biomédicament, des études sur l'immunogénicité sont effectuées sur la majorité des produits. Ces études sont réalisées selon les caractéristiques intrinsèques au biomédicament. Par exemple, si le biomédicament est susceptible de faire des agrégats, que sa structure possède des microvariations structurelles ou qu'il présente profil d'immunogénicité, même faible.

5.1.6 Cadre réglementaire général du biomédicament

5.1.6.1 Obtention d'AMM

L'Union européenne est pionnière en termes de réglementation concernant les médicaments biologiques et biosimilaires (20) *via* son agence de santé l'EMA. A partir de 2004 l'EMA a délégué un comité, le comité pour l'évaluation des médicaments à usage Humain (CHMP). Ce comité, chargé d'évaluer les procédures centralisées de demande d'AMM européenne est notamment chargé d'examiner tous dossiers de demande d'AMM des médicaments biologiques et biosimilaires. En effet, les démarches en vue de l'obtention d'une AMM pour ces médicaments issus des biotechnologies suivent obligatoirement une procédure centralisée, qu'on oppose aux procédures décentralisées lorsque les AMM d'autres médicaments sont examinées séparément par les différents états de l'union européenne (21), par exemple en France la procédure est effectuée par une commission d'AMM rattaché à l'agence nationale de sécurité sanitaire du médicament (ANSM). Cette procédure dure près d'un an puisqu'une pré-soumission est tout d'abord réalisée auprès du CHMP. L'EMA se réfère également à l'avis du comité pour l'évaluation des risques (PRAC) et des experts des biomédicaments. Après une pré-évaluation et la finalisation du dossier, il est déposé auprès du comité d'expert de l'EMA qui dispose de 210 jours pour donner un avis. Si l'avis est positif, l'EMA dispose de 90 jours pour rendre public l'AMM (22) (Figure 4).

Depuis le 1 janvier 2011 selon une loi sur la pharmacovigilance tous les médicaments biologiques autorisés en France figurent sur une liste de surveillance supplémentaire. Pour des raisons de sécurité, un triangle noir inversé doit être inscrit sur le RCP du produit, permettant ainsi une identification plus rapide et ayant une valeur informative (23).

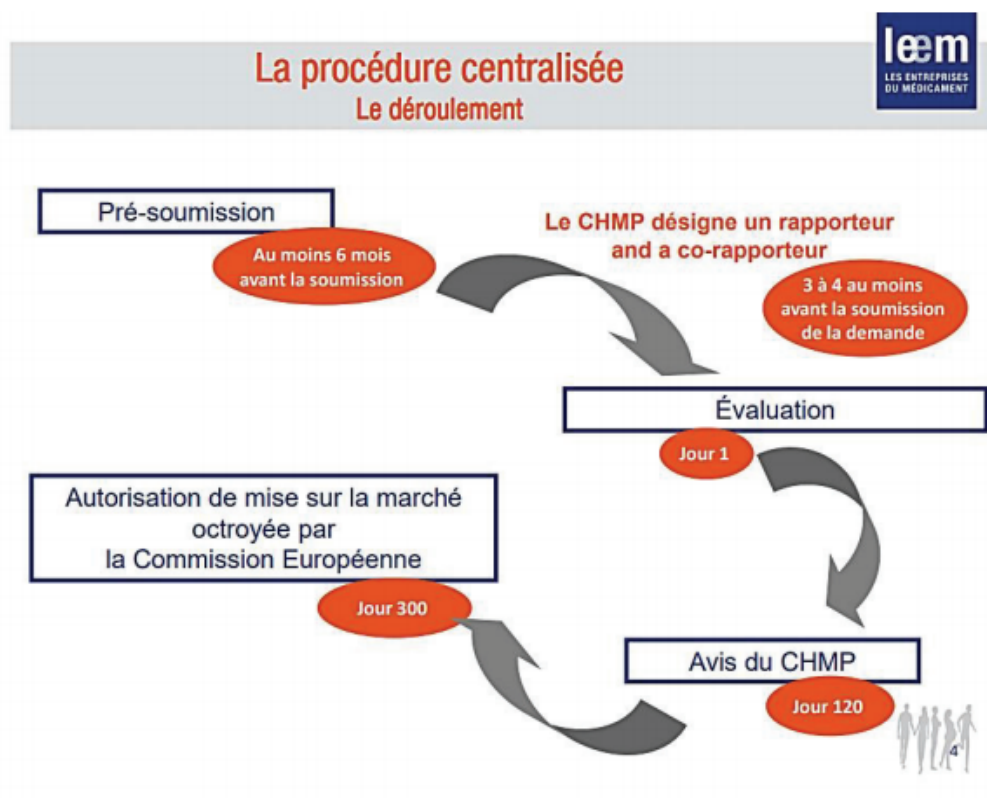


Figure 4 : Schéma de la procédure centralisée de l'EMA

Source : <https://www.leem.org/sites/default/files/Reglementation-02.pdf>

5.1.6.2 L'expiration des brevets des médicaments biologiques

Depuis la fin des années 70, les médicaments sont perçus comme des innovations et sont brevetés. Le détenteur du brevet est alors protégé pendant 20 ans. Ainsi, le brevet permet la commercialisation exclusive de l'innovation par son inventeur et donc d'amortir les coûts investis pour le développement d'un médicament. Avec les nouvelles technologies, le coût de l'investissement pour le développement d'un médicament a considérablement augmenté et ce d'autant plus pour les médicaments issus des biotechnologies. C'est pourquoi, un allongement de 5 ans a été ajouté aux 20 ans depuis le début des années 90 (24). Pendant cette période dite de protection de l'invention, l'AMM n'est pas disponible. Une exception sera toutefois octroyée pour les médicaments issus des biotechnologies et

aux laboratoires souhaitant fabriquer et commercialiser des équivalents au biomédicament de référence dont l'AMM sera mise à leur disposition. Ainsi, depuis 2007, l'AMM peut être fournie aux laboratoires voulant développer des biosimilaires. Cette exception est liée à la difficulté et le temps nécessaire pour développer ou copier des médicaments issus des biotechnologies, cela permet de débiter de manière anticipée les démarches de fabrication pendant cette période de protection des données et de favoriser l'entrée sur le marché de biosimilaires (25). Par ailleurs, les brevets des médicaments biologiques tombent dans le domaine public, ainsi davantage de biosimilaires seront disponibles sur le marché (26) (27). Par exemple, le ranibizumab (Lucentis®) dont le brevet expire en 2022, a un candidat biosimilaire actuellement en cours de développement.

5.2 Le médicament biosimilaire

5.2.1 Définition

Un médicament biosimilaire est un biomédicament fortement analogue, dit équivalent, à un autre biomédicament déjà sur le marché dont le brevet est tombé dans le domaine public, c'est à dire un biomédicament dit de référence. Les caractéristiques présentées dans le chapitre précédent s'appliquent donc aux médicaments biosimilaires car effectivement les médicaments biosimilaires sont des biomédicaments. Ainsi, en fonction de l'industrie pharmaceutique qui produit le biosimilaire, il va y avoir des changements de procédés de fabrication et par conséquent de faibles variations apparaissent entre les différents biomédicaments (28). Cependant, cela n'influencera pas significativement l'action et la sécurité du médicament sur le patient. Effectivement, la séquence d'acides aminés formant les protéines des médicaments biosimilaires et de leurs biomédicaments originaux sont identiques, ainsi la conformation de la molécule est conservée et l'action du médicament conférée par cette structure dans l'espace n'est pas modifiée. Toutefois il existe bien des variations intrinsèques au procédé de fabrication mais sans influence sur la bioéquivalence, l'efficacité ou la sécurité du biosimilaire. Il s'agit de modifications post-traductionnelles telles que les glycosylations ou fucosylation qui peuvent se surajouter sur la structure tridimensionnelle. Par principe, ces modifications n'engendrent

pas de modifications de l'activité ni de la sécurité (12). Néanmoins le niveau de variabilité de ces modifications post-traductionnelles doit être finement contrôlé comme vu précédemment dans l'exemple de l'infliximab. En effet, ces modifications doivent rester à un niveau d'acceptabilité respectant le cahier des charges pour la bioéquivalence.

La posologie et le mode d'administration du médicament biosimilaire doit être similaire à son biomédicament de référence, une marge de variabilité est possible au niveau des excipients, des formes pharmaceutiques (poudre ou solution) et enfin du système d'administration.

L'EMA définit la similarité à un médicament biologique en fonction de 5 critères : une similarité de structure, d'action, d'efficacité, de sécurité et d'immunogénicité (29). En novembre 2019 le marché pharmaceutique comptabilisait 60 médicaments biosimilaires autorisées par l'EMA parmi lesquels uniquement 31 sont commercialisés en France (30) (31), aussi divers que l'adalimumab, l'époétine, l'insuline glargine, le trastuzumab ou le bevacizumab (32) (33).

5.2.2 Médicament biosimilaire et médicament générique

Il est crucial de différencier le médicament biosimilaire du médicament générique, afin que les patients soient bien informés de leur traitement et aussi de ne pas éveiller la même panique qu'a suscité l'arrivée des médicaments génériques sur le marché français.

Le médicament générique et le médicament biosimilaire se différencient sur 2 points majeurs. Premièrement, les difficultés de production et la réglementation des biosimilaires engendrent un coût important qui ne concernent pas les génériques issus de procédés beaucoup plus simples (Synthèse chimique, petite taille de molécule, dossier d'AMM simplifié). Deuxièmement, la molécule d'un médicament générique est une copie exacte de la molécule de son princeps (sans tenir compte des excipients) alors que, comme nous l'avons vu précédemment, le médicament biosimilaire n'est pas identique à son médicament biologique de référence. La nuance créant cette polémique est très bien expliquée par le professeur Claude Le Pen, économiste de la santé « il s'agit au contraire d'une nouvelle catégorie à part entière de médicaments qui ne sont ni radicalement différents ni radicalement identiques aux produits dont ils sont la copie légale » (34).

Pour résumer, les biosimilaires proviennent de la nature et dans la nature rien n'est parfaitement superposable, ainsi, la taille et la complexité des médicaments biologiques n'aidant pas, le médicament biosimilaire ne peut pas être considéré comme identique comme l'ont été les médicaments génériques (35).

5.2.3 Cadre réglementaire

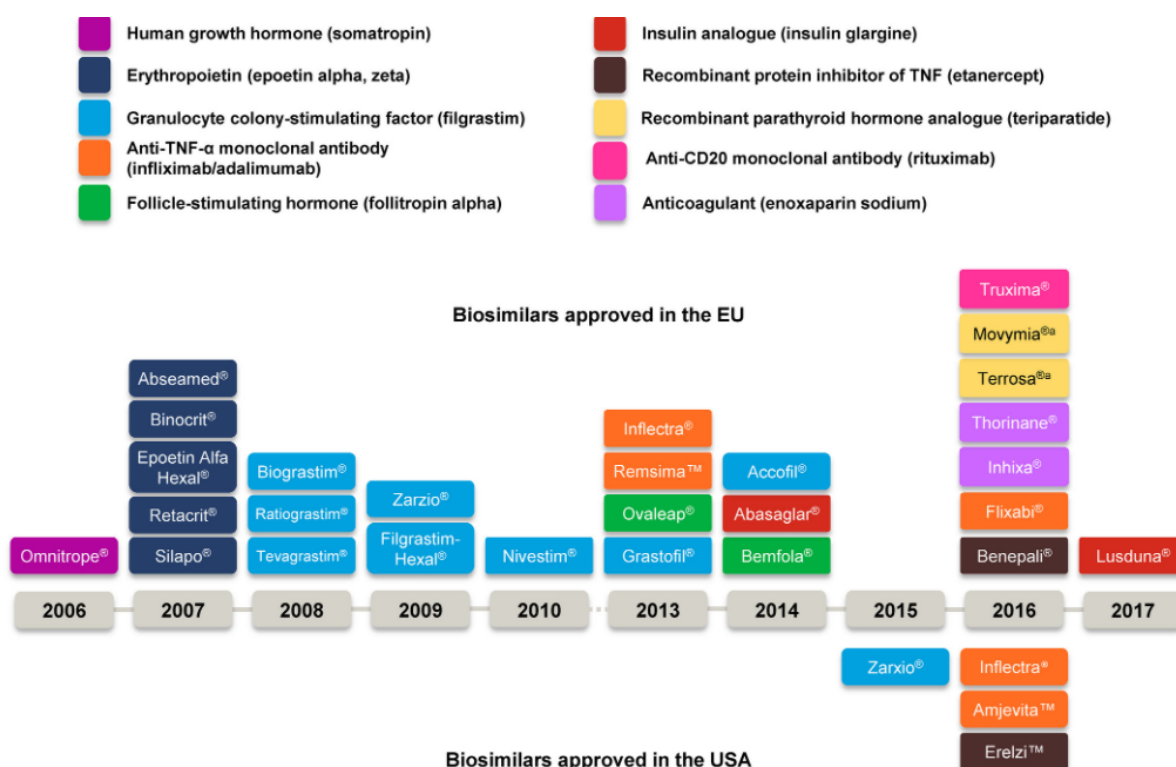


Figure 5 : Évolution en fonction du temps des autorisations de mise sur le marché des médicaments biosimilaires en Europe comparé aux États-Unis d'Amérique

Source : *Introduction of biosimilar insulins in Europe Davies 2017*

Depuis 2004 l'EMA a mis en place une évaluation et une validation spécifiques pour les médicaments biosimilaires qui a pu s'appliquer pour la première fois en 2006 quand le médicament biosimilaire de l'hormone de croissance somatropine a été approuvé. Effectivement en 2006, l'EMA est la première des agences mondiales à autoriser les médicaments biosimilaires à pénétrer le marché européen (36). Ainsi, le premier

médicament biosimilaire validé par l'EMA est la somatostatine (37). Au fil des années, de plus en plus de biosimilaires font leur entrée sur le marché du médicament en Europe (Figure 5). Depuis 2017, de nombreux biosimilaires ont d'ailleurs continuer à faire leur entrée tels que le blockbuster adalimumab, ou le bevacizumab plus récemment.

Ainsi l'Europe bénéficie d'une expérience de premier plan dans ce domaine comparé à d'autres pays comme les États-Unis d'Amérique. Tous les biomédicaments doivent être autorisés par l'EMA *via* une procédure centralisée comme vu précédemment. Cette procédure centralisée, de même que pour les médicaments biologiques de référence, est articulée selon trois étapes. Elle consiste tout d'abord à une expertise du CHMP, puis le comité pour l'évaluation des risques donne son avis et enfin des spécialistes du biomédicament de l'agence transmettent leur évaluation. Cette expertise, une fois validée est transmise à la commission européenne pour qu'elle valide l'AMM. Contrairement aux médicaments génériques qui n'ont pas besoin d'effectuer de démonstration clinique de la sécurité et de l'efficacité afin de démontrer qu'ils sont identiques, les médicaments biosimilaires doivent présenter un dossier presque aussi complet que le biomédicament de référence lui-même. C'est pourquoi, le médicament biosimilaire avec sa structure très complexe issue du vivant subit une évaluation suivant toutes les étapes que celles du biomédicament de référence.

L'établissement de la biosimilarité réside en des études de comparabilité avec le biomédicament de référence ainsi que des études attestant la qualité pharmaceutique du biosimilaire (Figure 6). L'efficacité et la sécurité du biosimilaire sont validées automatiquement si la biosimilarité est établie car elles ont été préalablement validées lors de l'autorisation du biomédicament de référence. L'étude de qualité sur le biosimilaire doit répondre à plusieurs critères : les caractéristiques structurales et physico-chimique, la pureté, l'activité biologique, la formulation, la concentration, la stabilité, le procédé de fabrication (10). Ainsi le dossier de l'AMM d'un médicament biosimilaire doit comprendre l'analyse de qualité et les études précliniques et cliniques, ce qui n'est pas le cas pour un médicament générique. Il est à noter que pour qu'un biosimilaire obtienne son AMM il faut qu'il fournisse des données complémentaires de comparabilité sur l'efficacité, la tolérance et la qualité du produit (38).

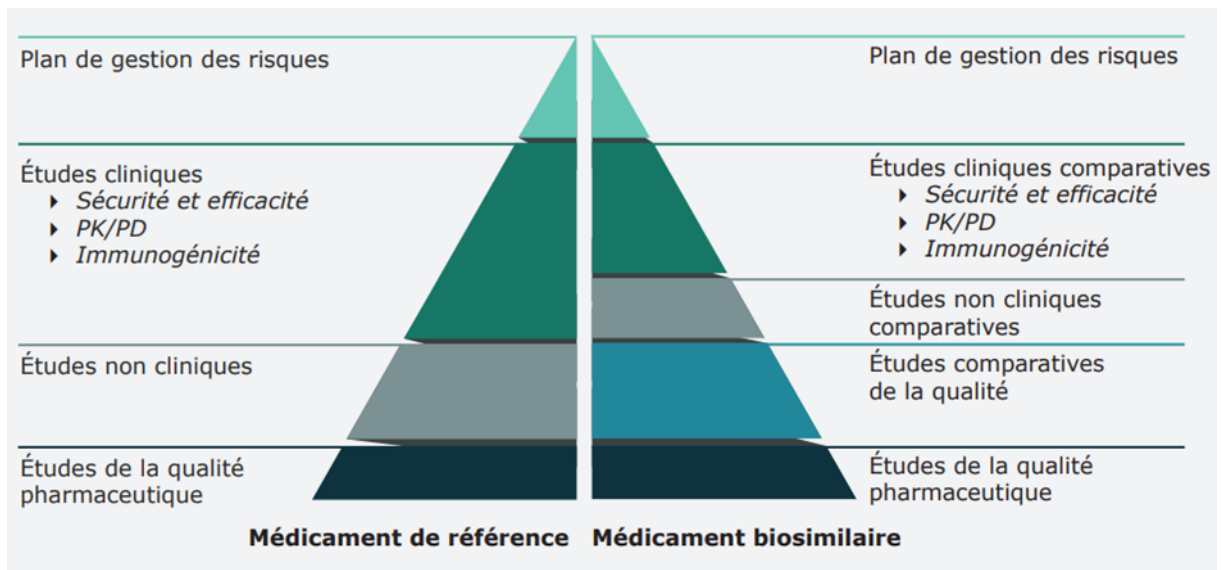


Figure 6 : Comparaison des biomédicaments et des médicaments biosimilaires concernant les données nécessaires pour l'AMM

Source : *Les médicaments biosimilaires dans l'UE, Guide d'information destiné aux professionnels de la santé, EMA 2019*

L'étude de comparabilité se déroule en plusieurs étapes qui diffèrent en fonction du type de biosimilaire (Figure 7). L'étape 1 est l'étude comparative de la qualité qui détecte les variabilités structurelles. Cette première étude comparative peut mettre en évidence de faibles différences de structure entre les molécules qui pourraient avoir des conséquences sur le traitement du malade. A l'issue de cette étape les variabilités structurelles susceptibles d'engendrer des conséquences cliniques passeront au crible des étapes 2 et 3. La seconde étape est une étude non clinique comparative au cours de laquelle l'activité pharmacodynamique est évaluée *via* des techniques *in vitro* voire *in vivo* afin de voir si les faibles variabilités de structure engendrent ou non des conséquences sur la fixation du biosimilaire sur ses cibles. L'étape 3 est l'étude clinique comparative qui consiste à confirmer la bio similarité chez l'Homme. C'est d'ailleurs lors des études cliniques qu'est mesuré le degré d'immunogénicité du produit et les conséquences sur l'homme (39). Lors d'un changement de type de production l'étude de comparabilité doit être réitérée. Par conséquent, l'étude est effectuée avant et après le changement afin de garantir la même efficacité et sécurité (10).

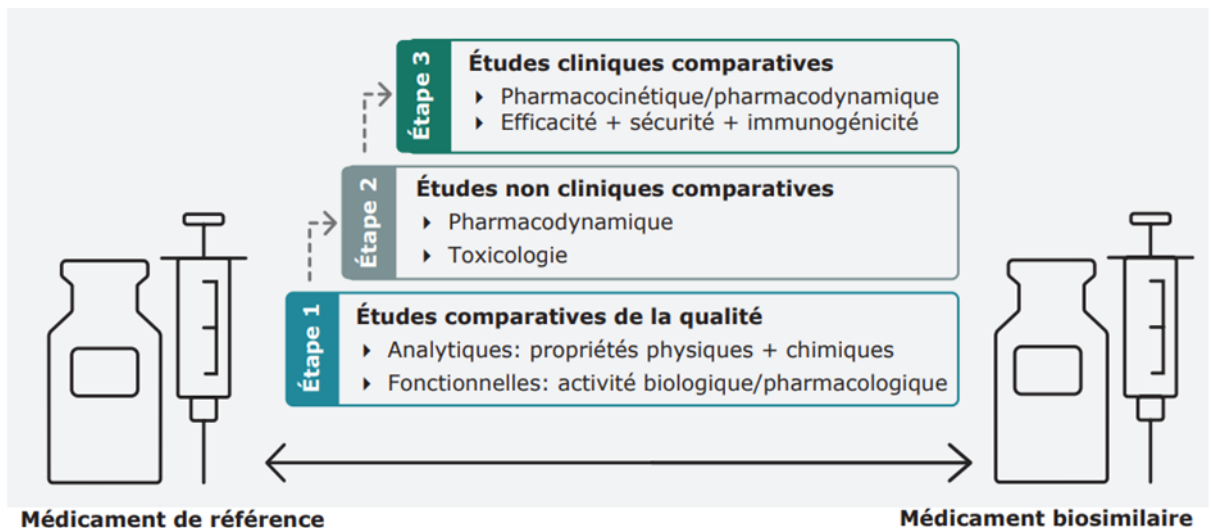


Figure 7 : *Étapes de développement d'un médicament biosimilaire*

Source : *Les médicaments biosimilaires dans l'UE, Guide d'information destiné aux professionnels de la santé, EMA 2019*

A la différence de l'AMM des médicaments biologiques de référence, qui subisse la totalité des étapes de mise sur le marché, les médicaments biosimilaires ne sont pas évalués sur leur efficacité car une fois les études comparatives validé le biosimilaire est considéré aussi efficace que son médicament biologique de référence. Ainsi, l'exigence des études cliniques est moins conséquente que pour un médicament biologique de référence, effectivement l'intérêt est de présenter un coût moindre par rapport à son référent (20). Ainsi, les études cliniques nécessaires à la mise sur le marché des médicaments biosimilaires sont moins importantes par rapport au médicament biologique de référence puisque l'efficacité ou la sécurité ont déjà été établies avec l'AMM du médicament biologique de référence et ne sont utilisées qu'à des fins de comparaison (40). Cependant, après l'autorisation de mise sur le marché les médicaments biosimilaires ont autant de surveillance au niveau sécurité que leur médicament biologique de référence (41).

5.2.4 Concept de biosimilarité applicable au biomédicament de référence

Comme vu précédemment, à chaque changement dans le procédé de fabrication, les biomédicaments font l'objet d'une réévaluation reposant notamment sur l'étude de comparabilité qui est appliquée pour le médicament biosimilaire. Ainsi le concept de biosimilarité ne s'applique pas seulement au biosimilaire mais aussi au biomédicament de référence lui-même si une ou plusieurs étapes dans son procédé de fabrication sont modifiées. Il est important de noter qu'un patient traité par Remicade® depuis plusieurs années a en quelque sorte déjà reçu un médicament biosimilaire du Remicade®. Effectivement, lors d'un changement de procédé de fabrication, le Remicade® a alors subi une toute nouvelle homologation par une étude comparative identique à celle faite pour un biosimilaire (28). Ce concept est assez abstrait pour les patients mais il pourrait constituer un argument puissant pour convaincre les patients de se faire traiter par des médicaments biosimilaires, d'autant qu'il soit bien expliqué. Ainsi tout médicament biologique est unique comme l'illustrent les propos du gastro-entérologue docteur Abitbol sur le plateau de la WEB TV de l'AFA, chaîne de l'Association François Aupetit, association de lutte contre les MICI (Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin) : « Peut-on dire l'infliximab ou serait-il plus correct de dire les infliximabs ? » En effet, le Remicade® a vu son mode de fabrication changer plusieurs fois, et donc par extension de multiples médicaments biosimilaires du Remicade® ont été commercialisés au fil des années (42). Bien que le Remicade® soit le champion des changements dans le procédé de fabrication depuis son AMM, d'autres biomédicaments ont vu leur fabrication se modifier également (Figure 8).

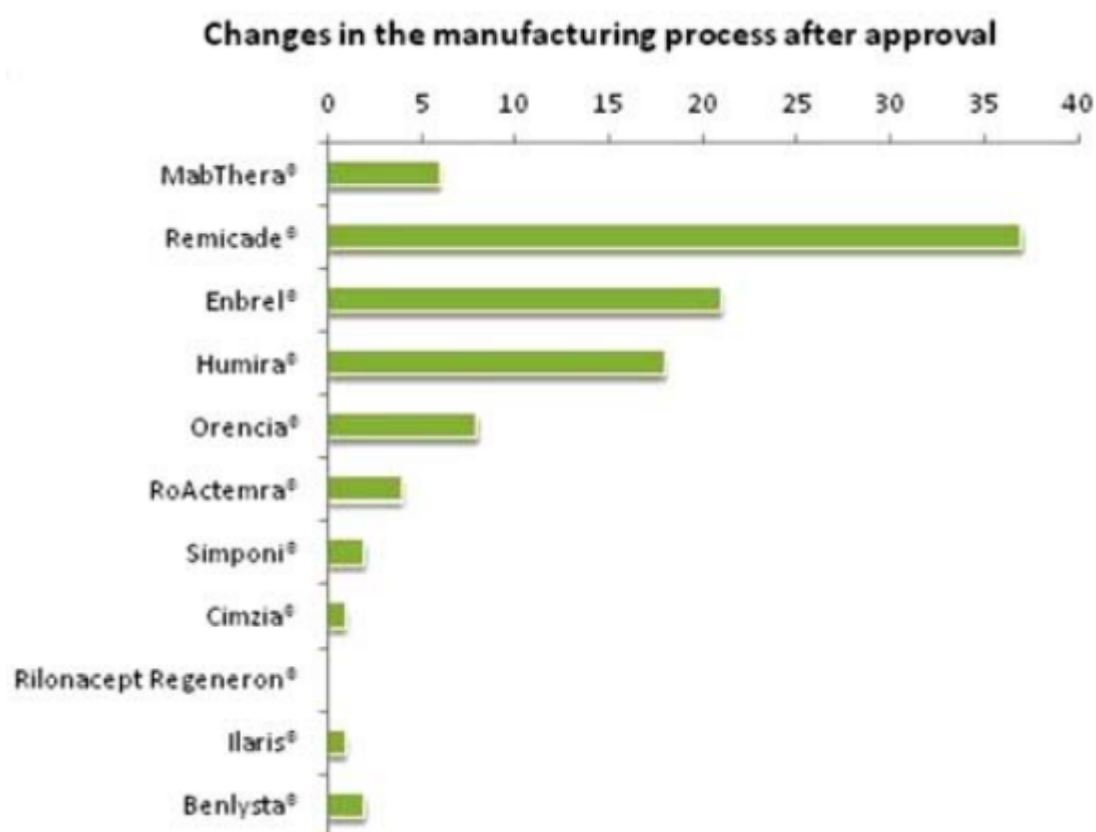


Figure 8 : *Nombre de changements de procédés de fabrication par biomédicament après autorisation de mise sur le marché.*

Source : *Biosimilars in rheumatology: the wind of change, Schneider 2013*

5.2.5 Extrapolation des données

Les médicaments biosimilaires ne sont pas identiques au médicament biologique de référence, ils ont une fonction quasi similaire et une structure très proche. Ils sont comme 2 feuilles d'un même arbre, ainsi ces similarités devraient s'appliquer aux domaines de la tolérance, de la sécurité et de l'efficacité clinique (43) (44) (45).

Pour une indication donnée d'un biomédicament de référence, une première étude de sécurité et d'efficacité est réalisée pour un médicament biosimilaire choisit. Si pour cette indication étudiée la sécurité et l'efficacité sont jugées équivalentes, les données d'efficacité et de sécurité sont ensuite extrapolables aux autres indications du

biomédicament de référence à la condition, donc, que le biosimilaire soit fortement similaire et équivalent au biomédicament de référence (10). Par conséquent, il n'est pas toujours obligatoire d'effectuer des essais cliniques. Il est à noter qu'avant l'arrivée des médicaments biosimilaires, l'extrapolation était déjà utilisée pour les biomédicaments dans le cas d'un changement de procédure de fabrication (Figure 9).

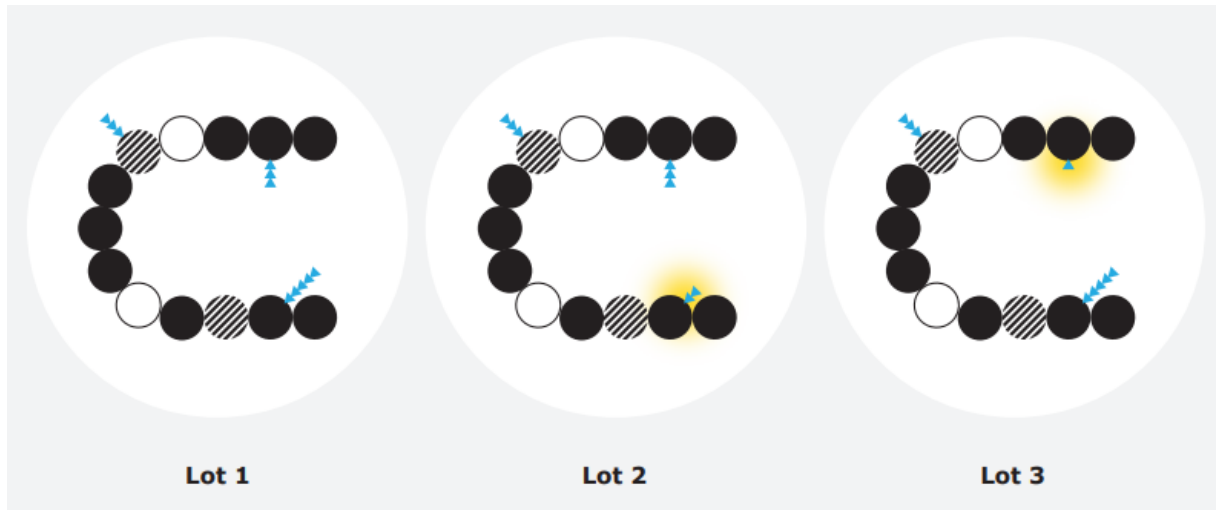


Figure 9 : Schéma exposant des *Variabilités potentielles* entre des lots d'un médicament biologique

Source : https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/biosimilars-eu-information-guide-healthcare-professionals_fr.pdf

Par ailleurs, l'évaluation clinique des médicaments biosimilaires en termes de service médical rendu (SMR) et amélioration du service médical rendu (ASMR) est fixée par la commission de la transparence de la HAS. Étant donné la similarité avec le médicament biologique de référence, la commission a attribué un SMR identique pour le biosimilaire qu'avait son médicament biologique de référence, ainsi à l'absence d'un ASMR (46).

5.2.6 Biosimilaire et sécurité

La surveillance de la sécurité ne différencie pas les médicaments biosimilaires des autres biomédicaments. Tous les médicaments biologiques sont soumis aux mêmes contraintes. C'est pourquoi, si une modification est apportée à la sécurité du biomédicament de référence elle doit s'appliquer au biosimilaire. Un PGR (Plan de gestion des risques) doit être présenté pour chaque nouveaux biomédicaments. Des rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR) qui regroupent tous les Effets indésirables observés, sont remis à l'EMA (10).

Par ailleurs, depuis 2011 les AMM de biomédicaments font l'objet d'une surveillance supplémentaire, indiquée par un triangle noir, mais attention cela ne signifie pas qu'ils font l'objet d'une réglementation supplémentaire. Pour les effets indésirables à long termes des médicaments biologiques, les patients sont intégrés à un registre spécial au niveau des centres régionaux de pharmacovigilance (23). De plus, l'EMA surveille avec attention la sécurité des médicaments biosimilaire *via* un plan de gestion des risques et du systèmes de pharmacovigilance (47).

Aux États-Unis, la FDA a mis en place un registre dénommé le purple book où l'on peut trouver toutes les informations concernant les médicaments biosimilaires (48), l'équivalent en France est la création de la liste de référence des groupes biologiques similaire (49).

La traçabilité des biomédicaments est particulière dans le sens où en plus de prendre le numéro de lot il faut y ajouter le nom de marque pour bien identifier les biomédicaments. Le prescripteur doit inscrire le nom de marque sur l'ordonnance.

5.2.7 Conséquences économiques

Le prix très élevé des médicaments biologiques a augmenté de façon très importante le coût de la prise en charge des patients (50) (51). De plus, la population étant vieillissante, l'utilisation de médicaments biologiques augmente d'au moins 20% chaque année (34).

L'expiration des brevets des biomédicaments a lieu après 10 ans de commercialisation (une nouvelle indication concède jusqu'à 3 ans de monopole supplémentaire). N'ayant pas à financer les études cliniques et non cliniques, le médicament biosimilaire est mis sur le marché à un prix inférieur à celui de son biomédicament de référence. En France, le prix des médicaments biosimilaires est fixé par le CEPS en accord avec l'industriel. Contrairement aux médicaments génériques, le CEPS prend toutefois en considération les difficultés en termes de procédé de fabrication (52).

Ainsi, l'entrée des biosimilaires sur le marché du biomédicament augmente fortement la concurrence et ainsi stimule le marché. La conséquence finale correspond à l'allègement des coûts à la sécurité sociale. Par ailleurs, l'arrivée des médicaments biosimilaires permet d'élargir l'éventail de traitements disponibles ce qui, dans un contexte où les ruptures de stock sont nombreuses, est une aide précieuse. Malheureusement la diminution de coût dont a bénéficié le médicament générique n'est pas aussi importante pour le marché des biosimilaires étant donné le prix des coûts de production. Mais cela reste des économies considérables. En comparaison avec les médicaments génériques dont le coût de développement est d'environ 2 millions d'euros celui des médicaments biosimilaires s'élèverait à 200 millions d'euros (53). L'assurance maladie met en avant, en 2018, que les médicaments biosimilaires représentent un enjeu majeur avec une dépense mondiale de 190 milliards de dollars. Selon des économistes, le médicament biosimilaire est en moyenne 20 à 30 % moins cher que son médicament de référence (54). En opposition avec le système des médicaments génériques, la sécurité sociale ne donne pas d'avantage financier au pharmacien d'officine, elles sont données cette fois au médecin généraliste (55). Les économies ne sont faites majoritairement que pour les patients naïfs ainsi cela reste limité par exemple pour l'insuline en France, nous avons 80 000 nouveaux patients par an pour 700 000 déjà sous traitement (56).

5.2.8 Interchangeabilité

Le fait de pouvoir changer un biomédicament par son médicament biosimilaire définit l'interchangeabilité. Communément appelée « switch », l'interchangeabilité ne doit pas être confondue avec la substitution (57). L'adoption des médicaments biosimilaires repose sur tous les maillons du circuit du médicament. Toutefois, le médecin reste au

premier plan mais il ne faut pas négliger le rôle du pharmacien (58). Effectivement, la substitution est un acte pharmaceutique qui peut être appliqué sur un médicament princeps pour le changer en son médicament générique si aucune restriction n'est inscrite sur l'ordonnance. Il est à noter que l'agence européenne du médicament n'impose pas de réglementation concernant l'interchangeabilité aux différentes nations qui la constituent, ainsi ce sont les pays qui se chargent d'imposer des règles (44) (59) (41) (Figure 10). Actuellement, le pharmacien peut substituer un médicament princeps par son médicament générique alors qu'il ne peut interchanger un médicament biologique de référence par son médicament biosimilaire uniquement s'il s'agit d'une initiation de traitement et si le médecin prescripteur n'a pas indiqué sur l'ordonnance son refus (60). Ainsi, comme bien détaillé dans le code de la santé publique le médecin est le seul capable de changer un médicament biologique à l'aide de la liste des groupes médicamenteux similaires disponible sur le site de l'ANSM (61) (49). Par ailleurs, le traitement par un biomédicament chez les patients stabilisés ne peut être interchangé selon la loi de financement de la sécurité sociale pour l'année 2014 (60). Le patient doit être informé d'un changement de traitement par un médicament biosimilaire (62). Finalement, l'interchangeabilité est un acte médical, à la différence de la substitution qui est un acte pharmaceutique. Le médecin peut proposer l'interchangeabilité à tout moment du traitement au sein d'un même groupe biologique similaire. Pour un traitement donné, l'ANSM a publié une liste de médicaments biosimilaires interchangeables. Finalement, l'interchangeabilité est possible sous 3 conditions, tout d'abord informer le patient concernant les médicaments biosimilaires et avoir son accord, puis effectuer la traçabilité comme vu précédemment et enfin surveiller l'état clinique du patient. D'ailleurs, étant donné l'évolution des connaissances sur le médicament biosimilaire, une opposition à l'interchangeabilité en cours de traitement ne semble plus très raisonnable selon l'EMA. Effectivement, l'avis sur l'interchangeabilité a évolué ces dernières années puisque, en 2013, l'ANSM estimait que l'interchangeabilité pouvait entraîner une augmentation des réactions immunogènes qu'elle soit effectuée par le médecin ou le pharmacien. Puis en 2016 elle nuance son propos au regard des publications mondiales et de l'expertise de la FDA, en autorisant l'interchangeabilité pour les médecins (63). Néanmoins en ce qui concerne l'interchangeabilité par le pharmacien d'officine la loi de financement de la sécurité social se rétracte en février 2020 concernant le droit d'interchangeabilité (64).

No substitution		Restricted substitution	Unrestricted substitution	Unclear
Austria	Luxembourg	Belarus	Turkey*	Russia
Belgium	Malta	Estonia		Slovenia
Bulgaria	Norway	Finland		Ukraine
Czech Republic	Portugal	France		
Denmark	Romania	Latvia		
Germany	Slovakia	Poland		
Greece	Spain	Serbia		
Hungary	Sweden			
Ireland	Switzerland			
Italy	Netherlands			
Lithuania	UK			
*See body text of this paper for explanation.				

Figure 10 : *Politique d'interchangeabilité dans les pays Européen*

Source : <http://gabi-journal.net/pharmacy-mediated-substitution-of-biosimilars-a-global-survey-benchmarking-country-substitution-policies.html>

6 Les biosimilaires au C.H.I.T.S

Le Centre hospitalier Intercommunal de Toulon - La Seyne-sur-Mer (C.H.I.T.S) est très soucieux, en plus de fournir un soin de haut niveau à ses patients, d'être un maximum en accord avec la législation en vigueur. Ainsi la problématique des médicaments biosimilaires est au cœur des discussions. Les médecins de l'hôpital pour une partie ont déjà commencé à prescrire des médicaments biosimilaires comme d'autres établissements de santé. Effectivement, une étude utilisant les informations sur l'activité hospitalière dans la base de données nationale PMSI montre que les médecins hospitaliers commencent progressivement à prescrire des biosimilaires (65). Actuellement, la connaissance concernant les médicaments biosimilaires parmi le corps médical du C.H.I.T.S est inconnue et il semble intéressant de faire un état des lieux quant aux enjeux réglementaires et économiques pour ainsi se rendre compte du défi que va représenter l'adoption des médicaments biosimilaire au C.H.I.T.S.

6.1 Enjeu réglementaire

Chaque année depuis 2016, les établissements de santé doivent répondre au contrat d'amélioration de la qualité et de l'efficacité des soins (CAQES). Ce contrat, établi par l'article 84 de la loi de financement de la sécurité sociale pour 2016, crée un lien entre l'agence régionale de santé (ARS), la sécurité sociale et l'établissement de santé. Le but étant de maîtriser les dépenses de santé dont le médicament et d'optimiser les pratiques (66). Une partie de ce CAQES est dédié aux médicaments biosimilaires, il cherche à évaluer le taux de pénétration des médicaments biosimilaires notamment au niveau des prescriptions hospitalières exécutées en ville. Son objectif est à un taux de pénétration des biosimilaires à hauteur de 80%. Le groupe pour l'élaboration et la réalisation de statistiques (GERS) évalue que les médicaments biosimilaires pour les dispensations en

ville représentent, en chiffre d'affaire, 23% de l'ensemble des médicaments biologiques (67). Au CHITS nous sommes concernés pour 5 médicaments biosimilaires dispensés en ville, comme nous pouvons le voir dans le tableau ci-dessous (Figure 11) un seul des 5 médicaments biosimilaires satisfait aux critères du CAQES pour l'année 2019.

Répartition des prescriptions hospitalières exécutées en ville pour l'année 2018/2019	
DCI	Taux de prescription des médicaments biosimilaires
Adalimumab	8,10%
Etanercept	29,90%
Epoetine	85,70%
Filgarstim	73,20%
Insuline Glargine	21,30%
L'objectif est à un Taux de pénétration des biosimilaires à hauteur de 80%	

Figure 11 : Répartition des prescriptions hospitalières exécutées en ville pour l'année 2018/2019 provenant du C.H.I.T.S

Source : Service médical de l'assurance maladie de la région Provence Alpes Côte d'Azur-Corse

6.2 Enjeu économique

Actuellement, l'augmentation de la part de marché des médicaments biosimilaires s'accélère. L'hôpital grâce à sa COMEDIMS (Commission du MEDicament et des DISpositifs Médicaux Stériles) permet une adoption par des décisions concertées de référencer ou non des médicaments biosimilaires. La COMEDIMS a donc un rôle à jouer sur l'adoption des biosimilaires car elle prépare la décision en amont de l'instauration d'un traitement par médicament biosimilaire en inscrivant les biosimilaires au livret. Ainsi, la prescription d'un biosimilaire est plus facilitée à l'hôpital qu'en ville à l'initiation d'un traitement, d'autant plus depuis la loi de financement de la sécurité

sociale de février 2020 (64). Une étude montre qu'en 2015 un appel d'offre des hôpitaux publics de Paris a été décroché par un laboratoire fabriquant le médicament biosimilaire ainsi la prescription du médicament biosimilaire est passée au premier plan (68). Effectivement, l'argument financier est un argument majeur. Nous avons étudié les coûts des 6 médicaments biologiques les plus consommés au CHITS (Figure 12). Comme nous pouvons le voir sur le tableau ci-dessous, pour l'année 2019 la perte est considérable. L'utilisation des biosimilaires réduiraient les coûts d'un peu moins de 50% par rapport à l'utilisation des biomédicaments de référence. Néanmoins il est à noter que les résultats de ce tableau sont à prendre avec des pincettes étant donné que les économies effectuées par les médicaments biosimilaires à l'hôpital est difficile à calculer car dépendantes des marchés publics et de leur mise en concurrence. De plus, la mise en concurrence engendrera inévitablement une diminution de l'écart entre les prix des biosimilaires et de leur référence avec le temps.

Evaluation du coût financier des médicaments biologiques de référence par rapport à leurs biosimilaires sur l'année 2019 (prix hors taxe en euro)			
Nom commercial	Coût du médicament de référence	Coût du biosimilaire équivalent	Différentiel
Anti-corps monoclonaux			
Rituximab			
Mabthera 100 mg	19 523	12 668	-6 855
Mabthera 500 mg	324 513	210 573	-113 940
Trastuzumab			
Herceptin IV	122 568	66 950	-55 618
Herceptin Sc	330 548	101 303	-229 245
Anti-TNF alfa			
Adalimumab			
Humira	18 000	4 438	-13 562
Etanercept			
Enbrel	3 483	3 231	-252
Infliximab			
Remicade	82 412	76 020	-6 392
Hormones			
Insuline glargine			
Lantus	66	5	-61
Total	901 113	475 188	-425 925

Figure 12 : *Évaluation du coût financier des médicaments biologiques de référence par rapport à leurs médicaments biosimilaires sur l'année 2019 au C.H.I.T.S (prix hors taxe en euro)*

Source : *Logiciel pharma du C.H.I.T.S*

7 Enquête auprès du corps médical du C.H.I.T.S :

Objectif de l'étude

Face au développement exponentiel actuel des biosimilaires et à la faible pénétration de ces derniers au sein du C.H.I.T.S, il semble fondamental de connaître l'opinion et l'état des connaissances du corps médical sur la question. Que ce soit l'Abasaglar prescrit en endocrinologie, le Binocrit en ou l'Inflectra (ou autre) en gastrologie, tous les praticiens de notre hôpital sont concernés par la prescription de ces biomédicaments et de leurs biosimilaires.

Dans la littérature on trouve peu d'études relatives à la perception de l'ensemble du corps médical d'un hôpital vis à vis des biosimilaires.

Cette étude va permettre d'obtenir une vision plus précise de l'état des connaissances du corps médical de l'hôpital Sainte Musse sur l'emploi des biosimilaires. L'étude permet ainsi de mieux cibler les besoins en matière de sensibilisation et information afin de proposer les meilleures réponses aux problématiques soulevées par les médicaments biosimilaires.

L'objectif est de mesurer les notions et le degré de sensibilisation des médecins de l'hôpital de Toulon Sainte Musse. Il s'agit de connaître la façon dont est perçue le biosimilaire afin d'identifier les idées reçues ou les faux aprioris qui sont délétères à l'adoption de ces traitements à l'hôpital Sainte Musse. La démarche de ce travail consiste en une enquête anonyme destinée à tous les médecins du C.H.I.T.S : internes, assistants et praticiens.

8 Enquête auprès du corps médical du C.H.I.T.S :

Matériel et méthodes

Ce travail de thèse repose sur une étude observationnelle transversale semi qualitative. Nous avons établi un questionnaire de 13 questions à choix simple ainsi qu'à réponse libre afin de collecter des informations sur le rapport du corps médical avec les biosimilaires.

Les individus inclus sont les médecins praticiens hospitaliers, assistants et les internes travaillant à l'hôpital Sainte Musse lors de cette enquête. L'âge des personnes incluses doit être supérieur à 20 ans.

La transmission du questionnaire a été effectuée *via* un support dématérialisé ; Microsoft Forms, un créateur d'enquêtes en ligne. Le document élaboré sur Microsoft Forms a été distribué *via* un lien hypertexte donnant accès au questionnaire par les boîtes mails intra hospitalières professionnelles des médecins ciblés dans notre étude le 18/02/2020. Une relance n'a pu être effectuée pour augmenter le taux de réponses du fait de la situation très perturbée dans le cadre de l'épidémie à COVID-19.

Les réponses ont été collectées de façon totalement anonyme, sous forme d'un fichier Microsoft Excel ce qui a permis une analyse précise et fiable. L'analyse établit des pourcentages et des graphiques pour chaque réponse obtenue.

Les 13 questions de notre questionnaire (annexe) sont regroupées en 3 catégories :

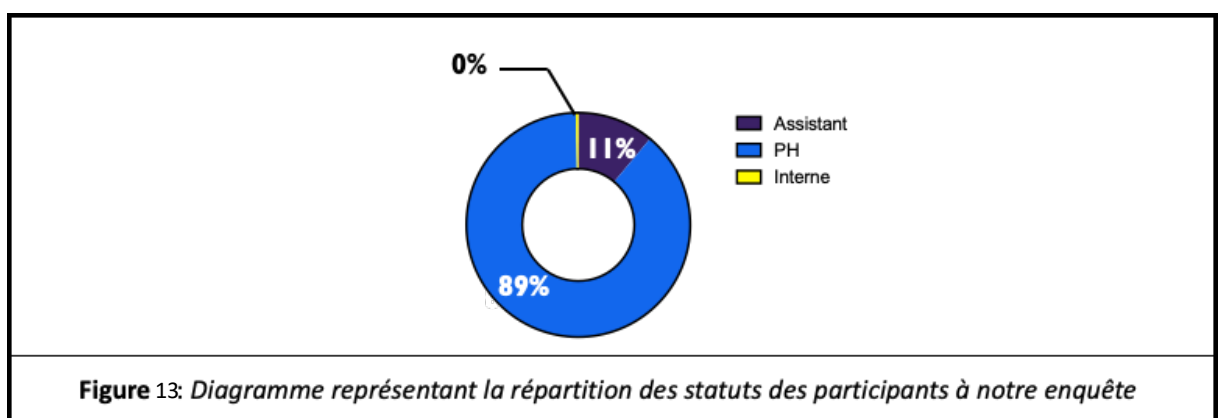
- Description de la population (questions 1,2, 10 et 11)
- Cartographie des connaissances (questions 3 à 9 et 12)
- Remarques personnelles par réponse libre (questions 13)

9 Enquête auprès du corps médical du C.H.I.T.S : Résultats

Sur les 411 médecins de l'hôpital Sainte Musse, 54 (13%) ont répondu à notre questionnaire. Un tiers des participants, soit 31% des participants ont répondu aux 13 questions, 28% à 12 questions, 35% à 11 questions, 2% à 10, 2% à 4 et enfin 2% à 3. D'après les données obtenues *via* le Microsoft Forms®, la durée moyenne de remplissage est de 22 minutes. Concernant le délai de réponse, 90% des réponses ont été retournées dans les 2 semaines après sollicitation.

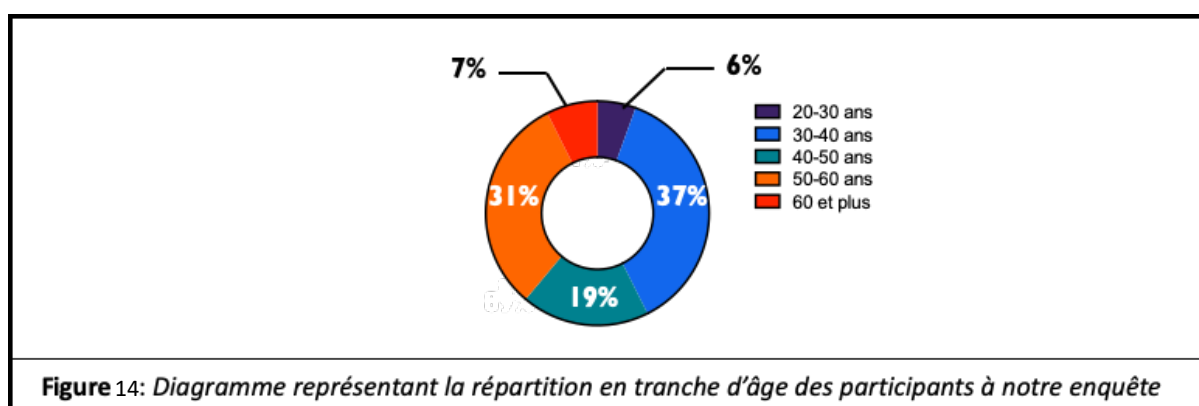
9.1 Question 1 : Votre statut ?

La population de notre étude est majoritairement composée, à 89%, de praticiens hospitaliers (PH) (n=48). Les assistants, au nombre de 6, représentent 11% des participants. En revanche, aucun interne n'a répondu au questionnaire (0%) (Figure 13).



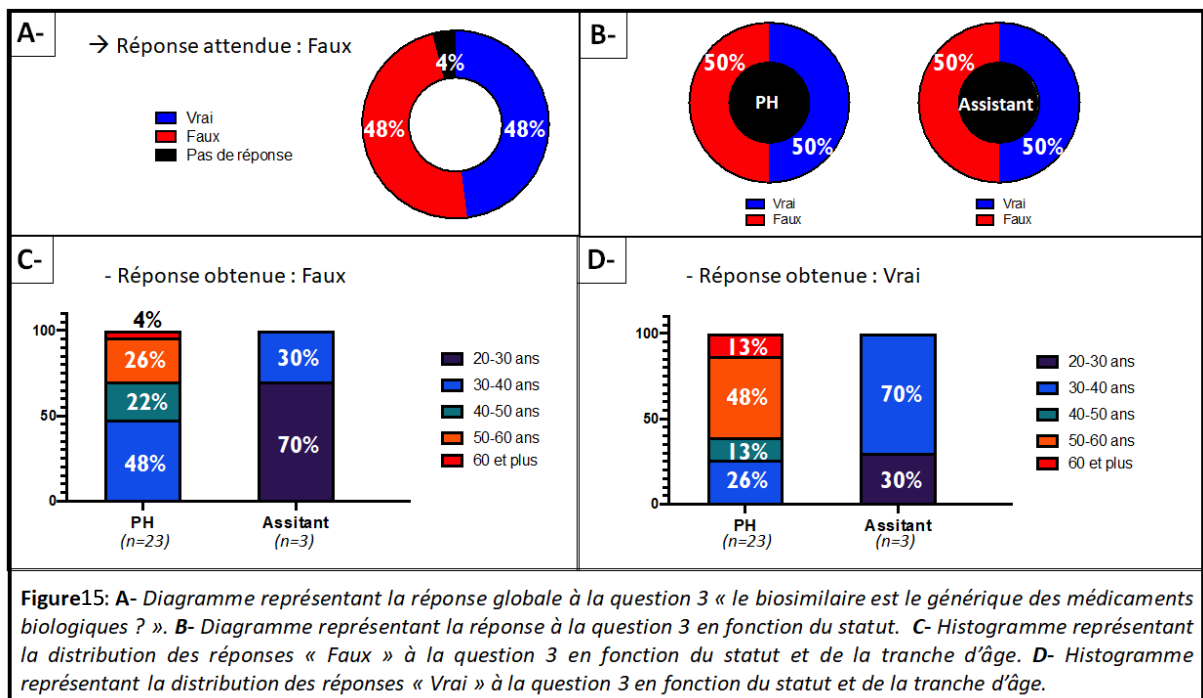
9.2 Question 2 : Votre tranche d'âge ?

Dans notre étude, les personnes âgées de moins de 30 ans représentent 6% des participants à l'enquête (n=3), à l'instar des personnes âgées de 60 ans et plus qui ne représentent que 7% (n=4). Les tranches d'âges intermédiaires, 30-40 ans, 40-50 ans et 50-60 ans sont représentées par la majorité de la population ayant participé à l'étude (87%). En effet, 37% des répondeurs sont âgés entre 30 et 40 ans (n=20), 19% des répondeurs sont âgés entre 40 et 50 ans (n=10) et 31% des répondeurs sont âgés entre 50 et 60 ans (n=17) (Figure 14).



9.3 Question 3 : le biosimilaire est le générique des médicaments biologiques ?

Concernant la définition d'un biosimilaire et sa spécificité, la réponse attendue à la question « le biosimilaire est le générique des médicaments biologiques ? » est « Faux ». En effet, les biosimilaires sont fabriqués à partir d'organismes vivants alors que les génériques sont issus d'une synthèse chimique et industrielle. Contrairement aux génériques, les médicaments biologiques ne peuvent, en effet, être copiés exactement. Dans notre panel, 48% des prescripteurs participants à l'enquête, soit près de la moitié, ont répondu « Faux » (n=26) et ont donc correctement répondu à la question. Une seconde moitié, 48%, a donc répondu de manière erronée en répondant « Vrai » (n=26) et une petite part des participants, 4%, n'a pas répondu à la question (n=2) (Figure 15-A).



La réponse à la question de manière exacte ou erronée ne dépend pas du statut puisque les assistants et les PH ont répondu dans une proportion identique à la population globale de l'enquête.

En effet, parmi les praticiens hospitaliers ayant répondu, 50% ont répondu « Faux » (n=23), 50% ont répondu « Vrai » (n=23). Parmi les assistants, 50% ont répondu « Faux » (n=3) et 50% ont répondu « Vrai » (n=3) (Figure 15-B).

Si nous nous intéressons à l'âge, parmi les 4 participants âgés de 60 ans ou plus ayant répondu à la question 3, nous avons une réponse « Faux » et 3 réponses « Vrai », ce qui correspond respectivement à 4% des PH ayant répondu correctement (n=1) et 13% des PH ayant répondu de façon erronée (n=3).

Dans la tranche d'âge 50-60 ans, parmi les 17 participants ayant répondu à la question 3, nous avons 6 réponses « Faux » et 11 réponses « Vrai », ce qui représente respectivement 26% des PH ayant répondu correctement (n=6) et 48 % des PH ayant répondu de façon erronée (n=11).

Chez les 40-50 ans, parmi les 8 participants ayant répondu à la question 3, nous avons 5 réponses « Faux » et 3 réponses « Vrai », ce qui représente respectivement 22% des PH ayant répondu correctement (n=5) et 13% des PH ayant répondu de façon erronée (n=3).

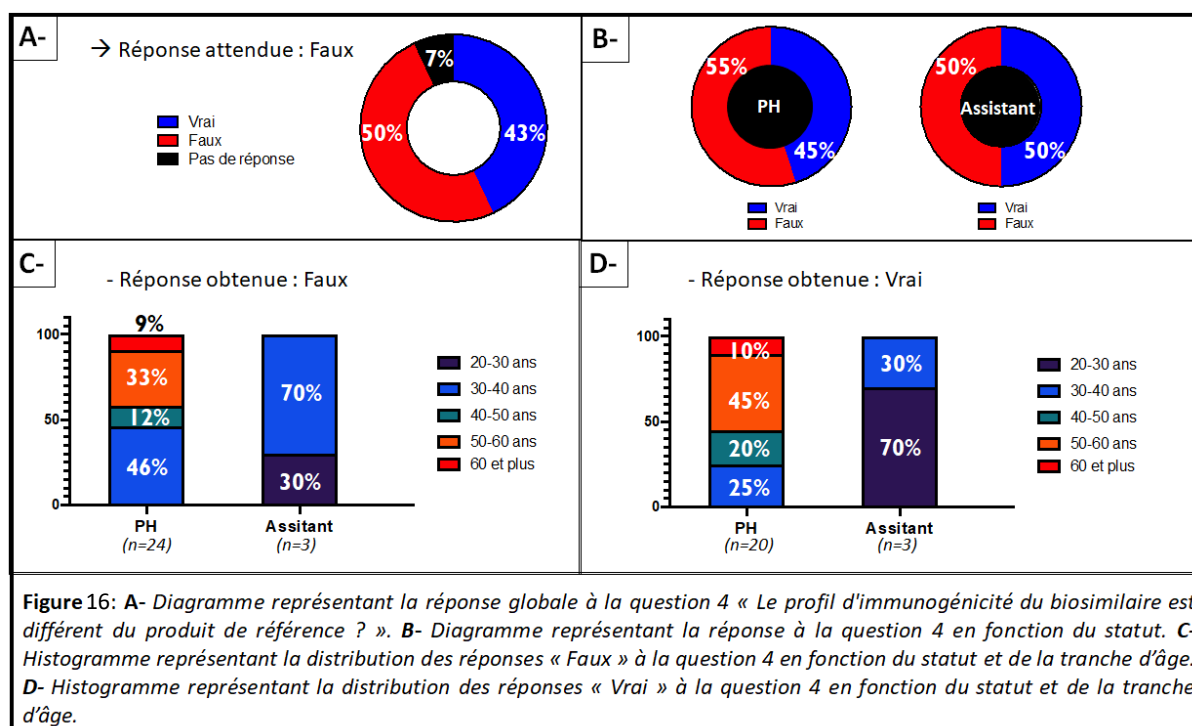
Au sein des 30-40 ans, parmi les 20 participants ayant répondu à la question 3, nous avons 12 réponses « Faux » et 8 réponses « Vrai », ce qui représente respectivement 48% des

PH (n=11) et 30% des assistants (n=1) ayant répondu correctement ainsi que 26% des PH (n=6) et 70% des assistants (n=2) ayant répondu de façon erronée.

Chez les participants les plus jeunes, âgés de 20-30 ans, parmi les 3 répondants à la question 3, nous avons 2 réponses « Faux » et 1 réponses « Vrai », ce qui représente respectivement 70% des assistants (n=2) ayant répondu correctement et 30 % des assistants (n=1) ayant répondu de façon erronée. (Figure 15-C-D)

9.4 Question 4 : Le profil d'immunogénicité du biosimilaire est différent du produit de référence ?

A propos du profil d'immunogénicité des biosimilaires la réponse attendue à la question « Le profil d'immunogénicité du biosimilaire est différent du produit de référence ? » est « Faux ». En effet, il n'y a pas plus de risque d'immunogénicité qu'avec un médicament biologique de référence. La distribution des résultats sur cette question montre que 50% des médecins participants à l'enquête ont répondu « Faux » et ont donc correctement répondu à la question (n=27). Une seconde moitié, 43%, a donc répondu de manière erronée en répondant « Vrai » (n=23) et une petite part des participants, 7%, n'a pas répondu à la question (n=4) (Figure 16).



La réponse à la question de manière exacte ou erronée ne dépend pas du statut puisque les assistants et les PH ont répondu dans une proportion quasi identique à la population générale du questionnaire.

En effet, parmi les praticiens hospitaliers ayant répondu, 55% ont répondu « Faux » (n=24), 45% ont répondu « Vrai » (n=20). Parmi les assistants, 50% ont répondu « Faux » (n=3) et 50% ont répondu « Vrai » (n=3). (Figure 16-B)

Lorsque nous nous occupons des tranches d'âges, parmi les 4 participants âgés de 60 ans ou plus ayant répondu à la question 4, nous avons 2 réponses « Faux » et 2 réponses « Vrai », ce qui correspond respectivement à 9% des PH ayant répondu correctement (n=2) et 10% des PH ayant répondu de façon erronée (n=2).

Dans la tranche d'âge 50-60 ans, parmi les 17 participants ayant répondu à la question 4, nous avons 8 réponses « Faux » et 9 réponses « Vrai », ce qui représente respectivement 33% des PH ayant répondu correctement (n=8) et 45% des PH ayant répondu de façon erronée (n=9).

Chez les 40-50 ans, parmi les 7 participants ayant répondu à la question 4, nous avons 3 réponses « Faux » et 4 réponses « Vrai », ce qui représente respectivement 12% des PH ayant répondu correctement (n=3) et 20% des PH ayant répondu de façon erronée (n=4).

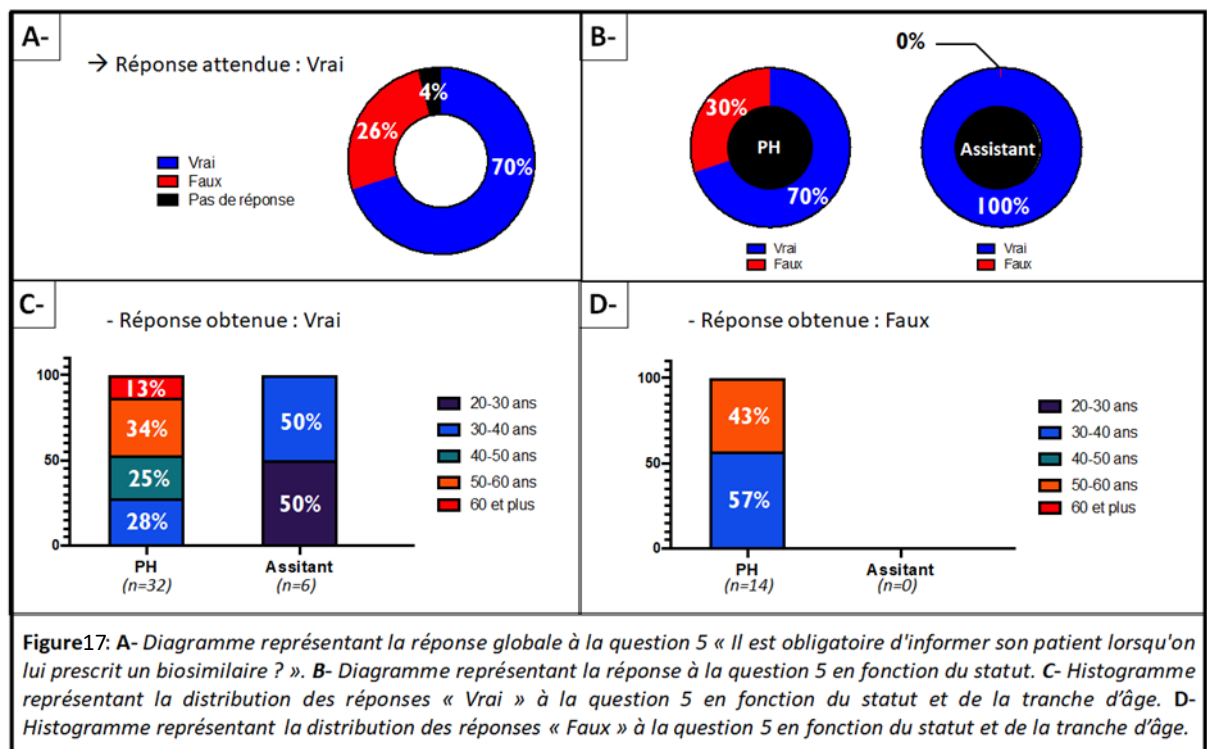
Au sein des 30-40 ans, parmi les 19 participants ayant répondu à la question 4, nous avons 13 réponses « Faux » et 6 réponses « Vrai », ce qui représente respectivement 46% des

PH (n=11) et 70% des assistants (n=3) ayant répondu correctement ainsi que 25% des PH (n=5) et 30% des assistants (n=1) ayant répondu de façon erronée.

Chez les participants les plus jeunes, âgés de 20-30 ans, parmi les 3 répondants à la question 4, nous avons une réponse « Faux » et 2 réponses « Vrai », ce qui représente respectivement 30% des assistants (n=1) ayant répondu correctement et 70% des assistants (n=2) ayant répondu de façon erronée. (Figure 16-C-D)

9.5 Question 5 : Il est obligatoire d'informer son patient lorsqu'on lui prescrit un biosimilaire ?

Concernant l'information des patients, la réponse attendue à la question « Il est obligatoire d'informer son patient lorsqu'on lui prescrit un biosimilaire ? » est « Vrai ». En effet l'information du patient lors de la prescription d'un biosimilaire est obligatoire. La distribution des résultats sur cette question montre que 26 % des médecins participant à l'enquête ont répondu « Faux » (n=14) et ont donc répondu de manière erronée à la question. Une large majorité, 70%, a donc répondu correctement en répondant « Vrai » (n=38) et une petite part des participants, 4%, n'a pas répondu à la question (n=2). (Figure 17-A)



La réponse à la question de manière exacte ou erronée dépend du statut puisque les assistants et les PH n'ont pas répondu dans une proportion identique à la population globale de l'enquête.

Parmi les praticiens hospitaliers ayant répondu, 70% ont répondu « Vrai » (n=32), 30% ont répondu « Faux » (n=14). Parmi les assistants, 100% ont répondu « Vrai » (n=6). (Figure 17-B)

Si nous nous intéressons à l'âge, parmi les 4 participants âgés de 60 ans ou plus ayant répondu à la question 5, nous avons 4 réponses « Vrai », ce qui correspond à 13% des PH ayant répondu correctement (n=4). Ainsi 100% de cette tranche d'âge a répondu convenablement à cette question.

Dans la tranche d'âge 50-60 ans, parmi les 17 participants ayant répondu à la question 5, nous avons 11 réponses « Vrai » et 6 réponses « Faux », ce qui représente respectivement 34% des PH ayant répondu correctement (n=11) et 43% des PH ayant répondu de façon erronée (n=6).

Chez les 40-50 ans, parmi les 8 participants ayant répondu à la question 5, nous avons 8 réponses « Vrai », ce qui représente 25 % des PH ayant répondu correctement (n=8).

Au sein des 30-40 ans, parmi les 20 participants ayant répondu à la question 5, nous avons 12 réponses « Vrai » et 8 réponses « Faux », ce qui représente respectivement 28% des

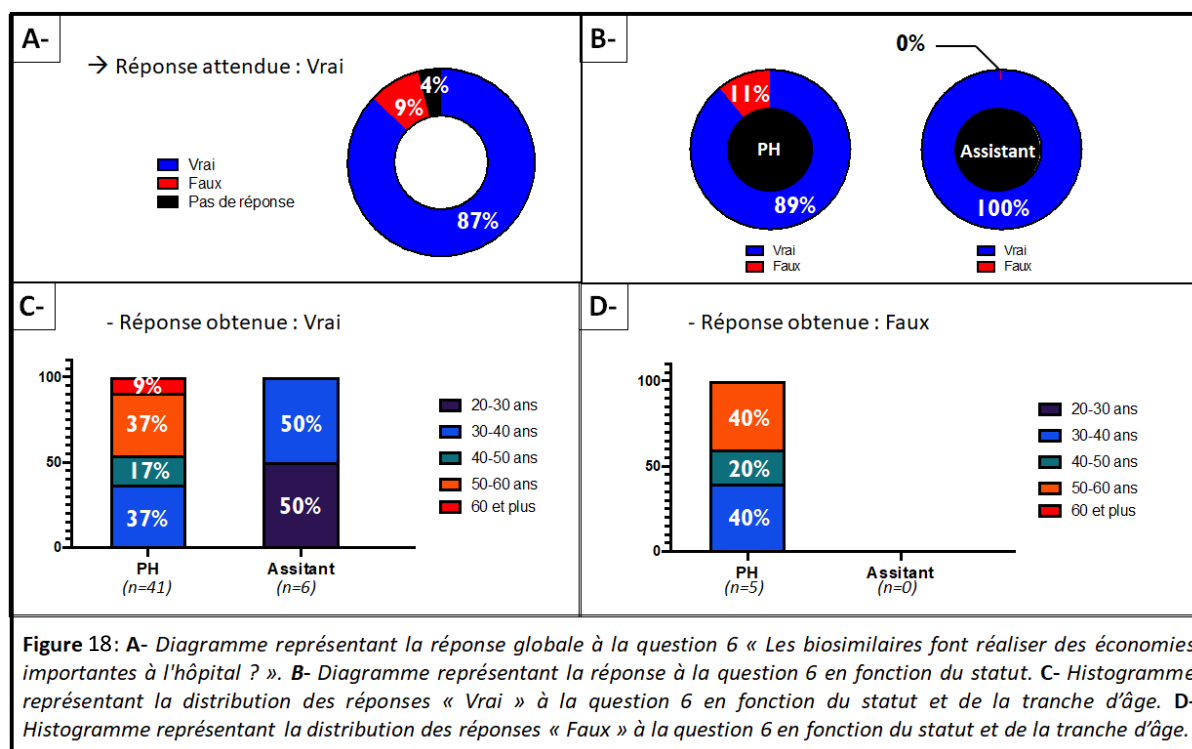
PH (n=9) et 50% des assistants (n=3) ayant répondu correctement ainsi que 57% des PH (n=8) ayant répondu de façon erronée.

Les participants les plus jeunes, âgés de 20-30 ans, font exclusivement partie du groupe des assistants, ils ont tous répondu « Vrai » à la question 5 (n=3) (Figure 17 C-D).

9.6 Question 6 : Les biosimilaires font réaliser des économies importantes à l'hôpital ?

A propos des économies réalisées par les biosimilaires, la réponse attendue à la question « Les biosimilaires font réaliser des économies importantes à l'hôpital ? » est « Vrai ». En effet l'apparition des biosimilaires sur le marché stimule la concurrence entre les industries pharmaceutiques, cela induit une baisse importante des prix.

La distribution des résultats sur cette question montre que 87% des médecins participants à l'enquête ont répondu « Vrai » (n=47) et ont donc correctement répondu à la question. Une minorité, 9%, a donc répondu de manière erronée en répondant « Faux » (n=5) et une petite part des participants, 4%, n'a pas répondu à la question (n=2) (Figure 18-A).



La réponse à la question de manière exacte ou erronée dépend du statut puisque les assistants et les PH n'ont pas répondu dans une proportion identique à la population générale du questionnaire.

En effet, parmi les praticiens hospitaliers ayant répondu à la question 6, 89% ont répondu « Vrai » (n=41), 11% ont répondu « Faux » (n=5). Parmi les assistants, 100% ont répondu «Vrai» (n=6). (Figure 18-B)

Lorsque nous nous occupons des tranches d'âges, parmi les 4 participants âgés de 60 ans ou plus ayant répondu à la question 6, nous avons 4 réponses « Vrai », ce qui correspond à 9% des PH ayant répondu correctement (n=4). Par conséquent 100% de cette tranche d'âge a répondu convenablement à cette question.

Dans la tranche d'âge 50-60 ans, parmi les 17 participants ayant répondu à la question 6, nous avons 15 réponses « Vrai » et 2 réponses « Faux », ce qui représente respectivement 37% des PH ayant répondu correctement (n=15) et 40% des PH ayant répondu de façon erronée (n=2).

Chez les 40-50 ans, parmi les 8 participants ayant répondu à la question 6, nous avons 7 réponses « Vrai » et une réponse « Faux », ce qui représente respectivement 17% des PH ayant répondu correctement (n=7) et 20% des PH ayant répondu de façon erroné (n=1).

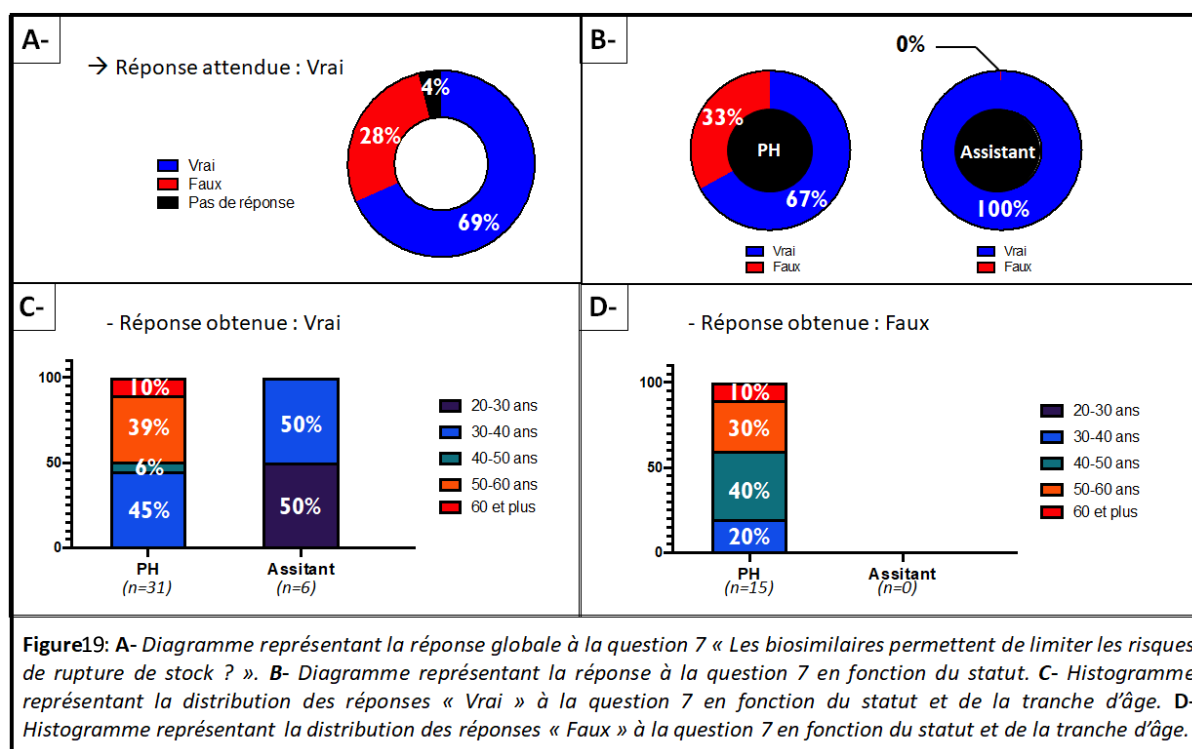
Au sein des 30-40 ans, parmi les 20 participants ayant répondu à la question 6, nous avons 18 réponses « Vrai » et 2 réponses « Faux », ce qui représente respectivement 37% des PH (n=15) et 50% des assistants (n=3) ayant répondu correctement ainsi que 40% des PH (n=2) ayant répondu de façon erronée.

Chez les participants les plus jeunes, âgés de 20-30 ans, parmi les 3 répondants à la question 6, nous avons 3 réponses « Vrai », soit 100% de réponses correctes dans cette tranche d'âge uniquement représentée chez les assistants (Figure 18-C-D).

9.7 Question 7 : Les biosimilaires permettent de limiter les risques de rupture de stock ?

Concernant l'effet des biosimilaires sur les ruptures de stock la réponse attendue à la question « Les biosimilaires permettent de limiter les risques de rupture de stock ? » est « Vrai ». En effet l'arrivée des biosimilaires a permis d'augmenter le nombre de médicaments biologiques disponibles sur le marché, ainsi de maintenir l'accès des patients à leur traitement en cas de rupture de stock. La distribution des résultats sur cette

questions montre que 69% des médecins participants à l'enquête ont répondu « Vrai » (n=37) et ont donc correctement répondu à la question. Environ un tiers, 28%, a donc répondu de manière erronée en répondant « Faux » (n=15) et une petite part des participants, 4%, n'a pas répondu à la question (n=2) (Figure 19-A).



La réponse à la question de manière exacte ou erronée dépend du statut puisque les assistants et les PH n'ont pas répondu dans une proportion identique à la population globale de l'enquête.

En effet, parmi les praticiens hospitaliers ayant répondu à la question 6, 67% ont répondu « Vrai » (n=31), 33% ont répondu « Faux » (n=15). Parmi les assistants, 100% ont répondu « Vrai » (n=6) (Figure 19-B).

Si nous nous intéressons à l'âge, parmi les 4 participants âgés de 60 ans ou plus ayant répondu à la question 7, nous avons 3 réponse « Vrai » et une réponse « Faux », ce qui correspond respectivement à 10% des PH ayant répondu correctement (n=3) et 10% des PH ayant répondu de façon erronée (n=1).

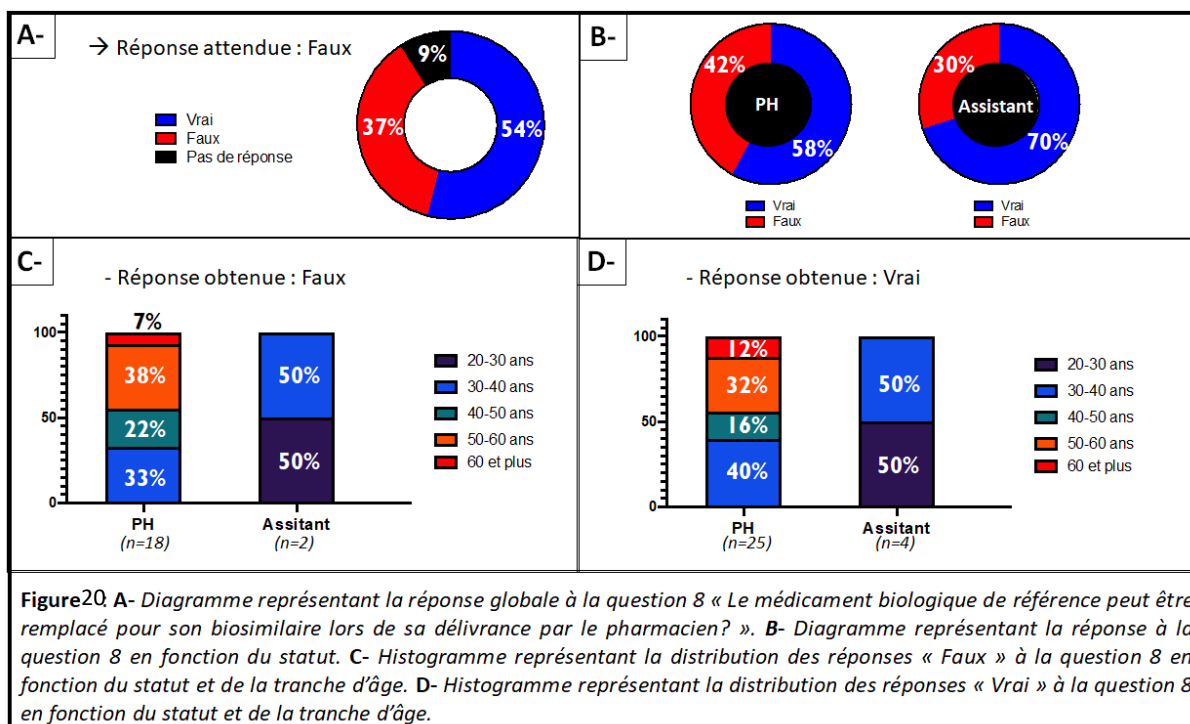
Dans la tranche d'âge 50-60 ans, parmi les 17 participants ayant répondu à la question 7, nous avons 12 réponses « Vrai » et 5 réponses « Faux », ce qui représente respectivement 39% des PH ayant répondu correctement (n=12) et 30% des PH ayant répondu de façon erronée (n=5).

Chez les 40-50 ans, parmi les 8 participants ayant répondu à la question 7, nous avons 2 réponses « Vrai » et 6 réponses « Faux », ce qui représente respectivement 6% des PH ayant répondu correctement (n=2) et 40% des PH ayant répondu de façon erronée (n=6). Au sein des 30-40 ans, parmi les 20 participants ayant répondu à la question 7, nous avons 17 réponses « Vrai » et 3 réponses « Faux », ce qui représente respectivement 45% des PH (n=14) et 50% des assistants (n=3) ayant répondu correctement ainsi que 20% des PH (n=3) ayant répondu de façon erronée.

Chez les participants les plus jeunes, âgés de 20-30 ans, parmi les 3 répondants à la question 7, nous avons 3 réponses « Vrai », soit 100% de réponses correctes dans cette tranche d'âge uniquement représentée chez les assistants (Figure 19-C-D).

9.8 Question 8 : Le médicament biologique de référence peut être remplacé pour son biosimilaire lors de sa délivrance par le pharmacien ?

A propos du remplacement des médicaments biologiques par leurs biosimilaires, la réponse attendue à la question « Le médicament biologique de référence peut être remplacé pour son biosimilaire lors de sa délivrance par le pharmacien ? » est « Faux ». En effet le changement d'un médicament biologique de référence par son biosimilaire doit être effectué avec l'accord du médecin. La distribution des résultats sur cette questions montre que 37% des médecins participants à l'enquête ont répondu « Faux » et ont donc correctement répondu à la question (n=20). La majorité, 54%, a donc répondu de manière erronée en répondant « Vrai » (n=29) et une petite part des participants, 9%, n'a pas répondu à la question (n=5) (Figure 20-A)



La réponse à la question de manière exacte ou erronée ne dépend pas du statut puisque les assistants et les PH ont répondu dans une proportion quasi identique à la population générale du questionnaire.

En effet, parmi les praticiens hospitaliers ayant répondu à la question 8, 42% ont répondu « Faux » (n=18), 58% ont répondu « Vrai » (n=25). Parmi les assistants, 30% ont répondu « Faux » (n=2) et 70% ont répondu « Vrai » (n=4) (Figure 20-B).

Lorsque nous nous occupons des tranches d'âges, parmi les 4 participants âgés de 60 ans ou plus ayant répondu à la question 8, nous avons une réponse « Faux » et 3 réponses « Vrai », ce qui correspond respectivement à 7% des PH ayant répondu correctement (n=1) et 12% des PH ayant répondu de façon erronée (n=3).

Dans la tranche d'âge 50-60 ans, parmi les 15 participants ayant répondu à la question 8, nous avons 7 réponses « Faux » et 8 réponses « Vrai », ce qui représente respectivement 38% des PH ayant répondu correctement (n=7) et 32% des PH ayant répondu de façon erronée (n=8).

Chez les 40-50 ans, parmi les 8 participants ayant répondu à la question 8, nous avons 4 réponses « Faux » et 4 réponses « Vrai », ce qui représente respectivement 22% des PH ayant répondu correctement (n=4) et 16% des PH ayant répondu de façon erronée (n=4).

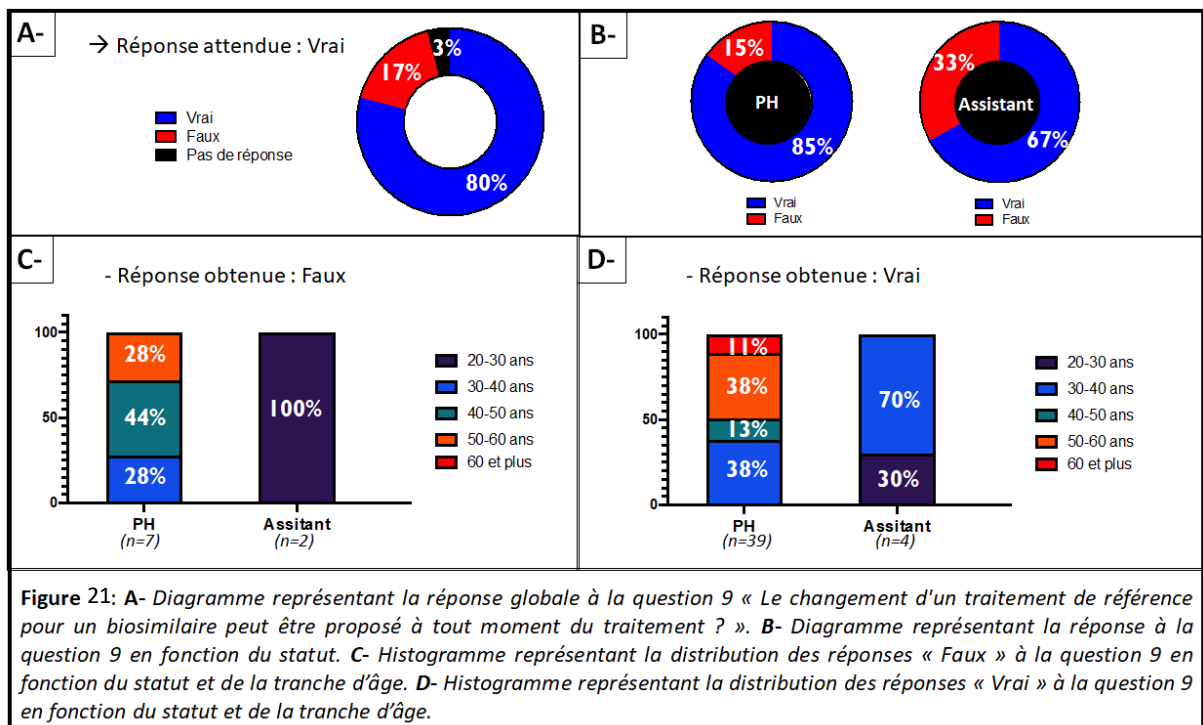
Au sein des 30-40 ans, parmi les 19 participants ayant répondu à la question 8, nous avons 7 réponses « Faux » et 12 réponses « Vrai », ce qui représente respectivement 33% des

PH (n=6) et 50% des assistants (n=1) ayant répondu correctement ainsi que 40% des PH (n=10) et 50% des assistants (n=2) ayant répondu de façon erronée.

Chez les participants les plus jeunes, âgés de 20-30 ans, parmi les 3 répondants à la question 8, nous avons 2 réponses « Faux » et une réponse « Vrai ». Cela représente respectivement 70% des assistants (n=2) ayant répondu correctement et 30% des assistants (n=1) ayant répondu de façon erronée (Figure 20-C-D).

9.9 Question 9 : Le changement d'un traitement de référence pour un biosimilaire peut être proposé à tout moment du traitement ?

Concernant le remplacement des médicaments biologiques par leurs biosimilaires, la réponse attendue à la question « le changement d'un traitement de référence pour un biosimilaire peut être proposé à tout moment du traitement ? » est « Vrai ». En effet, le changement peut être effectué par le médecin à tout moment du traitement au sein d'un même groupe biologique similaire, en suivant strictement les règles de l'interchangeabilité. La distribution des résultats sur cette question montre que 17% des médecins participants à l'enquête ont répondu « Faux » (n=9) et ont donc répondu à la question de manière erronée. Une grande majorité (80%) a donc répondu correctement en répondant « Vrai » (n=43) et une petite part des participants, 3%, n'a pas répondu à la question (n=2) (Figure 21-A).



La réponse à la question de manière exacte ou erronée dépend du statut puisque les assistant et les PH n'ont pas répondu dans une proportion identique à la population globale de l'enquête.

En effet, parmi les praticiens hospitaliers ayant répondu à la question 9, 80% ont répondu « Vrai » (n=39), 17% ont répondu « Faux » (n=7). Parmi les assistants ayant répondu à la question 9, 67% ont répondu « Vrai » (n=4) et 33% ont répondu « Faux » (n=2).

Si nous nous intéressons à l'âge, parmi les 4 participants âgés de 60 ans ou plus ayant répondu à la question 9, nous avons 4 réponse « Vrai », ce qui correspond à 11% des PH ayant répondu correctement (n=4). Par conséquent 100% de cette tranche d'âge a répondu correctement à cette question (Figure 21-A).

Dans la tranche d'âge 50-60 ans, parmi les 17 participants ayant répondu à la question 9, nous avons 15 réponses « Vrai » et 2 réponses « Faux », ce qui représente respectivement 38% des PH ayant répondu correctement (n=15) et 28% des PH ayant répondu de façon erronée (n=2) (Figure 21-B).

Chez les 40-50 ans, parmi les 8 participants ayant répondu à la question 9, nous avons 5 réponses « Vrai » et 3 réponses « Faux », ce qui représente respectivement 13% des PH ayant répondu correctement (n=5) et 44% des PH ayant répondu de façon erronée (n=3).

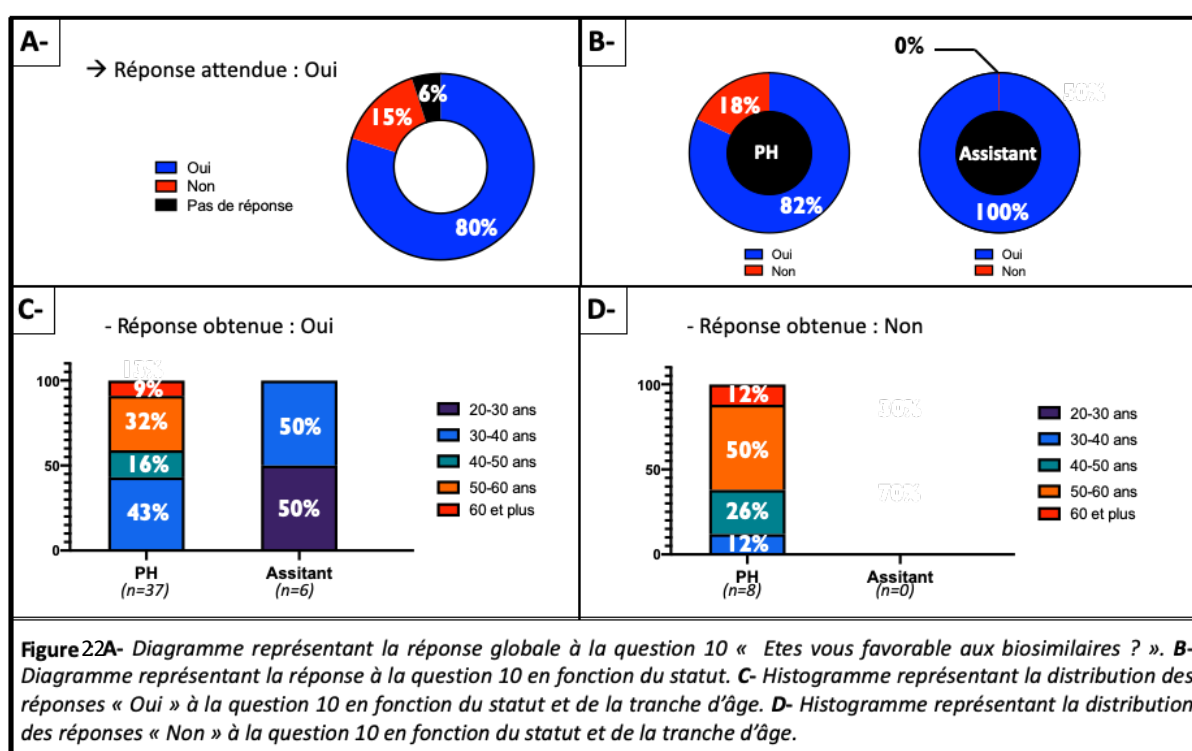
Au sein des 30-40 ans, parmi les 20 participants ayant répondu à la question 9, nous avons 18 réponses « Vrai » et 2 réponses « Faux », ce qui représente respectivement 38% des

PH (n=15) et 70% des assistants (n=3) ayant répondu correctement ainsi que 28% des PH (n=2) ayant répondu de façon erronée.

Chez les participants les plus jeunes, âgés de 20-30 ans, parmi les 3 répondants à la question 9, nous avons une réponse « Vrai » et 2 réponses « Faux ». La part des plus jeunes représente respectivement 30% des assistants (n=1) ayant répondu correctement et 100% des assistants (n=2) ayant répondu de façon erronée (Figure 21-C-D).

9.10 Question 10 : Êtes-vous favorable aux biosimilaires ?

A propos de l'avis des médecins au sujet des biosimilaires la réponse souhaitée à la question « Êtes-vous favorable aux biosimilaires ? » est « Oui ». La distribution des résultats sur cette questions montre que 80% des médecins participants à l'enquête ont répondu « Oui » (n=43). Une faible partie (15%) a répondu « Non » (n=8) et une petite part des participants n'a pas répondu à la question (6%) (n=3) (Figure 22-A).



La réponse à la question de manière exacte ou erronée dépend du statut puisque les assistants et les PH n'ont pas répondu dans une proportion identique à la population générale du questionnaire.

En effet, parmi les praticiens hospitaliers ayant répondu à la question 10, 82% ont répondu « Oui » (n=37), 18% ont répondu « Non » (n=8). Parmi les assistants ayant répondu à la question 10, 100% ont répondu « Oui » (n=6). (Figure 22-B)

Lorsque nous nous occupons des tranches d'âges, parmi les 4 participants âgés de 60 ans ou plus ayant répondu à la question 10, nous avons 3 réponses « Oui » et une réponse « Non », ce qui correspond respectivement à 9% des PH ayant répondu correctement (n=3) et 12% des PH ayant répondu de façon erronée (n=1).

Dans la tranche d'âge 50-60 ans, parmi les 16 participants ayant répondu à la question 10, nous avons 12 réponses « Oui » et 4 réponses « Non », ce qui représente respectivement 32% des PH ayant répondu correctement (n=12) et 50% des PH ayant répondu de façon erronée (n=4).

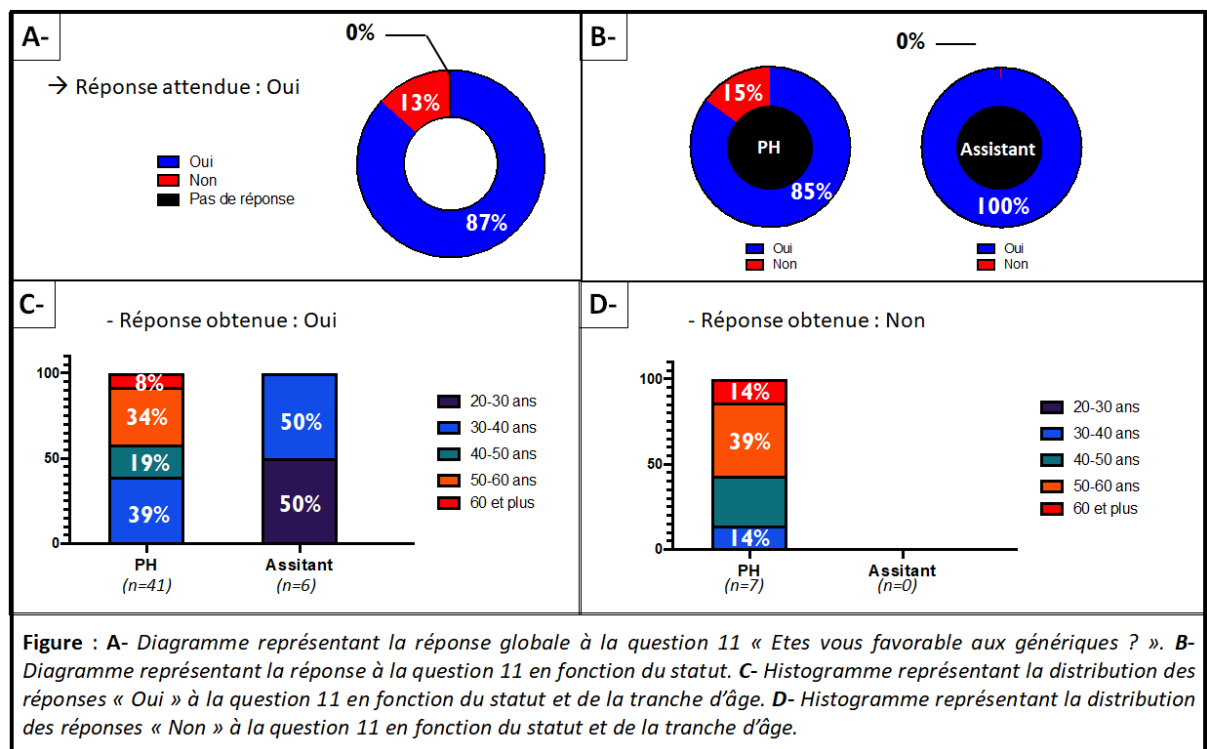
Chez les 40-50 ans, parmi les 8 participants ayant répondu à la question 10, nous avons 6 réponses « Oui » et 2 réponses « Non », ce qui représente respectivement 16% des PH ayant répondu correctement (n=6) et 26% des PH ayant répondu de façon erronée (n=2).

Au sein des 30-40 ans, parmi les 20 participants ayant répondu à la question 10, nous avons 19 réponses « Oui » et 1 réponses « Non », ce qui représente respectivement 43% des PH (n=16) et 50% des assistants (n=3) ayant répondu correctement ainsi que 12% des PH (n=8) ayant répondu de façon erronée.

Chez les participants les plus jeunes, âgés de 20-30 ans, parmi les 3 répondants à la question 10, nous avons 3 réponses « Oui », ce qui représente respectivement 50% des assistants (n=3) ayant répondu correctement. Ainsi 100% de cette tranche d'âge a répondu convenablement à cette question (Figure 22-C-D).

9.11 Question 11 : Êtes-vous favorable aux génériques ?

Concernant l'avis des médecins au sujet des génériques la réponse souhaitée à la question « Êtes-vous favorable aux génériques ? » est « Oui ». La distribution des résultats sur cette questions montre que 87% des médecins participants à l'enquête ont répondu « Oui » (n=47). Une minorité (13%) a répondu « Non » (n=7) (Figure 23-A)



La réponse à la question de manière exacte ou erronée dépend du statut puisque les assistants et les PH n'ont pas répondu dans une proportion identique à la population globale de l'enquête.

En effet, parmi les praticiens hospitaliers ayant répondu à la question 11, 87% ont répondu « Oui » (n=41), 13% ont répondu « Non » (n=7). Parmi les assistants ayant répondu à la question 11, 100% ont répondu « Oui » (n=6). (Figure 23-B)

Si nous nous intéressons à l'âge, parmi les 4 participants âgés de 60 ans ou plus ayant répondu à la question 11, nous avons 3 réponses « Oui » et une réponse « Non », ce qui correspond respectivement à 8% des PH ayant répondu correctement (n=3) et 14% des PH ayant répondu de façon erronée (n=1).

Dans la tranche d'âge 50-60 ans, parmi les 17 participants ayant répondu à la question 11, nous avons 14 réponses « Oui » et 3 réponses « Non », ce qui représente respectivement 34% des PH ayant répondu correctement (n=14) et 39% des PH ayant répondu de façon erronée (n=3).

Chez les 40-50 ans, parmi les 10 participants ayant répondu à la question 11, nous avons 8 réponses « Oui » et 2 réponses « Non », ce qui représente respectivement 19% des PH ayant répondu correctement (n=8) et 29% des PH ayant répondu de façon erronée (n=2).

Au sein des 30-40 ans, parmi les 20 participants ayant répondu à la question 11, nous avons 19 réponses « Oui » et une réponse « Non », ce qui représente respectivement

39% des PH (n=16) et 50% des assistants (n=3) ayant répondu correctement ainsi que 14% des PH (n=1) ayant répondu de façon erronée.

Chez les participants les plus jeunes, âgés de 20-30 ans, parmi les 3 répondants à la question 11, nous avons 3 réponses « Oui », ce qui représente respectivement 50% des assistants (n=6) ayant répondu correctement. Ainsi 100% de cette tranche d'âge a répondu convenablement à cette question (Figure 23-C-D).

9.12 Question 12 : Citer des biosimilaires ?

Chez les 54 participants à l'enquête, 39% n'ont pas répondu à cette question (n=21), 61% ont répondu (n=33). Parmi ceux qui ont répondu, 15% ont répondu qu'ils n'en connaissent pas (n=5).

Parmi les 33 réponses à la question 12, 53 DCI, spécialités ou classes thérapeutiques ont été citées, uniquement 70% font partie des biosimilaires (n=36) et 30% n'en font pas partie des biosimilaires (n=17).

Au sein des 36 biosimilaires mentionnés nous avons par fréquence de citation : 25% Abasaglar (n=9), 11% Imrladi (n=4), 8% Inflectra (n=3), 8% Truxima (n=3), 6% Binocrit (n=2), 6% Amgevita (n=2), 6% Hulio (n=2), 6% Pelmeg (n=2), 6% Retracit (n=2), 3% Zarzio (n=1), 3% Remsima (n=1), 3% Flixabi (n=1), 3% Inhixa (n=1), 3% Ontruzant (n=1), 3% Pelgraz (n=1), 3% Rixathon (n=1).

Parmi les 17 n'appartenant pas aux biosimilaires, nous avons 3 types de catégorie.

Tout d'abord ceux qui ont cité des DCI ou des classes pharmacologiques ; 18% Insuline (n=3), 12% EPO (n=2), 12% G-CSF (n=2), 6% Infliximab (n=1).

Ensuite ceux qui ont cité des médicaments biologiques de référence 6%Humira (n=1), 6% Lantus (n=1), 12% Lovenox (n=2).

Et enfin des classes ou DCI non concernées, 12% Vaccins (n=2), 6% Médicament dérivé du sang (n=1), 6% inhibiteur de la pompe à protons (n=1), 6% Tegeline (n=1)

9.13 Question 13 : Avez-vous des remarques concernant les biosimilaires ?

Parmi les 54 participants à l'enquête, uniquement 41% ont répondu à la question 13 (n=22). Parmi ceux qui ont répondu nous avons 18% des médecins qui mettent en avant une anomalie du questionnaire (n=4). Effectivement, ces derniers auraient souhaité pouvoir cocher une case « je ne sais pas ». 23% des répondants ne s'estiment pas concernés par les biosimilaires dans le cadre de leur spécialité médicale (n=5). Parmi eux, un seul ne précise pas sa spécialité, les 4 autres sont respectivement biologiste, psychiatre, gynécologue et urgentiste. 18% ont répondu « non » (n=4). Un praticien a émis une remarque que nous allons qualifier d'historique : « Jusqu'à 2016, ils n'étaient pas recommandés par notre société savante de Néphrologie, puis les conditions économiques ont fait changer les choses... ». Et enfin un dernier participant a émis une remarque que nous allons qualifier d'humoristique : « Quand j'étais petit on m'a appris que copier était mal et méritait un zéro en interro, maintenant c'est valorisé... ».

10 Discussion

Notre étude fournit un instantané de la connaissance des médecins du C.H.I.T.S sur l'année 2020 concernant les médicaments biosimilaires.

Se focaliser sur les médecins est un angle d'étude intéressant car ils représentent la clef de voûte de l'adoption des biosimilaires à l'hôpital compte tenu des exigences législatives concernant ce type de médicament. Contrairement aux génériques où le pharmacien joue un rôle plus important puisque la substitution est un acte pharmaceutique, le changement d'un biomédicament contre un biosimilaire est un acte médical. Effectivement, l'adoption des biosimilaires nécessite la confiance et l'adhésion des médecins.

Dans la littérature internationale, nous avons de nombreuses enquêtes portant sur la perception des médicaments biosimilaires. Une partie importante se focalise sur les médecins spécialistes. Nous avons par exemple, des enquêtes questionnant des cohortes de médecins spécialistes (ayant la pratique courante des médicaments biosimilaires) européens (69) (70) (71) (72), canadiens (73), français (74) ou étasuniens (5) (75).

Quelques études se focalisent uniquement sur la perception du patient, par exemple en France (76) ou plus généralement en Europe (77) ou aux États-Unis (78). L'angle de perception des pharmaciens est également étudié dans plusieurs études, nous avons l'étude sur des pharmaciens polonais (79), japonais(80), d'Amérique latine (81) ainsi que sur des pharmaciens français et québécois (82). D'autres études s'intéressent à l'opinion à la fois des pharmaciens et médecins (83) (84). Cependant, à notre connaissance seulement 2 études sont similaires à notre approche. Tout d'abord un sondage mené lors du Pan Arab Oncology meeting où la cohorte de médecins n'est pas filtrée en fonction des spécialités ayant la pratique courante des médicaments biosimilaire (85). Ainsi, on peut trouver parmi les répondants des radiologues et des anatomopathologistes. Ensuite, de la même façon, une étude irlandaise interroge des médecins sans discriminer leur spécialité mais les pharmaciens sont également inclus (35). Nous nous différencions donc de la majorité de ces études par le fait que notre cohorte est celle de tous les médecins d'un hôpital, l'hôpital de Toulon, du biologiste au rhumatologue, du radiologue à l'oncologue. Nous avons choisi de ne pas axer notre étude uniquement sur les spécialistes

comme il est fait habituellement pour éviter d'avoir des participants trop avertis. Cette approche nous permet d'évaluer le niveau global d'acceptabilité des biosimilaires et de sensibiliser au maximum pour permettre une adoption plus importante des biosimilaires et promouvoir l'interchangeabilité du médicament de référence par son biosimilaire au sein de l'hôpital.

L'analyse des résultats de cette enquête montre qu'il reste des lacunes concernant plusieurs points comme l'immunogénicité et l'interchangeabilité ; ceci est aussi décrit dans d'autres études (35). Quand bien même toutes ces interrogations ont déjà été précisées au niveau réglementaire (86) (87), elles semblent persister chez les médecins et pourraient contribuer à la faible adoption des biosimilaires et à la modération de leur expansion (88).

État des connaissances sur la définition d'un biosimilaire

Avant de pouvoir les adopter, il s'agit de bien pouvoir définir ce qu'est un biosimilaire. A notre question « le biosimilaire est le générique des médicaments biologiques ? » la moitié des médecins participants à l'étude ont déclaré être en accord avec cette proposition. L'âge et le statut ne semblent pas avoir d'influence sur les réponses à cette question. L'enquête montre qu'il persiste un défaut de connaissances de la notion de médicament biosimilaire, ainsi 50% des répondants au sondage n'ont noté aucune différence de concept entre les médicaments biosimilaires et les médicaments génériques, cela fait écho à un article publié par le GaBI journal, montrant que le plus gros problème rencontré chez les médecins est la difficulté pour eux de concevoir que les biosimilaires ne sont pas des copies exactes des médicaments biologique de référence (89). Parmi les répondants estimant que le médicament biosimilaire est un médicament générique, la majorité d'entre eux estime que l'immunogénicité d'un biomédicament est la même que celle de son médicament biologique de référence, ce qui est cohérent avec le concept de médicament générique. De même cette cohérence se retrouve dans la question sur les économies effectuées par les médicaments biosimilaires, ils estiment que le biosimilaire permet d'effectuer des économies, à l'instar des médicaments génériques dont ils pensent le concept superposable à celui des médicaments biosimilaires.

Pris d'un autre angle, ce pourcentage de réponse permet d'évaluer indirectement l'adhésion du corps médical du C.H.I.T.S au concept de génériques. Malgré le fait que la distinction entre médicaments biosimilaires et médicaments génériques soit abondamment exposée dans la littérature (86) (90), notre sondage montre que cette idée reçue persiste dans l'inconscient collectif des médecins qu'ils soient jeunes ou plus âgés, ayant un statut élevé dans l'hôpital ou non. Effectivement, le médecin étant un élément clef de l'adhésion des patients aux médicaments biosimilaires, il peut être responsable de la transmission d'une information qui peut porter à confusion. Pour exemple, il est commun d'entendre dire que le médicament biosimilaire « est au médicament biologique ce que le générique est au médicament chimique ». Cette comparaison qui n'est pas pour autant entièrement erronée est le vecteur d'une désinformation et d'une confusion (91). D'ailleurs il peut entraver l'adhésion du patient au biosimilaire et ce d'autant plus s'il n'est pas favorable aux génériques.

Les préoccupations persistent dans le contexte de pénétration progressive des médicaments biosimilaires dans le marché mondial de la santé (30,92). Celles-ci peuvent être amplifiées par le manque de connaissances avec le concept de médicament biosimilaire (93) (73) (74). Effectivement, cela nous renvoie à une récente période où les pharmaciens étaient eux-mêmes préoccupés par la sécurité des médicaments génériques en termes de biodisponibilité, de qualité et de tolérance (94). Plus récemment, des études conduites sur les médicaments génériques montrent que la perception des médicaments génériques s'était sensiblement transformée : de nombreux avis favorables sur le médicament générique avaient été donnés par le corps médical et pharmaceutiques via des retours positifs effectués par les pharmaciens et les médecins les utilisant (95) (96). Il s'agit surtout de bien informer le corps médical pour améliorer l'adhésion de tous les intervenants de la chaîne du médicament jusqu'au patient. Une question similaire concernant la familiarité avec le concept de médicament biosimilaire avait été posée dans une autre étude, 22% des participants à cette étude avaient répondu avoir une connaissance exhaustive de celui-ci (70). Ainsi nos résultats ne sont pas alarmants au regard d'autres études, nous retrouvons dans d'autres enquêtes ce problème de compréhension du concept de biosimilaire (89). Une étude irlandaise montre qu'une majorité de médecins spécialistes affirment être à l'aise avec les médicaments biosimilaires (35). De même, dans une autre étude plus de 20% de médecins spécialistes européens ont répondu avoir une compréhension optimale alors que plus de 50% disent ne posséder qu'une compétence de base dans ce domaine (71). Les données d'une étude

rapportent que 19% des médecins prescripteurs de biosimilaires ont indiqué utiliser ponctuellement l'interchangeabilité lorsque le médicament biologique ne donne pas une réponse suffisante. Ainsi, il convient de rappeler et informer les prescripteurs que le biosimilaire et le médicament biologique de référence ont une efficacité équivalente, évalué avant l'attribution de l'AMM (35). Bien que de nombreux dossiers évalués par l'EMA soient disponibles facilement en ligne, les professionnels de santé semblent encore très peu informés sur les biosimilaires. En effet, les rapports européens publics d'évaluation sont publiés pour chaque médicament biosimilaire approuvé par l'UE (97) (98).

Inquiétudes sur le profil d'immunogénicité et sécurité d'utilisation

L'Europe est l'un des marchés ayant le plus d'expérience concernant les biosimilaires avec 60 biosimilaires à son actif dont 31 commercialisés en France. Néanmoins, la question de l'immunogénicité des médicaments biosimilaires est abondamment décrite dans la littérature (99) (100) et fait l'objet de plusieurs essais cliniques. L'infliximab est un bon exemple, car largement prescrit et étudié. Il existe 2 études pivots : PLANETAS essai de phase I chez les patients atteint de spondylarthrite ankylosante et PLANETRA essai de phase III chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. Ces études montrent l'équivalence entre l'infliximab biosimilaire et son médicament biologique de référence. De même, les essais SIMILAR et NOR-SWITCH concluent qu'il n'y a pas de différence significative au niveau de l'immunogénicité de l'infliximab et de son biosimilaire (101) (102) (103) (104) (105) (106) (107) (108) (109). Pourtant, les réponses à la question « Le profil d'immunogénicité du biosimilaire est différent du produit de référence ? » suggèrent une défiance vis à vis du risque d'immunogénicité d'un biosimilaire par rapport à son biomédicament de référence. En effet, nous avons à nouveau un partage quasiment égal des réponses « vrai » et « Faux ». Le statut a une faible influence sur les réponses à cette question. Effectivement, les assistants ont mieux répondu que les praticiens hospitaliers, ce que nous pouvons attribuer au fait que les plus jeunes sont plus proches de leur formation initiale. Cependant, une étude montre que les médecins plus expérimentés et plus âgés connaissent mieux le concept de biosimilaire que les jeunes médecins (73).

Le niveau de réponse erronée suggère l'inquiétude des praticiens quant à la sécurité d'emploi du biosimilaire par rapport au biomédicament de référence. En effet, bien que la sécurité d'un médicament biosimilaire ne doit pas être inférieure à celle de son médicament de référence, la variabilité du profil d'immunogénicité est une des inquiétudes qui a été amplement discutée dans la littérature (110) (111). Une étude montre d'ailleurs qu'une grande majorité des médecins est inquiète concernant l'innocuité des biosimilaires et plus précisément sur le risque d'immunogénicité (78). L'inquiétude du corps médical peut être renforcée par le manque de preuves d'équivalence en efficacité et sécurité des biosimilaires avec leur médicament. Le potentiel immunogène constitue une inquiétude importante auprès des sociétés savantes européenne (112) (79). Toutefois, de manière plus rassurante, 85% des pharmaciens italiens sondés dans une étude indiquent que les médicaments biosimilaires ont une sécurité et une efficacité comparable au médicament de référence alors que seul 17% d'entre eux sont inquiets concernant le risque d'immunogénicité (84). Les médecins souhaiteraient qu'un système de pharmacovigilance plus exigeant soit mis en place pour éviter que cet effet ne soit pas sous-détecté (69). La préoccupation des médecins est compréhensible car il semble exister des failles dans la traçabilité et la sécurité. Pour exemple, pour 67 médecins ayant signalé des effets indésirables pour des médicaments biologiques, 57% d'entre eux ont indiqué qu'ils n'avaient jamais ou très peu renseigné les numéros de lot des traitements (35). Ce constat est en résonance avec les conclusions d'une enquête sur le système de pharmacovigilance en Europe qui montre que la traçabilité au niveau des lots de médicaments biologiques est médiocre et qu'il s'agit parfois d'un défi dans la pratique courante (113) (114). En réponse à ces inquiétudes un hôpital du Royaume Uni a développé un programme qui comporte des consultations avec les patients avec un système de traçabilité des lots qui se veut fiable (115).

Les inquiétudes les plus importantes du corps médical sont la qualité, la sécurité, l'extrapolation et l'interchangeabilité (86). Or, le Remicade lui-même est son propre biosimilaire à mesure des changements de procédés de fabrication qu'il a subi. Malgré les 35 modifications de son processus de fabrication depuis son introduction sur le marché à la fin des années 90 (28), aucune augmentation de l'immunogénicité du médicament biologique de référence n'a été rapportée dans la littérature. Nous avons voulu garder ce questionnaire simple afin d'obtenir le maximum de réponses ; ainsi nous n'avons pas questionné les médecins leur conscience que la prescription de biomédicament de référence est en réalité une prescription de biosimilaire. Dans la littérature, une étude

rapporte que 22% des praticiens considèrent qu'il y a un risque important à recevoir un biosimilaire (35). Pourtant, les biosimilaires sont autorisés sur le principe d'une efficacité et d'une sécurité comparables (116). Cela reflète que ce principe de base de l'interchangeabilité pourrait être mieux communiqué. Le fait que la loi de financement de la sécurité sociale se rétracte en février 2020 sur le droit d'interchangeabilité par le pharmacien d'officine ne peut que conforter les médecins sceptiques sur les risques de l'interchangeabilité avec notamment la capacité de traçabilité des numéros de lot (64). Aux Etats-Unis la FDA impose concernant l'interchangeabilité de prouver que le changement ne provoque pas de conséquences négatives sur le patient. Bien que des études aient été faites sur le sujet, l'agence n'a pour l'instant pas encore autorisé l'interchangeabilité pour aucun biosimilaire (78). Ces exemples peuvent générer des craintes chez les médecins bien documentés. Une étude irlandaise montre que la même inquiétude avait été relevée concernant la fiabilité et la qualité des médicaments génériques (94). L'inquiétude était telle que plusieurs études montraient la nécessité de nommer les biosimilaires par leur nom de spécialité et non par leur dénomination commune internationale afin d'identifier plus facilement les médicaments biosimilaire pour effectuer les notifications d'effets indésirables sans confondre avec le médicament de référence (117) (118) (111).

L'information du patient : une obligation parfois méconnue ou difficile à appliquer

Malgré l'inquiétude vis à vis de l'interchangeabilité décrite dans la littérature, au C.H.I.T.S., les participants au questionnaire semblent être peu au fait de l'obligation d'informer le patient lors de la prescription d'un biosimilaire. En effet, à la réponse à la question « Il est obligatoire d'informer son patient lorsqu'on lui prescrit un biosimilaire ? » uniquement un tiers des participants a répondu de façon exacte. Parmi ces derniers une faible majorité estime que le médicament biosimilaire n'est pas un médicament générique. La réglementation n'oblige pas le médecin à informer le patient qu'il est traité par un médicament générique. Ainsi on peut craindre que les médecins ayant répondu « Faux » à cette question n'ont pas complètement saisi le concept de médicament biosimilaire.

Le devoir d'informer le patient représente un surplus de travail important pour les médecins, ce qui engendre une satisfaction professionnelle moindre, provoquant des conséquences négatives sur la prise en charge des patients (119) (120). Les Centers for Medicare et Medicaid Services (CMS) ont publié les conséquences de la surcharge de travail non-médical des médecins. Elle participe à une moins bonne prise en charge des patients (121). D'ailleurs, trois-quarts des médecins pensent que les politiques menées pour l'interchangeabilité vont dégrader les relations médecin-patient (78). De plus, la mise à disposition d'informations au patient concernant le changement par biosimilaire, augmenterait la peur des patients et détournerait ainsi l'attention vis à vis des problématiques spécifiques aux médicaments biologiques qui sont la survenue d'effets indésirables tels que le risque infectieux (122) (74).

Il ne doit pas être exclu que les médecins peuvent donner des informations parcellaires concernant l'interchangeabilité, ainsi une étude montre que 35% des patients convertis au biosimilaire n'ont pas été informés que le biosimilaire n'est pas la copie conforme du médicament biologique de référence et peut alors présenter des infimes variabilités de structure. Néanmoins, cette étude indique que les patients se sentent plus rassurés quand ils sont informés de façon optimale de l'interchangeabilité, cela améliore leur accord pour passer au biosimilaire et leur observance (76). Effectivement, cette transmission d'information optimale permettrait de rendre plus à l'aise les médecins pour faire adhérer les patients à l'interchangeabilité (123) (124) (125). Par ailleurs, un questionnaire auquel plus de 1500 patients américains ont répondu a montré que le changement pour une raison non médicale d'un médicament biologique par son médicament biosimilaire peut impacter négativement les résultats du traitement. Ainsi 85% des répondants refusent le changement pour un biosimilaire si leur médicament biologique en cours s'avère être efficace et 83% des patients ayant participé à ce sondage ont exprimé leur crainte des effets indésirables du médicament après un changement pour un biosimilaire (126). Cette crainte fait écho à plusieurs études menées sur des patients qui indiquent être angoissés par les effets indésirables générés par l'interchangeabilité (127) (78). A la peur de contracter plus d'effets indésirables s'ajoute la crainte de la perte de l'efficacité (128).

Nous pouvons observer que lorsque des patients sont traités par un médicament depuis longtemps ou qu'ils ont entendu parler d'un médicament par leur proche, il se crée un lien que nous pouvons qualifier d'affectif entre le médicament et le patient. De même l'inconscient collectif associe les médicaments biosimilaires comme pour les médicaments génériques, à des contrefaçons (76). Ainsi le prix faible est inconsciemment

associé à une qualité moindre pour les individus profanes que sont les patients (129). Cette effet nocebo suggère que l'interchangeabilité peut provoquer des ruptures de traitement et une intolérance plus importante (130) (123) (131) (132).

Du point de vue des sociétés savantes et des agences étatiques ou supra étatiques, l'European League Against Rheumatism recommande de mettre à disposition toutes les informations nécessaires pour les patients sur le point d'être inclus dans un traitement par médicament biosimilaire, ainsi que de recueillir le consentement des patients (110). De nombreuses agences de santé nationales, par exemple au Canada, ont alors entrepris des campagnes d'information pour apaiser et épauler les médecins dans la prescription de médicaments biosimilaires (133). Ces campagnes ont parfois abouti à une modification des habitudes de prescription des médecins mais néanmoins les médecins réticents persistent comme le montre une étude menée sur des rhumatologues qui n'informent pas leurs patients du changement de leur traitement d'un médicament original pour son biosimilaire par peur des craintes des patients et pour éviter un effet délétère pour la prise en charge de la maladie (74). Une étude française montre que les patients français se sentent concernés par l'enjeu économique que représente les médicaments biosimilaires, malgré une réticence quant à accepter concrètement la politique de santé orientée sur la réduction des prix. De surcroît, cette enquête montre le manque d'informations des patients concernant les médicaments biosimilaires. En effet les patients estiment que l'interchangeabilité est de l'ordre de la compétence du médecin et qu'il doit être discuté entre le médecin et le patient. Cela est confirmé par la Société française de rhumatologie et l'association des maladies rhumatismales inflammatoires qui considèrent que les rhumatologues ont une posture privilégiée pour déterminer quel patient doit être éligible à une interchangeabilité, de plus ceci affirme la relation de confiance qu'il existe entre le rhumatologue et son patient (134). Dans une étude américaine de 2012 les médecins estiment à 80% que les pharmaciens devraient informer le patient de l'interchangeabilité, et à 85% que les pharmaciens devraient décider eux même de l'interchangeabilité (75).

Prise en compte des aspects économiques quant à l'utilisation des biosimilaires

Le passage au médicament biosimilaire représente des économies non négligeables, de même que les médicaments génériques, en particulier dans le traitement des maladies

chroniques (135). Effectivement, les coûts des médicaments biosimilaires au sein de l'UE sont moindres puisqu'ils représentent une économie d'environ 30% par rapport à leurs médicaments biologiques originaux (116). Au C.H.I.T.S, l'aspect économique semble connu des praticiens puisque la quasi-majorité des participants ont répondu la réponse « Vrai », qui est la réponse exacte, à la question « Les biosimilaires font réaliser des économies importantes à l'hôpital ? ». Seulement 11% ont répondu de façon inexacte, cela peut être attribuable au fait que le terme « important » a une connotation relative, surtout dans le domaine du prix du médicament. D'ailleurs, ces derniers semblent être bien informés car ils ont répondu correctement à la plupart des autres questions du sondage. Effectivement, le professeur d'économie de la santé Claude Le Pen met en avant le fait que l'arrivée des médicaments biologiques n'est pas un événement nouveau et inconnu de l'histoire du médicament. Lorsque les statines ont supplanté les fibrates ou encore quand les ISRS ont supplanté les tricycliques, les prix de chaque médicament étaient multipliés par 10. Un coefficient multiplicateur qu'il faut mettre en perspective avec la quantité très importante de malades traités par ce type de médicaments. En effet, les patients traités par infliximab ou trastuzumab sont bien moins nombreux. Le coût des médicaments biologiques est conséquent à l'unité mais pas nécessairement dans la globalité au regard d'autres médicaments. Ainsi, les économies effectuées par les biosimilaires sont de même relativement moins importantes. Mais il s'agit ici du coût global sur tous les médicaments prescrit à la fois en ville et à l'hôpital. Dans une autre étude, bien que 90% des médecins pensent que les biosimilaires génèrent des économies, parmi eux seulement la moitié croient que cela aura un impact réel sur l'économie globale (69).

En revanche, les biosimilaires peuvent permettre de faire des économies importantes au niveau des établissements de santé qui peuvent les réinvestir pour une meilleure prise en charge des patients. Certains biosimilaires peuvent être beaucoup moins onéreux que leur médicament biologique de référence, une part plus importante des patients peut ainsi recevoir ces traitements (93) (136) (137). Plusieurs études pharmaco-économiques ont évalué le gain qu'engendre la prescription de médicament biosimilaire (138) (93). En effet, une étude montre que les économies sur 5 ans effectuées par l'infliximab dans la polyarthrite rhumatoïde dans 4 pays de l'Europe de l'ouest était au minimum de 100 millions d'euros (139). L'IMS Health a mis en évidence une économie probable 56 à 110 milliards de dollars en 5 ans avec les biosimilaires (140). De même une étude montre que

l'utilisation des biosimilaires peut entraîner une économie de 13.6 millions d'euros par an pour ainsi traiter plus de milles patients supplémentaires (93).

Il est important de souligner que les médicaments biosimilaires n'ont pas systématiquement un coût significativement réduit par rapport à leur médicament biologique de référence. Pour rester concurrents les industriels produisant les médicaments biologiques de référence réduisent leur prix quand le médicament biosimilaire obtient une AMM, ce qui accentue la concurrence du marché des médicaments (79). Finalement, les économies de coûts sont le résultat escompté, cependant, une vision globale manque sur les conséquences financières générales et sur les réels bénéficiaires (78,127).

Cet aspect économique peut d'ailleurs expliquer l'adhésion de certains praticiens, à la fois dans notre enquête mais aussi dans la littérature. L'argument économique est le seul argument qui permet de faire changer les habitudes de certains médecins comme nous pouvons le voir dans une étude où la majorité des rhumatologues n'utilise les biosimilaires que lorsque cela est demandé par l'autorité de santé chargée du financement. De même, aux Etats-Unis, lorsqu'un médecin prescrit un médicament biologique classique il demande les programmes financiers d'aide aux patients, ce qui montre bien que le coût représente une problématique pour eux (73). Une autre étude montre que de 21,3% des praticiens hospitaliers ont déclaré qu'ils indiqueront à leurs patients que les médicaments biosimilaires représentent une alternative qui génère des économies de santé (141). Le cas de l'Irlande est intéressant, l'argument financier a eu son importance pour les médicaments génériques. L'Irlande n'est passée au médicament générique qu'en 2013. Après de longues années d'une faible utilisation des génériques, l'augmentation des coûts de santé a provoqué ce basculement (142). Le schéma semble se reproduire actuellement avec les médicaments biosimilaires, la politique irlandaise ne se positionne pas en faveur des médicaments biosimilaires de façon claire, ainsi cela peut être relié à leur faible utilisation (27) (143). Néanmoins, le système social irlandais reconnaît l'accès aux soins facilité et la diminution des coûts du médicament qu'apporte les médicaments biosimilaires (144).

Une étude française montre que les économies de coût sont la principale motivation des pharmaciens hospitaliers et officinaux français (92%) pour soutenir l'adoption des biosimilaires (74). En effet, l'argument financier est très convainquant surtout pour les pays européens ayant des problèmes budgétaires (112). L'argument économique n'est généralement pas le plus mise en avant par les agences étatiques ou supra étatique, en

revanche, des sociétés savantes anglaises promeuvent le médicament biosimilaire avec des arguments économiques (145) (146). De plus une idée intéressante pour augmenter l'intérêt des patients serait de reverser au patient une prime *via* une diminution des mensualités de l'assurance lors de l'interchangeabilité (147). Néanmoins, le patient n'a pas encore sa place dans l'économie de coût effectué lors de l'interchangeabilité actuellement (148).

Adoption des biosimilaires pour limiter les ruptures de stocks

Certains médecins estiment que toutes les autres préoccupations concernant les biosimilaires demeurent secondaires au regard de l'argument d'un meilleur accès des patients à leur médicament (149). Ainsi, à notre question « Les biosimilaires permettent-ils de limiter les risques de rupture de stock ? » La majorité des médecins ont répondu « vrai » qui est la bonne réponse. Cet argument en faveur des biosimilaires est cardinal, dans le contexte d'un marché mondial de la santé, certains médicaments peuvent être difficilement à cause d'une demande trop importante. Aussi, Les biosimilaires demeurent une solution alternative en cas de rupture de stock du médicament biologique de référence.

En 2015 devant les ruptures de stocks de médicaments incessantes, l'ordre des pharmaciens a développé un dispositif de recensement des ruptures de stocks. En juillet 2020, le dispositif a dénombré depuis 2015, 1017 CIP en rupture de stock ce qui représente 6.1% de tous les CIP commercialisés en France, avec une durée médiane de rupture de 194 jours (150). Les génériques représentent une alternative à beaucoup de médicament de synthèse chimique qui assurent au patient une continuité des soins. Le médicament biosimilaire représente aussi une alternative au médicament de synthèse biologique en cas de rupture de stock, à condition qu'ils soit bien intégré à la pratique de prescription des médecins. Quand les pays en voie de développement prescriront plus largement les médicaments biologiques, le marché mondial pourrait potentiellement être exposé à des ruptures de stocks et un grand nombre de patients chroniques stables pourrait ne pas être traité.

L'inquiétude se reflète sur la connaissance des modalités de l'interchangeabilité

Dans le cas de ruptures de stock il paraît donc primordial de pouvoir changer entre un biomédicament et son biosimilaire à tout moment. Dans notre enquête, la majorité des participants a répondu « vrai », et donc de manière exacte à la question « le changement d'un traitement de référence pour un biosimilaire peut être proposé à tout moment du traitement ? ». Ces résultats sont en opposition avec une étude, qui révèle que seulement 23% des pharmaciens hospitaliers estiment que l'interchangeabilité peut intervenir à tout moment du traitement (79). De plus, de nombreuses associations de patients sont opposées à l'interchangeabilité (151) (152).

Malgré le comportement parfois réticent du corps médical vis-à-vis de l'interchangeabilité les potentiels risques associés en termes d'immunogénicité, les médecins ne semblent cependant pas opposés au déploiement de cette pratique. Ces résultats reflètent aussi une meilleure adhésion des médecins à l'interchangeabilité des biosimilaires par rapport à la substitution par médicaments génériques. L'entrée des médicaments génériques sur le marché du médicament au début des années 1990 (153), a d'abord entraîné une résistance des praticiens au changement et ce d'autant que les médicaments génériques sont moins complexes au niveau réglementaire que les médicaments biosimilaires. Ce résultat dans notre enquête au sein du C.H.I.T.S. pourrait s'expliquer par la confusion palpable entre biosimilaires et génériques. La majorité des participants ayant répondu que les biosimilaires n'étaient pas différents des médicaments génériques ont répondu de manière favorable pour l'interchangeabilité à tout moment.

La politique d'interchangeabilité n'est pas la même dans tous les pays d'Europe (154), la France fut l'un des pionniers en termes d'interchangeabilité sous conditions (155) (60). Dans la littérature, les avis sont partagés de nombreuses publications encouragent l'interchangeabilité (156) (130) (157) (106) (108). Alors que d'autres études ne soutiennent pas le changement automatique des biosimilaires (158) (159) (73) (160) (69). Certains travaux suggèrent que la balance bénéfice-risque de l'interchangeabilité doit être favorable pour pouvoir effectuer le changement de traitement (111) (110). Pourtant, une étude montre qu'il n'y a aucune différence significative entre le groupe biosimilaire et médicament de référence après une interchangeabilité chez des patients stables (104).

Actuellement, les autorités de santé du Canada, de la France et de l'Europe sont réticentes quant à l'interchangeabilité automatique des médicaments biologiques de référence par leurs biosimilaires (160) (63) (161). En France, l'ANSM n'a pas recommandé de

remplacer les patients déjà traités par l'infliximab de référence par un médicament biosimilaire avant mai 2016 (63). Néanmoins, en milieu hospitalier français, les COMEDIMS peuvent aujourd'hui établir leurs propres règles concernant l'interchangeabilité puisqu'ils présélectionnent les médicaments au livret thérapeutique. Ainsi dans certains établissements le filgrastim et l'érythropoïétine sont proposés automatiquement (162). Les agences françaises et américaines estiment que lorsqu'un médicament biologique été injecté une fois, l'interchangeabilité par biosimilaire ne modifie ni la tolérance ni l'efficacité du traitement (63). Une étude montre, en effet, qu'une part importante du corps médical ne souhaitent pas changer le traitement de patients traités par médicament biologique et stabilisé, sauf pour raison médicale justifiée. Les raisons de ses réticences sont tout d'abord l'aspects administratif et organisationnel, ensuite le risque d'une déstabilisation de leur patient. Certains médecins vivent ce changement en cours de traitement comme une surcharge de travail n'apportant aucun bénéfice sinon des effets délétères pour la prise en charge de leurs patients (78). Le manque d'adhésion du corps médical à utiliser l'interchangeabilité pourrait aussi s'expliquer par le système de formation continue qui est le plus souvent réalisée par les laboratoires privés eux-mêmes. Il ne serait donc pas absurde de penser que les pratiques peuvent alors être influencées (82).

A Toulon, cette question de l'interchangeabilité semble mal comprise, notamment au regard de ses aspects réglementaires. Les participants semblent partagés sur la question « Le médicament biologique de référence peut être remplacé pour son biosimilaire lors de sa délivrance par le pharmacien ? ». Ce résultat est en quelques sorte une synthèse de ce qui peut être retrouvé dans la littérature sur le rôle du pharmacien dans l'interchangeabilité qui reste controversé et est encore aujourd'hui un acte médical. Une étude américaine portant sur des dermatologues montrent que 88% d'entre eux estiment que l'interchangeabilité par le pharmacien sans avis médical serait une bonne chose (126). Tandis qu'une autre étude suggère que 17% des médecins seulement était favorables à l'interchangeabilité effectuée par les pharmaciens (78). Une étude de 2014 sur révèle que 62% des médecins spécialistes utilisant des biosimilaire au quotidien indiquent qu'ils ne sont pas favorables à l'interchangeabilité lorsqu'elle est effectuée par le pharmacien (70). De même plusieurs rhumatologues ne soutiennent pas l'interchangeabilité par le pharmacien, cela fait écho aux réticences qu'il y eu avec les génériques (74). Des travaux

montrent, par ailleurs, que la majorité des répondants ne font pas confiance aux essais cliniques montrant l'équivalence entre le biosimilaire et celui de référence (99) (100). Une grande partie des prescripteurs considèrent que l'interchangeabilité est l'affaire du médecin (86). Une étude irlandaise rapporte que la majorité des médecins répondants au sondage estiment que le pharmacien ne devrait pas effectuer l'interchangeabilité, de même la plupart des pharmaciens (58%) sont favorables à ce que les médecins assurent eux-mêmes l'interchangeabilité au cabinet. Dans cette même étude le pharmacien estime à 27% que l'interchangeabilité ne devrait pas être possible, compte tenu qu'il ne possède pas de droit à la prescription (35). Il n'est pas à exclure que les pharmaciens puissent être réticents à la prise de ce type de responsabilité, comme le montre une étude polonaise où la majorité de leurs pharmaciens interrogés ne sont pas favorables à l'interchangeabilité effectuée par le pharmacien (79). Si la plupart des pharmaciens français ont déjà rencontré, lors de leurs études et de leur pratique quotidienne, le concept de biosimilaire, une étude révèle cependant que 26% des pharmaciens estiment ne pas avoir reçu suffisamment d'information sur le sujet (82). Dans une autre enquête, seulement 14% des pharmaciens sondés sont favorables à l'interchangeabilité par le pharmacien sans accord préalable du médecin (35), ce qui fait écho à une autre étude qui montre que les pharmaciens pouvaient eux aussi émettre des réserves concernant la prise de ce type de responsabilités (93). Il est important de noter que les pharmaciens ne sont pas systématiquement au lit des patients pour vérifier que le médecin a bien informé son patient du traitement par biosimilaire. Une autre étude montre que les patients expriment leurs réserves concernant la sécurité des médicaments biosimilaires, ceux-ci pensent que seul le médecin devrait être responsable de l'interchangeabilité d'un médicament biologique de référence pour son biosimilaire. (163).

La législation change beaucoup en fonction des états en Europe (figure 10). En effet, la Turquie autorise l'interchangeabilité par le pharmacien sans aucune restriction (164), alors que d'autres ont une politique défavorable à l'interchangeabilité effectuée par le pharmacien (165). De plus la législation change aussi dans un même pays au fur et à mesure de l'avancée des connaissances mais aussi de nouvelles inquiétudes. L'article 47 de la loi de financement de la sécurité sociale de 2014 approuve le changement d'un médicament biologique par son biosimilaire à la condition qu'il s'agisse d'une initiation, que le biosimilaire appartienne au même groupe biologique similaire et que le médecin n'ait pas inscrit sur l'ordonnance son refus des biosimilaires (49). Néanmoins cette loi de 2014 n'a jamais été mise en pratique en l'absence d'un décret d'application. La loi de

financement de la sécurité sociale pour l'année 2020 a été publié en février 2020, elle annule le droit du pharmacien d'officine d'interchanger un médicament biologique par son biosimilaire. L'interchangeabilité lors de l'initiation d'un médicament biologique était pourtant bien prévue dans la loi de financement de la sécurité social de 2014. La cause principale de cette suppression de loi est que les pharmaciens d'officine sont actuellement pas en mesure d'assurer une traçabilité adéquate des médicaments biosimilaires (64).

L'interchangeabilité par le pharmacien, lui conférerait en quelques sortes un droit à la prescription étant donné le principe d'extrapolation d'indication inhérent au biosimilaire. D'ailleurs, l'extrapolation fait débat chez les médecins spécialistes (110) (166). Les arguments contre l'extrapolation, concernant majoritairement le risque de réaction immunogène, ont été bien décrits par l'association canadienne de dermatologie et celle de gastro-entérologie (159) (158). L'extrapolation des indications a permis au biosimilaire de l'infliximab d'être autorisé pour toutes les indications de l'infliximab de référence, pas uniquement la polyarthrite rhumatoïde et la spondylarthrite ankylosante pour lesquelles les essais cliniques ont été menés. Toutefois, pour répondre aux réticences des praticiens vis à vis de l'extrapolation d'indication, certaines études sont réalisées pour compléter l'état des connaissances, notamment par le biais d'essai clinique évaluant la sécurité des biosimilaires dans les indications ayant subies des extrapolations d'indication (105) (145).

Malgré tout, l'interchangeabilité est acceptée par les médecins mais sous plusieurs conditions, comme révélé dans une étude montrant que les professionnels de santé sont favorables pour initier un traitement par un biosimilaire et que l'interchangeabilité en cours de traitement si effectuée par un médecin (149). De la même façon une étude irlandaise rapporte que 43% des médecins sont d'accord avec l'utilisation d'un médicament biosimilaire si cela est effectué en début de traitement alors qu'uniquement 35% sont favorables à l'interchangeabilité si cela a été décidé en amont avec le médecin (35). Dans une autre étude uniquement 10% des médecins envisagent l'interchangeabilité en cours de traitement et 25 % estiment que le biosimilaire ne doit être instauré qu'en début de traitement (69). Une autre enquête que 42% des médecins n'ont pas d'opinion quant à l'interchangeabilité ; une majorité était favorable à l'initiation par un biosimilaire et une minorité pour le changement en cours de traitement (35).

Adhésion aux biosimilaires

Bien que toutes les spécificités et caractéristiques des biosimilaires ne soient pas bien connues par tous les participants à notre questionnaire, à la question « Etes-vous favorable aux biosimilaires ? », une grande majorité a répondu « oui ». Il s'agit d'un élément très positif comparé à d'autres études où, par exemple, 46% des rhumatologues canadiens d'une étude publiée en 2015 indiquent préférer traiter un patient avec un médicament non biologique pour éviter d'avoir recours au biosimilaire (73). Une étude américaine montre qu'une majorité des médecins interrogés estiment ne pas être assez informés sur les biosimilaires ; ceux-ci émettent des doutes sur le profil de sécurité du biosimilaire au regard du processus d'approbation de la FDA jugé peu approfondi pour avoir un minimum de recul (notamment pour les extrapolations d'indication) (78).

Les pharmaciens et médecins sont globalement favorables aux biosimilaires au regard des économies qu'il génère qui vont potentiellement permettre de traiter un plus grand nombre de patients. Ces thèmes ont été évoqués dans de nombreuses études (138) (167) (168) (93). Il semble que ces médecins soient réfractaires au changement de traitements pour des raisons non médicales.

Le corps médical semble appréhender les biosimilaires de la même manière que les génériques. Aussi, concernant les réponses à la question « Êtes-vous favorable aux génériques ? » une grande majorité a répondu « oui ». À travers cette question, nous souhaitons faire un point rapide concernant l'acceptabilité des génériques, ce résultat fait écho à d'autres études de février 2020 sur les génériques en Espagne qui montrent que 84% des prescripteurs étaient favorables à cette pratique (169). Par ailleurs, il est intéressant de noter que parmi les médecins favorables aux biosimilaires dans notre enquête, la totalité est favorable aux génériques. En revanche, l'adhésion aux génériques ne s'accompagne pas systématiquement d'une adhésion aux biosimilaires.

Afin de mieux appréhender les connaissances sur les biosimilaires au sein du C.H.I.T.S. le questionnaire se termine par deux questions ouvertes. La première, « citez des biosimilaires » révèle que 15% des répondants disent ne pas connaître de nom de biosimilaire. De surcroît, pour ceux qui ont donné une réponse, 30 % des médicaments

cités ne font pas partie des médicaments biosimilaires. Néanmoins, dans les réponses erronées on peut retrouver une classe thérapeutique concernée par les biosimilaires ou bien leur DCI. Les connaissances en biosimilaires du personnel médical de l'hôpital de Toulon peuvent donc être largement améliorées. Le médicament biosimilaire le plus cité est l'antidiabétique l'abasaglar. Tous les prescripteurs ayant cité l'abasaglar ont répondu « vrai » à la question « il est obligatoire d'informer son patient lorsqu'on lui prescrit un biosimilaire », cela laisse suggérer que certains médecins ont une connaissance plus approfondie sur les biosimilaires.

La dernière question ouverte permet aux participants d'ajouter des remarques. Parmi les médecins ayant répondu à la question « Avez-vous des remarques concernant les biosimilaires ? » 23% ne s'estiment pas être concernés par le médicament biosimilaire. Ils font partie de 4 spécialités biologiste, urgentiste, gynécologue, psychiatre. Dans le cadre de la pratique quotidienne le médecin biologiste est rarement amené à prescrire des médicaments mais il peut être en contact avec des patients demandeurs d'informations sur les médicaments biosimilaires. Par contre les 3 autres spécialités peuvent être amenés à prescrire des biosimilaire (zarzio par exemple). En effet, le zarzio nécessite une « ordonnance hospitalière établie par tout prescripteur » (170) tout médecin hospitalier peut être amené à le prescrire. Tout praticien hospitalier peut être amené à renouveler des ordonnances de biosimilaires d'où la nécessité d'être formé. En outre, les dossiers patients informatisés pourraient dans un premier temps aider à déterminer si un traitement biologique a déjà été dispensé et, le cas échéant, lequel.

Nous avons vu précédemment que les instances gouvernementales et les sociétés savantes communiquent sur ce sujet mais il peut arriver que les informations soient mal filtrées ou occultées faute de temps. Le problème de communication sur les biosimilaires est récurrent dans la littérature. En effet, une étude montre que 43% des médecins sondés connaissent les biosimilaires et une grande majorité trouvent que les informations sur le sujet sont insuffisantes, l'enquête conclut qu'il y a un manque d'informations des médecins concernant ce sujet (76). La sécurité sociale française est par ailleurs très peu présente pour informer sur le médicament biosimilaire (74). Une étude française suggère que la sécurité sociale pourrait mettre en place un système de communication avec le corps médical sur la question des biosimilaires (93). Il peut être également intéressant de se poser la question du rôle du RCP, des enquêtes ont montré qu'une partie importante des médecins interrogés ont déclaré se servir régulièrement du RCP du médicament (35)

(72). Dans le RCP du zarzio le terme « biosimilaire » n'est cité qu'une seule fois dans la section 5.1 propriétés pharmacodynamiques (171) Il serait peut-être intéressant d'inscrire dans le RCP de façon plus voyante et plus fréquente le terme de médicament biosimilaire, ne serait-ce que pour éveiller l'intérêt du prescripteur.

Finalement, la connaissance des médecins du C.H.I.T.S est à mettre en perspective avec une autre étude qui montre une diminution des inquiétudes quant à l'utilisation des biosimilaires (172) mais que en même temps une part importante des médecins n'ont jamais entendu parler du terme biosimilaire (35). Il est à noter qu'un projet lancé par la sécurité sociale et le ministère de la santé d'une incitation financière pour les services hospitaliers est en cours (173) (174) (175). Cette étude a réalisé 6 millions d'économies en 2018, 12 millions en 2019, l'étude prend fin en 2022 et a pour but d'économiser 40 millions. L'étude concerne l'insuline glargine et l'etanercept. L'hôpital bénéficie de l'intéressement financier et non les services. Il existe également une incitation financière pour les établissements ayant mis en place des instructions à la prescription de biosimilaire (176).

Notre enquête représente les connaissances de 13% des médecins du C.H.I.T.S, comparé à d'autre étude, 4.5% de participation (74) 6% de participation (69), notre participation est convenable. Néanmoins au regard d'autres études, nous sommes légèrement inférieurs 20% (73) (177). Notre faible taux de réponses et la distribution de nos résultats ne sont pas représentatifs de tous les praticiens hospitaliers de l'hôpital de Toulon, cela constitue un faible échantillon qui ne permet pas d'effectuer une analyse statistique détaillée. Par exemple, il est difficile d'analyser les résultats en fonction du statut puisque la catégorie des assistants constitue un échantillon très réduit. Contraints par la pandémie mondiale de COVID-19, et après consultation du chef de service de la pharmacie à usage intérieur de l'hôpital de Toulon, nous avons choisi de ne pas relancer le corps médical de l'établissement avec un sujet qui n'était pas la priorité du contexte actuel. Ainsi, cette faible participation nous contraint à ne pas pouvoir extrapoler nos résultats au niveau de l'ensemble des médecins de l'établissement.

Notre étude possède plusieurs biais, tout d'abord un biais de sélection. En effet, les médecins ne connaissant pas bien les médicaments biosimilaires sont moins enclins à participer à l'étude, ainsi cela favorise les médecins ayant déjà des avis émis par leur confrères à travers les sociétés savantes bien tranchés sur le sujet (110) (166). L'enquête

a ciblé tous les médecins de façon indifférenciée, le résultat aurait sans doute été différent si nous avions sélectionné certains spécialistes en rhumatologie ou en entéro-gastrologie. Il aurait été également intéressant de savoir à quelle fréquence les participants à l'enquête ont l'habitude de prescrire des biomédicaments ou biosimilaires.

L'absence de participation des internes et la faible participation des assistants constituent un biais de participation, les internes n'ont pas participé à cette enquête, une publicité directe via les bureaux médicaux aurait sans doute augmenté la participation. Et enfin il est à noter qu'il réside comme dans beaucoup d'enquêtes un biais de désirabilité sociale (178).

Notre enquête a eu lieu à un instant précis et l'état des connaissances des professionnels interrogés pourront évoluer en fonction du temps, il serait intéressant d'effectuer à nouveau ce questionnaire pour attester de cette évolution.

11 CONCLUSION

Notre enquête a été menée en 2020 auprès des médecins du C.H.I.T.S afin de mesurer l'état de leurs connaissances, expériences et opinions concernant les médicaments biosimilaires et ainsi pouvoir cibler les zones d'ombre concernant ce sujet afin de trouver des alternatives possibles pour promouvoir leur adoption.

Nous avons pu observer au C.H.I.T.S que de nombreux médecins connaissaient de façon partielle les médicaments biosimilaires et s'estimaient être mal informés. Les principaux problèmes que nous avons recensés étaient un manque de connaissance de la réglementation des biosimilaires ainsi que des lacunes concernant le concept général. Mais en globalité et en comparaison avec la littérature nous avons pu voir que le niveau de connaissances des médecins du C.H.I.T.S n'était pas alarmant.

Il est nécessaire de mettre en place des actions pour améliorer la compréhension du corps médical du C.H.I.T.S et ainsi dépasser les croyances inexacts concernant les médicaments biosimilaires. Il serait intéressant que les autorités de santé travaillent en lien avec les sociétés savantes pour la promotion des biosimilaires. Le déploiement des biosimilaires peut être facilité par les actions de référencement des COMEDIMS qui pourrait éclaircir toutes ces zones d'ombres sur les médicaments biosimilaires. Une des actions pour promouvoir les biosimilaires et les faire connaître serait notamment d'augmenter la communication sur le sujet avec des formations continues disponibles. En outre, une augmentation de la fréquence d'apparition du terme biosimilaires dans les RCP sous forme d'un message voyant en bandeau est une autre solution. D'autres méthodes peuvent aussi être proposées telles que des campagnes d'informations, par des fiches d'information dans l'enveloppe des fiches de paie ou des affichages dans les bureaux médicaux des services, un pop-up lors de l'ouverture du DPI. En outre, il est important de souligner que les biosimilaires permettent de soulager le niveau des dépenses qui pèsent sur notre système de santé avec les économies générées.

Cette enquête a mis en évidence plusieurs questions de débat, concernant l'information des patients recevant un biosimilaire par exemple, qui méritent d'être éclaircies et discutées au sein de l'équipe médicale et pharmaceutique, d'autant plus que la part des médicaments biosimilaires dans les traitements disponibles sur le marché ne cesse de

grandir. Bien que la législation ait reculé en février dernier concernant l'interchangeabilité des médicaments biologiques par leurs biosimilaires en officine de ville, cela n'affecte les hôpitaux que dans une moindre mesure. En effet, les COMEDIMS peuvent mettre dans leur livret thérapeutique des biosimilaires avec l'accord des médecins.

Par ailleurs, il aurait été intéressant de demander aux médecins à quelle fréquence et sur quel canal d'information ils s'informent ; l'enquête devant être courte, nous avons choisi d'écarter cette question. Les médecins doivent connaître les enjeux clés du médicament biosimilaire car ils ont une fonction clef dans l'adoption des médicaments biosimilaires. Étant donné que le cadre législatif actuel des biosimilaires est amené à évoluer, les médecins doivent rester vigilants et veiller à s'informer via la formation continue pour une prescription du biosimilaire la plus optimale possible.

Finalement, notre enquête, de manière similaire à ce qui est rapporté dans la littérature nous révèle que les biosimilaires sont encore beaucoup trop peu connus. Par une des actions citées que nous pourrions proposer au sein de notre établissement, il s'agit maintenant de rassurer les praticiens sur les biosimilaires en particulier pour ce qui concerne l'immunogénicité et l'interchangeabilité tout en rappelant les aspects réglementaires spécifiques à cette classe de médicament. Les biosimilaires sont une classe de médicaments particulière avec des risques et une réglementation complexe mais il faut rappeler que les mêmes problématiques peuvent être soulevées pour tout biomédicament et n'est donc pas spécifique aux biosimilaires.

12 Références

1. L'AMM et le parcours du médicament - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 6 sept 2020]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-de-Mise-sur-le-Marche-AMM/L-AMM-et-le-parcours-du-medicament/\(offset\)/3](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-de-Mise-sur-le-Marche-AMM/L-AMM-et-le-parcours-du-medicament/(offset)/3)
2. MODULE 2 BIOTECHNOLOGIE: HISTOIRE, ÉTAT DE L'ART, FUTUR. Dr Marcel Daba BENGALY Université Ouaga I Pr Joseph KI ZERBO - PDF Free Download [Internet]. [cité 6 sept 2020]. Disponible sur: <https://docplayer.fr/57948548-Module-2-biotechnologie-histoire-etat-de-l-art-futur-dr-marcel-daba-bengaly-universite-ouaga-i-pr-joseph-ki-zerbo.html>
3. Diabète [Internet]. [cité 6 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.lilly.ch/fr/sante/diabete/index.aspx>
4. REMICADE® (infliximab) : modification des indications et renforcement des contre-indications et mises en gardes - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 6 sept 2020]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Communiquees-Communiquees-Points-presse/REMICADE-R-infliximab-modification-des-indications-et-renforcement-des-contre-indications-et-mises-en-gardes>
5. Cohen H, Beydoun D, Chien D, Lessor T, McCabe D, Muenzberg M, et al. Awareness, Knowledge, and Perceptions of Biosimilars Among Specialty Physicians. *Adv Ther.* 2016;33(12):2160-72.
6. Sieczkowska-Golub J, Jarzebicka D, Oracz G, Kierkus J. Biosimilars in paediatric inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 21 sept 2018;24(35):4021-7.
7. Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain.
8. DELIBERATION n°2012-269 du 19 juillet 2012.
9. LOI n° 2018-1203 du 22 décembre 2018 de financement de la sécurité sociale pour 2019. 2018-1203 déc 22, 2018.
10. Biosimilars in the EU – Information guide for healthcare professionals – now available in 23 languages [Internet]. Medicines for Europe. 2019 [cité 6 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.medicinesforeurope.com/2019/10/29/biosimilars-in-the-eu-information-guide-for-healthcare-professionals/>
11. plaquette-biosimilaires-professionnels-de-sante-VD-A4-1.pdf [Internet]. [cité 6 sept 2020]. Disponible sur: <http://www.omedit-idf.fr/wp-content/uploads/2019/06/plaquette-biosimilaires-professionnels-de-sante-VD-A4-1.pdf>
12. Pharmaceutical evaluation of biosimilars: Important differences from generic low-molecular-weight pharmaceuticals | Request PDF [Internet]. ResearchGate. [cité 6 sept 2020]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/publication/285694213_Pharmaceutical_evaluation_of_biosimilars_Important_differences_from_generic_low-molecular-weight_pharmaceuticals

13. Nowicki M. Basic facts about biosimilars. *Kidney Blood Press Res.* 2007;30(5):267-72.
14. Roger SD. Biosimilars: how similar or dissimilar are they? *Nephrol Carlton Vic.* août 2006;11(4):341-6.
15. pharma I. Culture cellulaire : Trois étapes clés pour produire des protéines thérapeutiques. 1 avr 2011 [cité 6 sept 2020]; Disponible sur: /culture-cellulaire-trois-etapes-cles-pour-produire-des-proteines-therapeutiques,39248
16. Apport des biosimilaires et des nouvelles biothérapies dans le traitement des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin [Internet]. FMC-HGE. [cité 6 sept 2020]. Disponible sur: https://www.fmcgastro.org/textes-postus/no-postu_year/apport-des-biosimilaires-et-des-nouvelles-biotherapies-dans-le-traitement-des-maladies-inflammatoires-chroniques-de-lintestin/
17. Introduction à la Biotechnologie [Internet]. Issuu. [cité 6 sept 2020]. Disponible sur: https://issuu.com/amgen.documentum/docs/introduction_to_biotechnology
18. Biosimilaires | Amgen [Internet]. Amgen, Inc. [cité 6 sept 2020]. Disponible sur: <http://www.amgen.fr/fr-FR/science/biosimilaires>
19. Altman J-J, Chevalier N, Delemer B, Travert F, Benabbad I. Développement des biosimilaires de l'insuline : exemple de l'insuline glargine LY2963016. *Presse Médicale.* 1 oct 2018;47(10):854-66.
20. les_biosimilaires_en_10_questions.pdf [Internet]. [cité 6 sept 2020]. Disponible sur: https://www.pfizer.fr/sites/default/files/content_types/les_biosimilaires_en_10_questions.pdf
21. Comités européens pour l'évaluation et la surveillance des médicaments - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 6 sept 2020]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/L-ANSM/Les-comites-europeens/Comites-europeens-pour-l-evaluation-et-la-surveillance-des-medicaments/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/L-ANSM/Les-comites-europeens/Comites-europeens-pour-l-evaluation-et-la-surveillance-des-medicaments/(offset)/0)
22. L_2005091FR.01001301.xml [Internet]. [cité 6 sept 2020]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CELEX:32005L0028:FR:HTML>
23. Médicaments sous surveillance renforcée - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 6 sept 2020]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-medicaments/Medicaments-sous-surveillance-renforcee2/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-medicaments/Medicaments-sous-surveillance-renforcee2/(offset)/0)
24. Nouguez É. Chapitre 1. Aux origines du marché français des médicaments génériques. *Academique.* 7 déc 2017;25-42.
25. Loi n° 2007-248 du 26 février 2007 portant diverses dispositions d'adaptation au droit communautaire dans le domaine du médicament.
26. DIGIT. European public assessment reports: background and context [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 30 juin 2020]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/what-we-publish-when/european-public-assessment-reports-background-context>

27. IMS-Institute-Biosimilar-Report-March-2016-FINAL.pdf [Internet]. [cité 30 juin 2020]. Disponible sur: <https://www.medicinesforeurope.com/wp-content/uploads/2016/03/IMS-Institute-Biosimilar-Report-March-2016-FINAL.pdf>
28. Schneider CK. Biosimilars in rheumatology: the wind of change. *Ann Rheum Dis*. 1 mars 2013;72(3):315-8.
29. Biosimilar medicines: Overview | European Medicines Agency [Internet]. [cité 15 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/biosimilar-medicines-overview>
30. Schimizzi GF. Biosimilars from a practicing rheumatologist perspective: An overview. *Autoimmun Rev*. sept 2016;15(9):911-6.
31. Médicaments Biosimilaires [Internet]. [cité 6 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.omedit-grand-est.ars.sante.fr/medicaments-biosimilaires>
32. Medicines [Internet]. European Medicines Agency. [cité 15 juill 2020]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/field_ema_web_categories%253Aname_field/Human/ema_group_types/ema_medicine/field_ema_med_status/authorised-36/ema_medicine_types/field_ema_med_biosimilar/search_api_aggregation_ema_medicine_types/field_ema_med_biosimilar
33. EMA approves adalimumab and pegfilgrastim biosimilars / News / Biosimilars / Home - GaBI Online - Generics and Biosimilars Initiative [Internet]. [cité 15 juill 2020]. Disponible sur: <http://www.gabionline.net/Biosimilars/News/EMA-approves-adalimumab-and-pegfilgrastim-biosimilars>
34. Les biosimilaires en 15 questions [Internet]. Le Quotidien du Pharmacien.fr. [cité 6 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.lequotidiendupharmacien.fr/medicament-parapharmacie/medicament/les-biosimilaires-en-15-questions>
35. O'Callaghan J, Bermingham M, Leonard M, Hallinan F, Morris JM, Moore U, et al. Assessing awareness and attitudes of healthcare professionals on the use of biosimilar medicines: A survey of physicians and pharmacists in Ireland. *Regul Toxicol Pharmacol*. 1 août 2017;88:252-61.
36. Bressler B, Dingermann T. Establishing a new marketplace for biologic therapy with biosimilar agents: importance of extrapolation of data [Internet]. Vol. 5, *Biosimilars*. Dove Press; 2015 [cité 15 juill 2020]. p. 41-8. Disponible sur: <https://www.dovepress.com/establishing-a-new-marketplace-for-biologic-therapy-with-biosimilar-ag-peer-reviewed-article-BS>
37. Stanhope R, Sörgel F, Gravel P, Pannatier Schuetz YB, Zabransky M, Muenzberg M. Bioequivalence studies of omnitrope, the first biosimilar/rhGH follow-on protein: two comparative phase 1 randomized studies and population pharmacokinetic analysis. *J Clin Pharmacol*. nov 2010;50(11):1339-48.
38. UE 10 : Le bon usage du médicament et des thérapeutiques non médicamenteuses [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 6 sept 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2615258/en/ue-10-le-bon-usage-du-medicament-et-des-therapeutiques-non-medicamenteuses
39. Cancarini G. Biosimilars and biopharmaceuticals: what the nephrologists need to know--a position paper by the ERA-EDTA Council. *Nephrol Dial Transplant* [Internet]. [cité 6 sept 2020];

Disponible sur:

https://www.academia.edu/35052557/Biosimilars_and_biopharmaceuticals_what_the_nephrologists_need_to_know_a_position_paper_by_the_ERA_EDTA_Council

40. Les médicaments génériques et biosimilaires. 2019.
41. Calvo B, Martinez-Gorostiaga J, Echevarria E. The surge in biosimilars: considerations for effective pharmacovigilance and EU regulation. *Ther Adv Drug Saf.* oct 2018;9(10):601-8.
42. 4 - Les Directs de l'afa : tout savoir sur les biosimilaires [Internet]. [cité 6 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.youtube.com/watch?v=dWpA6yliYCg>
43. Biosimilars Are Here: A Hospital Pharmacist's Guide to Educating Health Care Professionals on Biosimilars - PubMed [Internet]. [cité 15 juill 2020]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27729676/>
44. Kurki P, van Aerts L, Wolff-Holz E, Giezen T, Skibeli V, Weise M. Interchangeability of Biosimilars: A European Perspective. *BioDrugs Clin Immunother Biopharm Gene Ther.* avr 2017;31(2):83-91.
45. Tsiftoglou AS, Ruiz S, Schneider CK. Development and regulation of biosimilars: current status and future challenges. *BioDrugs Clin Immunother Biopharm Gene Ther.* juin 2013;27(3):203-11.
46. La commission de la transparence précise et adapte ses principes d'évaluation des médicaments [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 6 sept 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2877573/fr/la-commission-de-la-transparence-precise-et-adapte-ses-principes-d-evaluation-des-medicaments
47. Reinisch W, Smolen J. Biosimilar safety factors in clinical practice. *Semin Arthritis Rheum.* juin 2015;44(6 Suppl):S9-15.
48. Research C for DE and. Purple Book: Lists of Licensed Biological Products with Reference Product Exclusivity and Biosimilarity or Interchangeability Evaluations. FDA [Internet]. 8 mars 2020 [cité 6 sept 2020]; Disponible sur: <https://www.fda.gov/drugs/therapeutic-biologics-applications-bla/purple-book-lists-licensed-biological-products-reference-product-exclusivity-and-biosimilarity-or>
49. Décret n° 2016-960 du 12 juillet 2016 relatif à l'inscription des médicaments biologiques similaires sur la liste de référence des groupes biologiques similaires. 2016-960 juill 12, 2016.
50. Bonafede M, Joseph GJ, Princic N, Harrison DJ. Annual acquisition and administration cost of biologic response modifiers per patient with rheumatoid arthritis, psoriasis, psoriatic arthritis, or ankylosing spondylitis. *J Med Econ.* sept 2013;16(9):1120-8.
51. Laas K, Peltomaa R, Kautiainen H, Puolakka K, Leirisalo-Repo M. Pharmacoeconomic study of patients with chronic inflammatory joint disease before and during infliximab treatment. *Ann Rheum Dis.* juill 2006;65(7):924-8.
52. Lehmann A, Baudrant-Boga M, Bedouch P, Robein-Dobremez M-J, Allenet B, Calop J. Optimisation de la dispensation des médicaments hospitaliers aux patients ambulatoires. *J Pharm Clin.* 1 avr 2009;28(2):89-96.
53. Les biomédicaments et les médicaments biosimilaires [Internet]. Biogaran. [cité 6 sept 2020]. Disponible sur: <https://biogaran.fr/pro/les-biomedicaments-les-medicaments-biosimilaires/>

54. Biosimilaires : une voie complexe mais prometteuse [Internet]. Revue Pharma. 2019 [cité 6 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.revuepharma.fr/2019/01/biosimilaires-une-voie-complexe-mais-prometteuse/>
55. La rémunération sur objectifs de Santé Publique en 2018-Bilan à un an du nouveau dispositif, Dossier de presse 25 avril 2018 - Recherche Google [Internet]. [cité 6 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.google.com/search?q=La+r%C3%A9mun%C3%A9ration+sur+objectifs+de+Sant%C3%A9+Publique+en+2018-Bilan+%C3%A0+un+an+du+nouveau+dispositif%2C+Dossier+de+presse+25+avril+2018&oeq=La+r%C3%A9mun%C3%A9ration+sur+objectifs+de+Sant%C3%A9+Publique+en+2018-Bilan+%C3%A0+un+an+du+nouveau+dispositif%2C+Dossier+de+presse+25+avril+2018&aqs=chrome..69i57.448j0j4&sourceid=chrome&ie=UTF-8>
56. D. Pinheiro. Bilan en 2012 sur l'utilisation des biosimilaires - Recherche Google [Internet]. [cité 6 sept 2020]. Disponible sur: https://www.google.com/search?sxsrf=ALeKk027kSKtd28OobrSKr5pubyPnfla8A%3A1599384425515&ei=aatUX4KMH_vlgwfuybvADA&q=D.+Pinheiro.+Bilan+en+2012+sur+l%E2%80%99utilisation+des+biosimilaires+&oeq=D.+Pinheiro.+Bilan+en+2012+sur+l%E2%80%99utilisation+des+biosimilaires+&gs_lcp=CgZwc3ktYWlQAzIECCMQJzoECAAQRzoHCCMQrglQJ1DxtAdY5ukHYNLtB2gAcAF4AIABIAGIACmJkgEEMS4zN5gBAKABAaoBB2d3cy13aXRAAQE&sclient=psy-ab&ved=0ahUKEwjC5Kqkm9TrAhV75OAKHe7kDsgQ4dUDCA0&uact=5
57. What you Need to Know About Biosimilar Medicinal Products [Internet]. Medicines for Europe. 2015 [cité 30 juin 2020]. Disponible sur: <https://www.medicinesforeurope.com/2015/02/22/test-article-p/>
58. Stevenson JG, Popovian R, Jacobs I, Hurst S, Shane LG. Biosimilars: Practical Considerations for Pharmacists. *Ann Pharmacother*. juill 2017;51(7):590-602.
59. Portela M da CC, Sinogas C, Albuquerque de Almeida F, Baptista-Leite R, Castro-Caldas A. Biologicals and biosimilars: safety issues in Europe. *Expert Opin Biol Ther*. 2017;17(7):871-7.
60. LOI n° 2013-1203 du 23 décembre 2013 de financement de la sécurité sociale pour 2014. 2013-1203 déc 23, 2013.
61. Les médicaments biosimilaires - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 6 sept 2020]. Disponible sur: [https://ansm.sante.fr/Activites/Medicaments-biosimilaires/Les-medicaments-biosimilaires/\(offset\)/0#paragraph_113825](https://ansm.sante.fr/Activites/Medicaments-biosimilaires/Les-medicaments-biosimilaires/(offset)/0#paragraph_113825)
62. LOI n° 2016-1827 du 23 décembre 2016 de financement de la sécurité sociale pour 2017. 2016-1827 déc 23, 2016.
63. L'ANSM publie un état des lieux sur les médicaments biosimilaires - Point d'information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 1 juill 2020]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/L-ANSM-publie-un-etat-des-lieux-sur-les-medicaments-biosimilaires-Point-d-information>
64. Biosimilaires : la loi de financement de la Sécurité sociale pour 2020 supprime le droit de substitution - Communications - Ordre National des Pharmaciens [Internet]. [cité 6 sept 2020]. Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/Communications/Les-actualites/Biosimilaires-la-loi-de-financement-de-la-Securite-sociale-pour-2020-supprime-le-droit-de-substitution>

65. Stats ATIH [Internet]. [cité 1 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.scansante.fr/>
66. Contrat d'Amélioration de la Qualité et de l'Effizienz des Soins (CAQES) [Internet]. [cité 6 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.occitanie.ars.sante.fr/index.php/contrat-damelioration-de-la-qualite-et-de-leffizienz-des-soins-caques>
67. Nos Analyses [Internet]. GERS. [cité 6 sept 2020]. Disponible sur: <http://www.gie-gers.fr/nos-analyses/>
68. 201702071023100.MSD_EtudeRemicade1.pdf [Internet]. [cité 6 sept 2020]. Disponible sur: https://www.apmnews.com/documents/201702071023100.MSD_EtudeRemicade1.pdf
69. Danese S, Fiorino G, Michetti P. Viewpoint: knowledge and viewpoints on biosimilar monoclonal antibodies among members of the European Crohn's and Colitis Organization. *J Crohns Colitis*. nov 2014;8(11):1548-50.
70. Pan-European survey calls for a shift in policy for biosimilars [Internet]. EuropaBio. [cité 22 juin 2020]. Disponible sur: <https://www.europabio.org/healthcare-biotech/publications/pan-european-survey-calls-shift-policy-biosimilars>
71. Dolinar RO, Reilly MS. Biosimilars naming, label transparency and authority of choice – survey findings among European physicians. *Generics Biosimilars Initiat J*. 15 juin 2014;3(2):58-62.
72. Hallersten A, Fürst W, Mezzasalma R. Physicians prefer greater detail in the biosimilar label (SmPC) - Results of a survey across seven European countries. *Regul Toxicol Pharmacol RTP*. juin 2016;77:275-81.
73. Grabowski D, Henderson B, Lam D, Keystone EC, Thorne C, Jamal S, et al. Attitudes towards subsequent entry biologics/biosimilars: A survey of Canadian rheumatologists. *Clin Rheumatol*. août 2015;34(8):1427-33.
74. Beck M, Michel B, Rybarczyk-Vigouret M-C, Levêque D, Sordet C, Sibilis J, et al. Rheumatologists' Perceptions of Biosimilar Medicines Prescription: Findings from a French Web-Based Survey. *BioDrugs*. 1 déc 2016;30(6):585-92.
75. ASBM-Survey-1.pdf [Internet]. [cité 18 juin 2020]. Disponible sur: <https://safebiologics.org/wp-content/uploads/2012/09/ASBM-Survey-1.pdf>
76. Frantzen L, Cohen J-D, Tropé S, Beck M, Munos A, Sittler M-A, et al. Patients' information and perspectives on biosimilars in rheumatology: A French nation-wide survey. *Joint Bone Spine*. 2019;86(4):491-6.
77. Peyrin-Biroulet L, Lönnfors S, Roblin X, Danese S, Avedano L. Patient Perspectives on Biosimilars: A Survey by the European Federation of Crohn's and Ulcerative Colitis Associations. *J Crohns Colitis*. janv 2017;11(1):128-33.
78. Teeple A, Ellis LA, Huff L, Reynolds C, Ginsburg S, Howard L, et al. Physician attitudes about non-medical switching to biosimilars: results from an online physician survey in the United States. *Curr Med Res Opin*. 2019;35(4):611-7.
79. Pawłowska I, Pawłowski L, Krzyżaniak N, Kocić I. Perspectives of Hospital Pharmacists Towards Biosimilar Medicines: A Survey of Polish Pharmacy Practice in General Hospitals. *BioDrugs Clin Immunother Biopharm Gene Ther*. avr 2019;33(2):183-91.

80. Tanabe K, Sugimoto N, Fujimoto Y. A Web-Based Survey to Investigate the Extent of Awareness and Understanding for Biosimilar among Japanese Physicians and Pharmacists. *Value Health*. 1 nov 2015;18(7):A658.
81. Latin American Physicians Support Distinguishable Biosimilar Naming, Survey Finds – Safe Biologics [Internet]. [cité 22 juin 2020]. Disponible sur: <https://safebiologics.org/2015/06/latin-american-physicians-support-distinguishable-biosimilar-naming-survey-finds/>
82. Adé A, Bourdon O, Bussi res J-F. A survey of pharmacists' knowledge and views of biosimilars in Quebec and France. *Ann Pharm Fr*. juill 2017;75(4):267-75.
83. NACCME Releases Results of Survey Assessing Medical Education Needs in Biosimilars [Internet]. PRWeb. [cité 6 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.prweb.com/releases/2013/5/prweb10769551.htm>
84. Pasina L, Casadei G, Nobili A. A survey among hospital specialists and pharmacists about biosimilars. *Eur J Intern Med*. nov 2016;35:e31-3.
85. Farhat F, Othman A, el Karak F, Kattan J. Review and results of a survey about biosimilars prescription and challenges in the Middle East and North Africa region. *SpringerPlus* [Internet]. 30 d c 2016 [cité 29 juin 2020];5(1). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5201599/>
86. Weise M, Bielsky M-C, De Smet K, Ehmann F, Ekman N, Giezen TJ, et al. Biosimilars: what clinicians should know. *Blood*. 20 d c 2012;120(26):5111-7.
87. Weise M, Kurki P, Wolff-Holz E, Bielsky M-C, Schneider CK. Biosimilars: the science of extrapolation. *Blood*. 20 nov 2014;124(22):3191-6.
88. Leonard E, Wascovich M, Oskouei S, Gurz P, Carpenter D. Factors Affecting Health Care Provider Knowledge and Acceptance of Biosimilar Medicines: A Systematic Review. *J Manag Care Spec Pharm*. janv 2019;25(1):102-12.
89. Roundtable on biosimilars with European regulators and medical societies, Brussels, Belgium, 12 January 2016 - GaBI Journal [Internet]. [cité 22 juin 2020]. Disponible sur: <http://gabi-journal.net/roundtable-on-biosimilars-with-european-regulators-and-medical-societies-brussels-belgium-12-january-2016.html>
90. de Mora F. Biosimilar: what it is not. *Br J Clin Pharmacol*. nov 2015;80(5):949-56.
91. Pour une utilisation en confiance du médicament biosimilaire : création d'un support d'information aux Hospices Civils de Lyon. 2019.
92. Mellstedt H, Niederwieser D, Ludwig H. The challenge of biosimilars. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. mars 2008;19(3):411-9.
93. Beck M, Michel B, Rybarczyk-Vigouret M-C, Sordet C, Sibilia J, Velten M. Biosimilar infliximab for the management of rheumatoid arthritis in France: what are the expected savings? *Eur J Hosp Pharm*. mars 2017;24(2):85-90.
94. McGettigan P, McManus J, O'Shea B, Chan R, Feely J. Low rate of generic prescribing in the Republic of Ireland compared to England and Northern Ireland: prescribers' concerns. *Ir Med J*. juill 1997;90(4):146-7.

95. Dunne SS, Shannon B, Cullen W, Dunne CP. Beliefs, perceptions and behaviours of GPs towards generic medicines. *Fam Pract.* août 2014;31(4):467-74.
96. O'Leary A, Usher C, Lynch M, Hall M, Hemeryk L, Spillane S, et al. Generic medicines and generic substitution: contrasting perspectives of stakeholders in Ireland. *BMC Res Notes.* 15 déc 2015;8:790.
97. Anonymous. Inflectra [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 6 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/inflectra>
98. Anonymous. Remsima [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 6 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/remsim>
99. Park W, Hrycaj P, Jeka S, Kovalenko V, Lysenko G, Miranda P, et al. A randomised, double-blind, multicentre, parallel-group, prospective study comparing the pharmacokinetics, safety, and efficacy of CT-P13 and innovator infliximab in patients with ankylosing spondylitis: the PLANETAS study. *Ann Rheum Dis.* oct 2013;72(10):1605-12.
100. Yoo DH, Hrycaj P, Miranda P, Ramiterre E, Piotrowski M, Shevchuk S, et al. A randomised, double-blind, parallel-group study to demonstrate equivalence in efficacy and safety of CT-P13 compared with innovator infliximab when coadministered with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: the PLANETRA study. *Ann Rheum Dis.* oct 2013;72(10):1613-20.
101. The NOR-SWITCH Study - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cité 18 juin 2020]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02148640>
102. Nikiphorou E, Kautiainen H, Hannonen P, Asikainen J, Kokko A, Rannio T, et al. Clinical effectiveness of CT-P13 (Infliximab biosimilar) used as a switch from Remicade (infliximab) in patients with established rheumatic disease. Report of clinical experience based on prospective observational data. *Expert Opin Biol Ther.* 2015;15(12):1677-83.
103. Sieczkowska J, Jarzębicka D, Banaszkiewicz A, Plocek A, Gawronska A, Toporowska-Kowalska E, et al. Switching Between Infliximab Originator and Biosimilar in Paediatric Patients with Inflammatory Bowel Disease. Preliminary Observations. *J Crohns Colitis.* févr 2016;10(2):127-32.
104. Efficacy and safety of CT-P13, a biosimilar of infliximab, in patients with inflammatory bowel disease: A retrospective multicenter study - Jung - 2015 - Journal of Gastroenterology and Hepatology - Wiley Online Library [Internet]. [cité 10 juin 2020]. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jgh.12997>
105. « Efficacy and Safety of Infliximab-biosimilar (Inflectra) Compared to Infliximab-innovator (Remicade) in Patients With Inflammatory Bowel Disease in Remission: the SIMILAR Trial » - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cité 10 juin 2020]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02452151>
106. Full article: Post-marketing study of biosimilar infliximab (CT-P13) to evaluate its safety and efficacy in Korea [Internet]. [cité 10 juin 2020]. Disponible sur: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1586/17474124.2015.1091309>
107. Research-Strategy.pdf [Internet]. [cité 1 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.bsg.org.uk/wp-content/uploads/2020/01/Research-Strategy.pdf>

108. BIO-SWITCH study: Biosimilar of Infliximab Options, Strengths and Weaknesses of Infliximab Treatment CHange - AdisInsight [Internet]. [cité 1 juill 2020]. Disponible sur: <https://adisinsight.springer.com/trials/700260087>
109. Braun J, Kudrin A. Progress in biosimilar monoclonal antibody development: the infliximab biosimilar CT-P13 in the treatment of rheumatic diseases. *Immunotherapy*. 2015;7(2):73-87.
110. Kay J, Feagan BG, Guirguis MS, Keystone EC, Klein AV, Lubiniecki AS, et al. Health Canada/BIOTEC Canada Summit on regulatory and clinical topics related to subsequent entry biologics (biosimilars), Ottawa, Canada, 14 May 2012. *Biol -Lond-*. 2012;40(6):517-27.
111. Dörner T, Strand V, Castañeda-Hernández G, Ferraccioli G, Isaacs JD, Kvien TK, et al. The role of biosimilars in the treatment of rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. mars 2013;72(3):322-8.
112. Inotai A, Csanadi M, Petrova G, Dimitrova M, Bochenek T, Tesar T, et al. Patient Access, Unmet Medical Need, Expected Benefits, and Concerns Related to the Utilisation of Biosimilars in Eastern European Countries: A Survey of Experts. *BioMed Res Int*. 2018;2018:9597362.
113. Vermeer NS, Straus SMJM, Mantel-Teeuwisse AK, Domergue F, Egberts TCG, Leufkens HGM, et al. Traceability of biopharmaceuticals in spontaneous reporting systems: a cross-sectional study in the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) and EudraVigilance databases. *Drug Saf*. août 2013;36(8):617-25.
114. Klein K, Scholl JHG, Vermeer NS, Broekmans AW, Van Puijenbroek EP, De Bruin ML, et al. Traceability of Biologics in The Netherlands: An Analysis of Information-Recording Systems in Clinical Practice and Spontaneous ADR Reports. *Drug Saf*. févr 2016;39(2):185-92.
115. Underhill CP 9 S 2016By C. Biosimilars and inflammatory bowel disease: a switch programme using CT-P13 [Internet]. *Pharmaceutical Journal*. [cité 16 juin 2020]. Disponible sur: <https://www.pharmaceutical-journal.com/cpd-and-learning/cpd-article/biosimilars-and-inflammatory-bowel-disease-a-switch-programme-using-ct-p13/20201640.article>
116. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues. :13.
117. Thorpe R. Terminology for biosimilars—a confusing minefield. *Generics Biosimilars Initiat J*. 15 août 2012;1(3-4):132-4.
118. Alexander EA. The biosimilar name debate: what’s at stake for public health. *Generics Biosimilars Initiat J*. 15 mars 2014;3(1):10-2.
119. Factors Affecting Physician Professional Satisfaction and Their Implications for Patient Care, Health Systems, and Health Policy | RAND [Internet]. [cité 29 juin 2020]. Disponible sur: https://www.rand.org/pubs/research_reports/RR439.html
120. West CP, Dyrbye LN, Shanafelt TD. Physician burnout: contributors, consequences and solutions. *J Intern Med*. 2018;283(6):516-29.
121. Officer (CTO) O of the CT. CMS Physician Engagement and Burden Reduction Initiative [Internet]. HHS.gov. 2018 [cité 29 juin 2020]. Disponible sur: <https://www.hhs.gov/cto/projects/cms-physician-engagement-and-burden-reduction-initiative/index.html>

122. Waller J, Sullivan E, Piercy J, Black CM, Kachroo S. Assessing physician and patient acceptance of infliximab biosimilars in rheumatoid arthritis, ankylosing spondyloarthritis and psoriatic arthritis across Germany. *Patient Prefer Adherence*. 2017;11:519-30.
123. Scherlinger M, Langlois E, Germain V, Schaeffer T. Acceptance rate and sociological factors involved in the switch from originator to biosimilar etanercept (SB4). *Semin Arthritis Rheum*. 2019;48(5):927-32.
124. Goll GL, Haavardsholm EA, Kvien TK. The confidence of rheumatologists about switching to biosimilars for their patients. *Joint Bone Spine*. 2018;85(5):507-9.
125. Sigaux J, Semerano L, Boissier M-C. Switch to a biosimilar: Whatever the cost? *Joint Bone Spine*. 2018;85(6):651-4.
126. Barsell A, Rengifo-Pardo M, Ehrlich A. A Survey Assessment of US Dermatologists' Perception of Biosimilars. *J Drugs Dermatol JDD*. 1 juin 2017;16(6):612-5.
127. Teeple A, Ginsburg S, Howard L, Huff L, Reynolds C, Walls D, et al. Patient attitudes about non-medical switching to biosimilars: results from an online patient survey in the United States. *Curr Med Res Opin*. 2019;35(4):603-9.
128. Wolfe F, Michaud K. Resistance of rheumatoid arthritis patients to changing therapy: discordance between disease activity and patients' treatment choices. *Arthritis Rheum*. juill 2007;56(7):2135-42.
129. Dunne SS. What Do Users of Generic Medicines Think of Them? A Systematic Review of Consumers' and Patients' Perceptions of, and Experiences with, Generic Medicines. *The Patient*. 2016;9(6):499-510.
130. Avouac J, Moltó A, Abitbol V, Etcheto A, Salcion A, Gutermann L, et al. Systematic switch from innovator infliximab to biosimilar infliximab in inflammatory chronic diseases in daily clinical practice: The experience of Cochin University Hospital, Paris, France. *Semin Arthritis Rheum*. 2018;47(5):741-8.
131. Boone NW, Liu L, Romberg-Camps MJ, Duijsens L, Houwen C, van der Kuy PHM, et al. The nocebo effect challenges the non-medical infliximab switch in practice. *Eur J Clin Pharmacol*. mai 2018;74(5):655-61.
132. Rezk MF, Pieper B. Treatment Outcomes with Biosimilars: Be Aware of the Nocebo Effect. *Rheumatol Ther*. déc 2017;4(2):209-18.
133. Switching from Innovator to Biosimilar (Subsequent Entry) Infliximab: An Updated Review of the Clinical Effectiveness, Cost-Effectiveness, and Guidelines [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2017 [cité 9 juill 2020]. (CADTH Rapid Response Reports). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK442045/>
134. Schaeffer T, Pham T, Richez C, Wendling D. Biosimilars: An opportunity. Position statement of the French Rheumatology Society (SFR) and Inflammatory Rheumatic Disease Club (CRI). *Joint Bone Spine*. 2018;85(4):399-402.
135. Colbert RA, Cronstein BN. Biosimilars: the debate continues. *Arthritis Rheum*. oct 2011;63(10):2848-50.

136. McCall C. Biosimilars for insulin: a cost-saving alternative? *Lancet Lond Engl.* 11 2018;392(10146):463-4.
137. Blackstone EA, Joseph PF. The economics of biosimilars. *Am Health Drug Benefits.* sept 2013;6(8):469-78.
138. Haustein R, de Millas C, Höer A, Häussler PB. Saving money in the European healthcare systems with biosimilars. *Generics Biosimilars Initiat J.* 2012;7.
139. 5 Year Budget Impact Analysis of Biosimilar Infliximab for the Treatment of Rheumatoid Arthritis in UK, Italy, France and Germany [Internet]. ACR Meeting Abstracts. [cité 22 juin 2020]. Disponible sur: <https://acrabstracts.org/abstract/5-year-budget-impact-analysis-of-biosimilar-infliximab-for-the-treatment-of-rheumatoid-arthritis-in-uk-italy-france-and-germany/>
140. IMS Health: Surge in Biosimilars to Drive Significant Change in Health System Costs, Patient Access and Competition by 2020 | Business Wire [Internet]. [cité 17 juin 2020]. Disponible sur: <https://www.businesswire.com/news/home/20160329005296/en/IMS-Health-Surge-Biosimilars-Drive-Significant-Change>
141. Hemmington A, Dalbeth N, Jarrett P, Fraser AG, Broom R, Browett P, et al. Medical specialists' attitudes to prescribing biosimilars. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* mai 2017;26(5):570-7.
142. Pharmaceutical Prices, Prescribing Practices and Usage of Generics | ESRI [Internet]. [cité 17 juin 2020]. Disponible sur: <https://www.esri.ie/news/pharmaceutical-prices-prescribing-practices-and-usage-of-generics>
143. IMS Health Report "The Impact of Biosimilar Competition" is Released [Internet]. Big Molecule Watch. 2016 [cité 30 juin 2020]. Disponible sur: <https://www.bigmoleculewatch.com/2016/06/28/ims-health-report-the-impact-of-biosimilar-competition-is-released/>
144. Medicine Management Programme [Internet]. HSE.ie. [cité 30 juin 2020]. Disponible sur: <https://www.hse.ie/eng/about/who/cspd/ncps/medicines-management/about-the-programme.html>
145. BSG guidance recommends switching to biosimilar infliximab - GaBI Journal [Internet]. [cité 16 juin 2020]. Disponible sur: <http://gabi-journal.net/news/bsg-guidance-recommends-switching-to-biosimilar-infliximab>
146. National clinical audit of biological therapies – Annual report 2016 [Internet]. RCP London. 2016 [cité 16 juin 2020]. Disponible sur: <https://www.rcplondon.ac.uk/projects/outputs/national-clinical-audit-biological-therapies-annual-report-2016>
147. Mulcahy AW, Predmore Z, Mattke S. The Cost Savings Potential of Biosimilar Drugs in the United States. :16.
148. Fleischmann R. Editorial: The American College of Rheumatology White Paper on Biosimilars: It Isn't All White-There Is Some Gray and Black. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ.* 2018;70(3):323-5.

149. Inotai A, Prins CPJ, Csanádi M, Vitezic D, Codreanu C, Kaló Z. Is there a reason for concern or is it just hype? - A systematic literature review of the clinical consequences of switching from originator biologics to biosimilars. *Expert Opin Biol Ther*. 2017;17(8):915-26.
150. Ruptures d'approvisionnement et DP-Ruptures - Le Dossier Pharmaceutique - Ordre National des Pharmaciens [Internet]. [cité 6 sept 2020]. Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/Le-Dossier-Pharmaceutique/Ruptures-d-approvisionnement-et-DP-Ruptures>
151. Nonmedical switching [Internet]. U.S. Pain Foundation. [cité 29 juin 2020]. Disponible sur: <https://uspainfoundation.org/advocacy/keyissues/nonmedical-switching/>
152. H-125.991 Drug Formularies and Therapeutic Interchange | AMA [Internet]. [cité 29 juin 2020]. Disponible sur: <https://policysearch.ama-assn.org/policyfinder/detail/Drug%20Formularies%20and%20Therapeutic%20Interchange%20H-125.991?uri=%2FAMADoc%2FHOD.xml-0-227.xml>
153. Banahan BF, Kolassa EM. A physician survey on generic drugs and substitution of critical dose medications. *Arch Intern Med*. 13 oct 1997;157(18):2080-8.
154. Mendoza C, Ionescu D, Radière G, Rémuzat C, Young KE, Toumi M. Biosimilar Substitution Policies: An Overview. *Value Health*. 1 nov 2015;18(7):A525.
155. Bocquet F, Paubel P. First monoclonal antibody biosimilars: tackling the challenge of substitution. *J Med Econ*. juin 2016;19(6):645-7.
156. 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. *Lancet Lond Engl*. 10 2017;389(10086):2304-16.
157. Sung Y-K, Cho S-K, Kim D, Won S, Choi C-B, Bang S-Y, et al. Characteristics and outcomes of rheumatoid arthritis patients who started biosimilar infliximab. *Rheumatol Int*. juin 2017;37(6):1007-14.
158. Devlin SM, Bressler B, Bernstein CN, Fedorak RN, Bitton A, Singh H, et al. Overview of subsequent entry biologics for the management of inflammatory bowel disease and Canadian Association of Gastroenterology position statement on subsequent entry biologics. *Can J Gastroenterol J Can Gastroenterol*. oct 2013;27(10):567-71.
159. Position Statements [Internet]. Canadian Dermatology Association. [cité 22 juin 2020]. Disponible sur: <https://dermatology.ca/dermatologists/guidelines/position-statements/>
160. Canada H. Guidance Document: Information and Submission Requirements for Biosimilar Biologic Drugs [Internet]. aem. 2016 [cité 17 juin 2020]. Disponible sur: <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/biologics-radiopharmaceuticals-genetic-therapies/applications-submissions/guidance-documents/information-submission-requirements-biosimilar-biologic-drugs-1.html>
161. Anonymous. Similar biological medicinal products [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 6 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/similar-biological-medicinal-products>

162. Biologics Price Competition and Innovation Act of 2009; Meetings on User Fee Program for Biosimilar and Interchangeable Biological Product Applications; Request for Notification of Stakeholder Intention To Participate [Internet]. Federal Register. 2010 [cité 18 juin 2020]. Disponible sur: <https://www.federalregister.gov/documents/2010/12/08/2010-30713/biologics-price-competition-and-innovation-act-of-2009-meetings-on-user-fee-program-for-biosimilar>
163. van Overbeeke E, De Beleyr B, de Hoon J, Westhovens R, Huys I. Perception of Originator Biologics and Biosimilars: A Survey Among Belgian Rheumatoid Arthritis Patients and Rheumatologists. *BioDrugs Clin Immunother Biopharm Gene Ther.* oct 2017;31(5):447-59.
164. Pharmacy-mediated substitution of biosimilars – a global survey benchmarking country substitution policies - GaBI Journal [Internet]. [cité 16 juill 2020]. Disponible sur: <http://gabi-journal.net/pharmacy-mediated-substitution-of-biosimilars-a-global-survey-benchmarking-country-substitution-policies.html>
165. Benedict AL. State-level legislation on follow-on biologic substitution. *J Law Biosci.* 1 juin 2014;1(2):190-201.
166. Russell AS, Ahluwalia V, Barnabe C, Jamal S, Offer RC, Olszynski WP, et al. Subsequent entry biologics/biosimilars: a viewpoint from Canada. *Clin Rheumatol.* sept 2012;31(9):1289-92.
167. Brodsky V, Baji P, Balogh O, Péntek M. Budget impact analysis of biosimilar infliximab (CT-P13) for the treatment of rheumatoid arthritis in six Central and Eastern European countries. *Eur J Health Econ HEPAC Health Econ Prev Care.* mai 2014;15 Suppl 1:S65-71.
168. Jha A, Upton A, Dunlop WCN, Akehurst R. The Budget Impact of Biosimilar Infliximab (Remsima®) for the Treatment of Autoimmune Diseases in Five European Countries. *Adv Ther.* 1 août 2015;32(8):742-56.
169. Physicians' opinions on generic antiretroviral drugs and single-tablet regimen de-simplification for the treatment of HIV infection: a multicentre survey in Spain - PubMed [Internet]. [cité 6 sept 2020]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31665404/>
170. Meddispar - 3400939354644 - ZARZIO [Internet]. [cité 6 sept 2020]. Disponible sur: <http://www.meddispar.fr/Medicaments-biologiques-et-biosimilaires/Medicaments-biosimilaires/ZARZIO-30-B-5>
171. VIDAL - ZARZIO 30 MU/0,5 ml sol inj/p perf en ser préremplie - Pharmacodynamie [Internet]. [cité 6 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/Medicament/zarzio-91559-pharmacodynamie.htm>
172. Danese S, Fiorino G, Michetti P. Changes in Biosimilar Knowledge among European Crohn's Colitis Organization [ECCO] Members: An Updated Survey. *J Crohns Colitis.* 1 nov 2016;10(11):1362-5.
173. Prescription de biosimilaires : à l'hôpital, une ROSP expérimentale pour les services bons élèves | Le Quotidien du médecin [Internet]. [cité 6 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.lequotidiendumedecin.fr/actus-medicales/politique-de-sante/prescription-de-biosimilaires-lhopital-une-rosp-experimentale-pour-les-services-bons-eleves>
174. Une expérimentation pour augmenter la prescription de biosimilaires - Communications - Ordre National des Pharmaciens [Internet]. [cité 6 sept 2020]. Disponible sur:

<http://www.ordre.pharmacien.fr/Communications/Les-actualites/Une-experimentation-pour-augmenter-la-prescription-de-biosimilaires>

175. Arrêté du 3 août 2018 relatif à l'expérimentation pour l'incitation à la prescription hospitalière de médicaments biologiques similaires délivrés en ville.
176. Instruction interministérielle n° DGOS/PF2/DSS/1C/2019/67 du 26 mars 2019 relative à l'incitation à la prescription hospitalière de médicaments biologiques similaires, lorsqu'ils sont délivrés en ville. [Internet]. [cité 6 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.adiph.org/ressources/textes-officiels/medicaments/instruction-interministerielle-n-dgos-pf2-dss-1c-2019-67-du-26-mars-2019-relative-a-l-incitation-a-la-prescription-hospitaliere-de-medicaments-biologiques-similaires-lorsqu-ils-sont-delivres-en-ville>
177. Haraoui B, Bensen W, Bessette L, Le Clercq S, Thorne C, Wade J. Treating rheumatoid arthritis to target: a Canadian physician survey. *J Rheumatol.* mai 2012;39(5):949-53.
178. Methods of coping with social desirability bias: A review - Nederhof - 1985 - *European Journal of Social Psychology* - Wiley Online Library [Internet]. [cité 23 juin 2020]. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ejsp.2420150303>

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

- ❖ D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- ❖ D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- ❖ De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.*
- ❖ En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre, méprisé de mes confrères, si j'y manque.