



HAL
open science

L'impact économique des biosimilaires en oncologie

Philippe Boutier

► **To cite this version:**

Philippe Boutier. L'impact économique des biosimilaires en oncologie. Sciences pharmaceutiques. 2021. dumas-03164623

HAL Id: dumas-03164623

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03164623>

Submitted on 10 Mar 2021

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.

THESE

PRESENTEE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA FACULTE DE
PHARMACIE DE MARSEILLE

LE 19 FEVRIER 2021

PAR

M Philippe BOUTIER

Né le 20/02/1994 à Marseille

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

TITRE :

L'Impact économique des biosimilaires en oncologie

THESE ARTICLE

JURY :

Président : **Monsieur François Devred**

Membres : **Madame Grace Yahchouchy, Monsieur Florian Correard**

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

ADMINISTRATION :

Doyen : Mme Françoise DIGNAT-GEORGE

Vice-Doyens : M. Jean-Paul BORG, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT

Chargés de Mission : Mme Pascale BARBIER, M. David BERGE-LEFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, Mme Frédérique GRIMALDI

Conseiller du Doyen : M. Patrice VANELLE

Doyens honoraires : M. Jacques REYNAUD, M. Pierre TIMON-DAVID, M. Patrice VANELLE

Professeurs émérites : M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Jean-Pierre REYNIER, M. Henri PORTUGAL

Professeurs honoraires : 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

Chef des Services Administratifs : Mme Florence GAUREL
Chef de Cabinet : Mme Aurélie BELENGUER
Responsable de la Scolarité : 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 DESMARCHELIER
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

« 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. »

Remerciements

A Monsieur François Devred,

Pour l'intérêt que vous portez à mon travail et pour me faire l'honneur de présider le jury.

A mon directeur de thèse Monsieur Florian Correard,

Pour sa patience, sa disponibilité et ses conseils qui ont permis l'élaboration de cette thèse. Je désire aussi le remercier pour ses encouragements, pour sa confiance et pour son partage d'expérience depuis mon stage à l'hôpital.

A Madame Grace Yahchouchy,

Pour son aide au quotidien durant mon stage chez Servier et pour me faire l'honneur de faire partie du jury

A mes Amis,

Avec qui j'ai savouré mes années étudiantes. Je garde en souvenir à jamais ces moments passés avec vous !

A toi Mélanie,

Pour avoir été là depuis le début et qui a été un pilier lors de mes études et stages. Encore une fois, tu as été là pour cette thèse : elle n'aurait pas la même qualité sans toi.

A ma Famille,

Qui m'a toujours soutenu au cours de mes études. Leur dévotion et les sacrifices qu'ils ont effectués me poussent à donner le meilleur de moi-même tout au long de mon parcours professionnel. Toutes les réussites de ces dernières années ne suffisent pas à les remercier et je compte viser plus haut pour les rendre les plus fiers possibles.

Table des Matières

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

INTRODUCTION

Partie 1 : Contexte des biosimilaires en France

- A. Définitions
 - 1. Médicament
 - 2. Médicament générique
 - 3. Médicament biologique
 - 4. Médicament biosimilaire
- B. Origine du concept de médicament biosimilaire
- C. Les spécificités moléculaires en biologie
- D. Les caractéristiques d'un biosimilaire
- E. Le développement des biosimilaires
 - 1. Etudes analytiques
 - 2. Etudes non cliniques
 - 3. Etudes précliniques et cliniques
- F. La réglementation des biosimilaires
 - 1. La notice
 - 2. L'extrapolation
 - 3. La Pharmacovigilance
 - 4. Le BMW
 - 5. L'interchangeabilité
 - 6. La fixation du prix par le CEPS

Partie 2 : Biosimilaire et Oncologie

- A. Le marché des médicaments biologiques en oncologie aujourd'hui
 - 1. Les biosimilaires disponibles en oncologie
 - 2. Des coûts exceptionnels
 - 3. Un modèle à bout de souffle
 - 4. Un accès à l'innovation limité
- B. Les biosimilaires : une opportunité pour soutenir l'innovation
 - 1. Quelle est la différence entre un médicament et un médicament biologique ?
 - 2. Le marketing plan du médicament biologique en oncologie
 - 3. Le marketing plan du biosimilaire
- C. Un environnement favorable à l'implémentation des biosimilaires
 - 1. Dans quelle mesure la mise sur le marché d'un biosimilaire impacte sur le prix ?
 - 2. Quels sont les brevets qui arrivent à expiration dans les prochaines années ?
 - 3. Estimons l'impact de la mise sur le marché d'un biosimilaire du médicament biologique Opdivo®
 - 4. Les dangers et axes d'amélioration pour faciliter la pénétration des biosimilaires sur le marché

DISCUSSIONS ET PERSPECTIVES

CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE

Liste des abréviations

AF4 : Fractionnement d'écoulement de champ
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
ASMR : Amélioration du Service Médical Rendu
AUC : Centrifugation analytique
BIC: Biosimilar Implementation Committee
BMWP : Biosimilar Medicinal Product Working Party (Le groupe de travail médicaments biosimilaires)
BPCI : Biologic Price Competition and Innovation Act
BRC : Biosimilar Review Committee
CBNPC : Cancer bronchique non à petites cellules
CBER : Center for Biologics Evaluation and Research
CDER : The Center for Drug Evaluation and Research
CEPS : Comité économique des produits de santé
CHMP : Committee for Medicinal Products for Human Use
EMA : Agence Européenne des Médicaments
EMA : Agence Européenne d'Évaluation du Médicament
EPAR : European Public Assessment Report
FDA : Food and Drug Administration
GVP : Les bonnes pratiques de pharmacovigilance (Good pharmacovigilance practices)
HAS : Haute Autorité de Santé
HDX-MS : Hydrogen deuterium exchange mass spectrometry
ICH : Conseil international d'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments à usage humain
KDA : KiloDalton
OMC : Organisation mondiale du commerce
PD : Pharmacodynamie
PGR : Plan Gestion de risque
PK : Pharmacocinétique
PPAC : Patient Protection and Affordable Care Act
R&D : Recherche et Développement
RMN : Résonance Magnétique Nucléaire
SEC : Chromatographie par exclusion de taille
SMR : Service Médical Rendu
USA : United states of America
UE : Union européenne
UNCAM : Union nationale des caisses d'assurance maladie
mAbs : monoclonal antibody

Liste des figures

Figure 1 : Le développement d'un médicament biologique en comparaison à son biosimilaire

Figure 2 : Cibles et mécanismes d'action des anticancéreux

Figure 3 : Les étapes de développement d'un médicament

Figure 4 : Le coût des développements cliniques vs risques ajustés d'AMM par la FDA

Figure 5 : Les dépenses actuelles et futures concernant les spécialités pharmaceutiques pour les marchés développés

Figure 6 : Les nouvelles substances actives par catégorie, par période dans le monde (2004-2023)

Figure 7 : Les différentes hypothèses face à la crise de dépenses de santé

Figure 8 : Prévision des dépenses en médicaments biologiques aux Etats-Unis

Figure 9 : Les valeurs ajoutées des médicaments biologiques par rapport aux chimiothérapies conventionnelles

Figure 10 : Les valeurs ajoutées d'un marché avec un biosimilaire

Figure 11 : La chaîne de valeur du biosimilaire comparée à celle du biomédicament original

Figure 12 : Les nouvelles substances actives par catégorie, par période dans le monde (2004-2023)

Figure 13 : Les prix des biosimilaires en Europe (2004-2023)

Figure 14 : La durabilité du marché biosimilaires pour les pays européens

Figure 15 : La Prévisions du marché du CBNPC en 2025

Liste des tableaux

Tableau 1 : Niveau d'ASMR

Tableau 2 : Niveau de SMR

Tableau 3 : Les biosimilaires disponibles en oncologie

Tableau 4 : Volume de médicaments vendus avant la sortie de biosimilaires en 2016

Tableau 5 : La durabilité du marché biosimilaire pour les pays européens

Tableau 6 : Prix des médicaments vendus avant la sortie de biosimilaires en 2016

Tableau 7 : Volume des biosimilaires vendus classé par ordre de mise sur le marché (Anti-TNF et EPO)

Tableau 8 : Estimations des expirations des brevets des anticorps non humanisés les plus vendus

Tableau 9 : Estimations des expirations des brevets des médicaments biologiques sans anticorps les plus vendus

Tableau 10 : Estimations des expirations des brevets des anticorps humanisés les plus vendus

Introduction

Le nombre de personnes touchées par le cancer continue d'augmenter en France. En effet, 1 188 500 patients ont été pris en charge pour un cancer en phase active de traitement en 2017. Ce nombre de patient ne cesse d'augmenter depuis 2012 (on constate même une accélération depuis 2015 > à 3 % par an). De plus en 2017, l'ensemble des pathologies cancéreuses ont entraîné des dépenses s'élevant à 14 Milliards d'euros. Celles-ci représentent 10 % des dépenses remboursées affectées à la prise en charge des différentes pathologies. Ces chiffres sont en constante augmentation sur la période 2012 – 2017 (soit + 2,8%).¹

Une étude examine le top 10 des médicaments qui auront le plus gros chiffre d'affaire en 2025.² Parmi ceux-ci, 6 ont comme cible divers cancers et 4 sont des biomédicaments. Afin de mieux contrôler et diminuer ces augmentations, la France favorise les génériques. En effet, ces « copies » du médicament princeps permettent de diminuer le coût d'achat du médicament de manière drastique. Toutefois, dans le cadre d'un biomédicament, il est plus compliqué de le copier. Celui-ci, généralement issu d'un organisme vivant, est considéré comme plus sophistiqué dans sa structure et dans sa production. C'est pourquoi son coût est généralement supérieur à celui des médicaments provenant d'une synthèse chimique.³

La croissance du marché pharmaceutique des biomédicaments a poussé à l'apparition de biosimilaires. Ces médicaments biologiques similaires aux biomédicaments d'origine ont pour but d'établir une concurrence qui engendrerait, en théorie, une stimulation de la performance tout en baissant le prix de ces molécules. Enfin, le patient devrait bénéficier d'un plus large accès à l'innovation.

Au cours de cette thèse, nous reviendrons tout d'abord sur le contexte des biosimilaires. Ainsi, nous commencerons par de nombreuses définitions qui permettront de situer la spécificité du biosimilaire parmi tous les médicaments. Nous aborderons ensuite ses spécificités de développements et réglementaires.

Dans un second temps, nous nous attarderons de manière plus ciblée sur les biosimilaires dans le domaine de l'oncologie. Les biosimilaires disponibles et à venir seront examinés notamment sur leur enjeu économique. Puis, nous essaierons de définir un plan marketing permettant de comprendre les avantages stratégiques du biosimilaire en comparaison à son médicament biologique original. Enfin, nous discuterons des barrières d'entrée des biosimilaires et les futures perspectives dans ce domaine.

Partie 1 : Contexte des biosimilaires en France

A. Définitions

1. Médicament

Le code de la Santé publique (article L.5111-1) définit le médicament comme : « toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition 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. »

Le médicament contient :

- un principe actif, substance d'origine chimique ou naturelle caractérisée par un mécanisme d'action curatif ou préventif précis dans l'organisme,
- des excipients, substances d'origine chimique ou naturelle qui facilitent l'utilisation du médicament mais ne présentent pas d'effet curatif ou préventif.⁴

2. Médicament générique

Un médicament générique est conçu à partir de la molécule d'un médicament déjà autorisé (appelé médicament d'origine ou princeps) dont le brevet est désormais tombé dans le domaine public.

De plus, un médicament générique doit avoir la même composition qualitative et quantitative en principes actifs, la même forme pharmaceutique que le princeps et démontrer qu'il a la même efficacité thérapeutique (même biodisponibilité).⁵

3. Médicament biologique

Le code de la Santé publique (article L.5121-1) définit le médicament biologique comme « un médicament dont la substance active est produite à partir d'une source biologique ou en est extraite. La caractérisation et la détermination de sa qualité nécessitent une combinaison d'essais physiques, chimiques et biologiques ainsi que la connaissance de son procédé de fabrication et de son contrôle. »⁶

4. Médicament biosimilaire

Un médicament biologique similaire (« biosimilaire ») est un médicament biologique de même composition qualitative et quantitative en substance active et de même forme pharmaceutique qu'un médicament biologique de référence, mais qui ne remplit pas les conditions pour être regardé comme une spécialité générique en raison de différences liées notamment à la variabilité de la matière première ou aux procédés de fabrication.⁷

B. Origine du concept de médicament biosimilaire

En 2001, les premiers brevets concernant les médicaments biologiques ont expiré. L'EMA (Agence Européenne des Médicaments) a développé une nouvelle législation concernant les médicaments qui seront disponibles après l'expiration de ces derniers. Ainsi en 2004, l'EMA propose le nom de « similar biological medicinal products » ou « biosimilaire » pour désigner les nouveaux médicaments en développement après la perte du brevet des médicaments biologiques originaux.

L'Omnitrope® fut le premier médicament biosimilaire ayant reçu une AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) en 2006 (son médicament de référence était le Genotropin®). Ce médicament a pour substance active la somatropine qui est une hormone de croissance humaine. De ce fait, ce médicament est utilisé pour traiter les enfants avec un retard de croissance (lié à une insuffisance rénale chronique, syndrome de Turner, syndrome de Prader Willi...).⁸

C. Les spécificités moléculaires en biologie

Pour comprendre la différence entre un générique et un biosimilaire, il est important de comprendre tout d'abord la différence entre une molécule biologique et une petite molécule. Les biomédicaments sont en général composés de molécules larges (poids moléculaire > 10,000 KDA) qui ne sont pas facilement synthétisables. Elles doivent être exprimées par des organismes vivants comme des bactéries ou encore, dans le cas de mAc (monoclonal antibody), des lignées cellulaires de mammifères.

Le processus de fabrication est complexe comprenant de multiples étapes : clonage, sélection, maintien et expansion de la lignée cellulaire suivi d'une isolation, purification et mise en forme pharmaceutique du produit. Ces biomédicaments sont en général administrés par voie injectable ou par perfusion.

Les petites molécules, quant à elles, sont en général de faible poids moléculaire (<1,000 KDA/KiloDalton) et sont synthétisées avec des réactions chimiques connues et reproductibles. Elles concernent toutes les voies d'administration.⁹

Un autre concept important concerne la variabilité des lots d'un même produit. En effet, les biomédicaments sont sensibles au processus de fabrication, aux conditions de stockage et de manutention. Ainsi, des changements mineurs au niveau de la fonction et de la structure des molécules ont été observés lors de l'analyse de lot (par exemple sur la darbepoetin, l'entanercept et le rituximab).¹⁰

La production des biomédicaments entraîne une variabilité inévitable entre les différents lots. Ces variabilités sont régies par les lignes directrices Q5E de l'ICH (Conseil international d'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments à usage humain). Elles prévoient d'évaluer les points de contrôle critique dans le processus de fabrication ainsi que les procédures analytiques afin d'identifier des différences potentiellement significatives dans la fabrication biologique du médicament.¹¹ Ainsi, ces directives visent à assurer la conservation de la sécurité et de l'efficacité du médicament. Ces différences mineures ont été acceptées par les organismes réglementaires et c'est une notion importante pour comprendre la fabrication des biosimilaires.

Enfin, même après l'expiration du brevet d'une molécule biologique, les détails concernant son mode de fabrication (incluant l'isolation et la source) ne seront pas dévoilés. De plus, un autre laboratoire pharmaceutique tentant de recréer le produit original ne parviendra vraisemblablement pas au même résultat. Ces différences peuvent être structurelles (par exemple la glycosylation), qualitatives (par exemple isoformes, impuretés), sur l'activité biologique ou son immunogénicité. Ce concept s'appuie sur la fabrication des biosimilaires : des molécules qui peuvent avoir des différences avec le produit original mais qui ne sont pas cliniquement significatives.¹²

D. Les caractéristiques d'un biosimilaire

Concernant les produits pharmaceutiques contenant des petites molécules comme principe actif, le développement de leurs génériques équivalents est relativement simple. En effet, il suffit de démontrer que le générique contient une composition chimique identique en principe actif au produit de référence et une étude de biodisponibilité démontrant que les propriétés pharmacocinétiques sont similaires au produit de référence.

Les biosimilaires, quant à eux, ne sont pas génériquement équivalents au produit de référence. Cette notion constitue la base des directives adoptées par l'EMA (Agence Européenne d'Évaluation du Médicament) sur l'approbation des biosimilaires.

Les biomédicaments sont constitués de protéines complexes qui nécessitent des processus de fabrication multiples et complexes. Les propriétés du biomédicament dépendront donc de la source d'extraction de la protéine, du processus d'extraction, de purification et de fabrication.

Ainsi, un biosimilaire possède par rapport à son médicament biologique de référence :

- Une forte similarité
- Aucune différence significative au niveau clinique par rapport au principeps
- Les mêmes normes de qualité, sécurité et d'efficacité

Le biosimilaire possède néanmoins quelques variabilités mais elles ne doivent pas avoir d'influence sur la sécurité ni sur la qualité du médicament. ¹³

E. Le développement des biosimilaires

Les biosimilaires ont les mêmes étapes de développement que les médicaments biologiques mais chaque étape n'a pas la même importance. L'objectif principal du biosimilaire est de démontrer une qualité, une efficacité et une sécurité similaire au médicament biologique original.

Les études analytiques permettent de déterminer la structure et l'activité fonctionnelle de la molécule : voir sa compatibilité avec le corps humain. C'est l'étude la plus importante concernant les biosimilaires afin de démontrer la similarité de sa structure et de ses fonctions avec le médicament biologique original.

Les études non cliniques permettent d'étudier la toxicité de la molécule sur des cellules ou un organisme vivant. Dans le cas des biosimilaires, le but durant cette étape est de s'assurer que la molécule ne provoque pas de différence en termes d'efficacité et de sécurité en comparaison avec le médicament original.

Les études cliniques permettent d'explorer les propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de la molécule. De plus, c'est lors de cette étape que l'on détermine les bénéfices cliniques de la molécule tout en s'assurant de la sécurité du médicament. Pour les biosimilaires, on administre au patient le même dosage avec le même mode d'administration que le médicament de référence au cours d'études de non-infériorité. Ces essais se concentrent sur la population et les paramètres cliniques les plus sensibles afin de déterminer l'existence d'une différence ou non.¹⁴

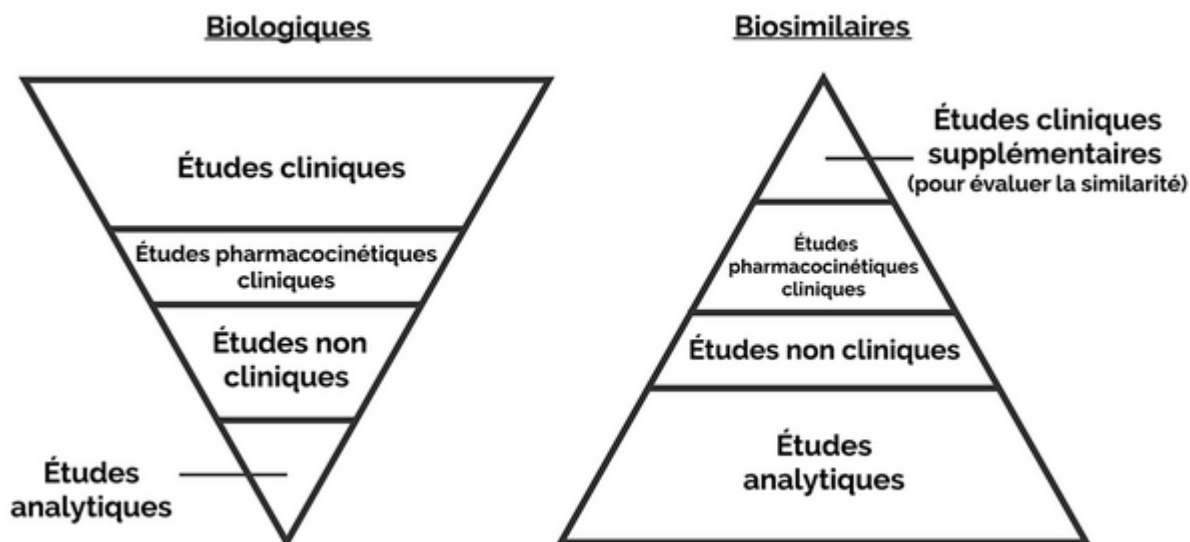


Figure 1 : Le développement d'un médicament biologique en comparaison à son biosimilaire

1. Etudes analytiques

Les techniques analytiques permettent de comparer le biosimilaire à son médicament de référence. Ainsi, les autorités ont identifié 3 caractéristiques (de la molécule biologique) considérées comme importantes dans le développement des biosimilaires : les modifications post-translationnelles, la structure tridimensionnelle et l'agrégation de la protéine. Ces dernières s'opèrent la plupart du temps *in vivo*. Cependant, certaines peuvent se dérouler *in vitro* pendant les différentes étapes de fabrication (comme par exemple le stockage, la purification, le transport...).

Les plus communes sont la glycosylation (galactosylation, fucosylation, dérivé mannose et sialylation), l'oxydation, la phosphorylation, la sulfatation, la lipidation, la formation de liaison bisulfure et la désamination.

Celles-ci peuvent être identifiées par des logiciels ou des appareils comme la spectrométrie de masse mais demandent du temps, des analystes qualifiés et un certain coût pour les instruments de mesure/logiciel. La détermination du moment de la glycosylation permet notamment de comprendre la variabilité inter-lots.

Ces modifications peuvent engendrer des différences dans l'activité de la protéine, dans son immunogénicité et altérer leur structure tridimensionnelle ou encore entraîner une agrégation.

La structure tridimensionnelle intervient dans la manière dont la protéine fonctionne. En effet, une altération de celle-ci peut entraîner des différences dans l'aspect biologique et immunologique de la molécule. De plus, elle peut entraîner un défaut de comparabilité entre le produit innovant et son biosimilaire.

La majorité de ces altérations sont dites silencieuses c'est-à-dire qu'elles n'affectent pas la structure primaire de la molécule. En les considérant de manière indépendante, elles semblent peu importantes. Cependant, en les considérant comme un ensemble, elles ont un impact majeur sur la configuration globale de la protéine et surtout de sa configuration dite dynamique.

Les techniques les plus courantes pour déterminer la structure des protéines sont la RMN (Résonance Magnétique Nucléaire) et la cristallographie aux rayons X. Néanmoins, elles ne conviennent pas à l'analyse de petites différences lorsqu'une faible portion de molécule est altérée dans une population entière de molécule (par exemple dans une solution). L'utilisation de procédés de marquage de protéine (comme par exemple Hydrogen deuterium exchange mass spectrometry ou HDX-MS) permettent de les détecter avec plus de précision.

L'agrégation constitue un autre problème majeur lors de la fabrication des protéines. Ces changements indésirables peuvent être réversibles ou irréversibles et peuvent aller de la formation de monomères en dimères jusqu'à une particule qui contient des trillions de monomères. Ils peuvent conduire à des réponses immunologiques pouvant aller dans les cas les plus extrêmes à des effets indésirables sévères voire mortelles. C'est pourquoi les industries pharmaceutiques utilisent la SEC (Chromatographie par exclusion de taille), l'AUC (Centrifugation analytique) ou encore l'AF4 (Fractionnement d'écoulement de champ).

Le seuil de confidentialité et la précision des données sont des paramètres cruciaux afin d'analyser ces 3 caractéristiques. En outre, d'autres facteurs peuvent influencer l'immunogénicité comme par exemple le mode d'administration de la molécule ou encore la génétique/l'historique médical du patient. Seuls des essais cliniques permettent de confirmer définitivement ces données.¹⁵

2. Etudes non cliniques

L'EMA préconise de démarrer les études non cliniques de manière progressive : commencer par une étude comparative *in vitro* puis des recherches *in vivo* si nécessaire.

L'objectif de ces études est notamment d'expliquer les potentielles différences lors des études analytiques.

Concernant l'étape *in vitro*, il est nécessaire de recueillir des données notamment sur les récepteurs et antigènes qui sont responsables des propriétés toxico-pharmacologiques et pharmacocinétiques. Un test de liaison comparatif de transduction du signal et de l'activité/viabilité de la fonction doivent être inclus et chaque différence doit être justifiée. De plus, du fait de la variabilité inter-lot, le nombre de lots testés concernant le médicament de référence doit être justifié également. Lorsqu'il s'agit d'anticorps monoclonaux, chacune de ces caractéristiques doivent être étudiées même celles qui ne sont pas considérées comme essentielles pour le bénéfice thérapeutique.

Les études *in vivo* se déroulent si les études *in vitro* ont démontré précédemment une ou des différence(s) significative(s) entre le médicament de référence et son biosimilaire. En effet, des

différences de structure, de quantité, de formulation, de nature de molécule différente ou encore une nouvelle caractéristique de la molécule peuvent conduire à la nécessité d'études in vivo. La durée de ces études dépend des propriétés pharmacocinétiques de l'anticorps monoclonal ainsi que son utilisation clinique. Parmi ces tests in vivo, on retrouve : PK/PD, tolérance locale, immunogénicité et des essais de toxicité à doses multiples. ¹⁶

3. Etudes précliniques et cliniques

Cette étape du développement des biosimilaires se compose tout d'abord des études « précliniques » avec des études sur la PK (Pharmacocinétique) et la PD (Pharmacodynamique) entre autres puis des essais cliniques.

Les études PK et PD démontrent le degré de similarité entre le médicament de référence et son biosimilaire dans le corps humain et servent de bases pour déterminer quelles autres études cliniques seront nécessaires par la suite. La PK représente le devenir du médicament dans l'organisme alors que la PD détermine les effets du médicament sur le corps. La dose et le mode d'administration doivent être les mêmes sur le produit de comparaison et sur le produit de référence. Si le produit de référence a plusieurs dosages ou plusieurs voies d'administrations, il faut choisir la dose et la forme galénique qui seront les plus susceptibles de montrer une différence dans les études PK et PD entre le biosimilaire et son produit de référence. Pour démontrer une équivalence, on accepte une fourchette de 80% à 125% pour l'évaluation PK/PD (à un seuil de confidentialité de 90%).

Des réserves sont émises quant à l'inclusion de patients sains dans les études précliniques pharmacologiques. En effet, un sujet sain peut par exemple avoir une réponse immune plus puissante que celle d'un sujet atteint d'une maladie.

Les études cliniques pharmacologiques doivent être menées sur un groupe de patients qui sont sensibles et sont les plus susceptibles d'afficher une différence entre le médicament de référence et son biosimilaire. Le nombre de patients inclus dans l'étude doit être suffisant afin de fournir une évaluation la plus précise et exacte possible.

Les études cliniques de comparabilité de phase 3 doivent régler les incertitudes restantes concernant l'efficacité et la sécurité du biosimilaire.

Elles doivent aussi démontrer que le biosimilaire a une activité qui n'est ni supérieure ni inférieure en comparaison avec la molécule de référence, on les appelle des études de non-infériorité. Une étude statistique doit être faite et doit démontrer que le biosimilaire se situe dans la marge d'équivalence (avec un seuil de confidentialité de 90% ou 95%). ¹⁷

F. La réglementation des biosimilaires

L'objectif de la réglementation des biosimilaires est d'être capable de détecter des différences entre le biosimilaire et son produit de référence qui sont cliniquement significatives en termes de sécurité, de qualité et d'efficacité. Comme expliqué dans la partie précédente, l'étape la plus sensible est l'étude analytique qui constitue la première étape d'une série successive de tests.

L'Union européenne créa les premiers principes et directives concernant le développement des biosimilaires en 2005. Puis, de nouvelles recommandations suivirent concernant la sécurité et l'efficacité du biosimilaire. Le premier biosimilaire l'Omnitrope® (Sandoz GmbH, Austria) fut approuvé en 2006 dans l'Union Européenne.

Aux USA, la BPCI (Biologic Price Competition and Innovation Act) créa ses premières directives pour le développement des biosimilaires et pour un meilleur accès aux médicaments biologiques pour les patients en 2010 (inclus dans le Patient Protection and Affordable Care Act ou PPAC Act). Elles seront suivies de nouvelles lignes directrices en 2012 et de réunions officielles entre la FDA (Food and Drug Administration) et les laboratoires pharmaceutiques développant les biosimilaires. Le premier biosimilaire approuvé par la FDA est le Filgrastim® (Sandoz) le 6 Mars 2015.

Même si elles ont le même but, il existe quelques nuances entre les directives de l'UE et des USA. Par exemple, l'UE n'exige généralement pas d'études toxicologiques in vivo alors que la FDA les demande. En effet, l'UE se base sur les études de comparaisons fonctionnelles in vitro pour déterminer si une étude toxicologique in vivo est nécessaire ou pas.

L'implémentation des biosimilaires est aussi différente entre les USA et l'UE. Pour le cas de l'UE, les biosimilaires bénéficient d'une AMM à travers une procédure centralisée. Le CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use) nomme un membre rapporteur et un membre co-rapporteur (qui ne sont pas spécialisé dans un domaine thérapeutique) qui se chargeront de donner leur évaluation scientifique. Puis, les autres membres du CHMP peuvent demander des précisions sur certains points et poser 4 questions. Enfin, un vote de tous les membres du CHMP permettra de décider si le nouveau médicament doit être approuvé ou non. Il semblerait qu'il est plus simple de parvenir à un accord entre tous les membres de la CHMP en ce qui concerne les extrapolations d'indications par exemple.

En ce qui concerne la FDA, le processus pour implémenter un biosimilaire semble plus complexe. En effet, plusieurs divisions très spécialisées dans leur domaine travaillent avec la FDA afin de collecter autant de données possibles dans de nombreuses disciplines. Les commissions spécialisées dans les biosimilaires de la FDA sont la BIC (Biosimilar Implementation Committee),

CDER (The Center for Drug Evaluation and Research), BRC (Biosimilar Review Committee) et CBER(Center for Biologics Evaluation and Research).

Il existe aussi une différence sur la façon dont la loi considère un biosimilaire. Aux USA, la loi reconnaît un biosimilaire comme un produit qui est une substance active nouvelle et qui doit remplir des exigences pédiatriques (sauf justification contraire). En Europe, la branche des biosimilaires est une branche distincte de celle des génériques : un biosimilaire est considéré comme un produit pour lequel les critères standards de production d'un générique ne peuvent pas être remplis (d'autres données sont requises). Le fait que la régulation des biosimilaires ait pris ses racines dans la voie des génériques semble avoir influencé l'EMA dans sa manière de déterminer les lois concernant les biosimilaires.

En ce qui concerne la structure des réunions avec les laboratoires pharmaceutiques, elle se présente de manière différente entre les USA et l'UE. En effet, la FDA offre en général une réunion qui peut être extrêmement utile afin de déterminer les sujets sensibles qui peuvent poser des problèmes pour les agences réglementaires et d'avoir l'opportunité de les clarifier pour les laboratoires pharmaceutiques. Ainsi, une analyse de demande de licence de produit biologique concernant les données brutes chimiques, de fabrications, de contrôles et de pharmacocinétiques est fournie. Ces différentes réunions faciliteront le développement du biosimilaire et permettront d'avoir un examen scientifique plus spécifique et poussé qu'en Europe.

En effet, les réunions avec les laboratoires scientifiques sont optionnelles et sont en général requises si le CHMP est en désaccord sur un ou plusieurs élément(s) du dossier de demande d'AMM du biosimilaire. Cependant, une réunion est souvent requise, entre les agences de santé individuelles des différents pays de l'Europe et les laboratoires pharmaceutiques, relative aux potentiels problèmes de développement des biosimilaires propre à chaque pays de l'UE.

Enfin, la FDA et l'EMA ont aussi des réunions entre elles afin de partager leurs expériences et harmoniser leurs résultats/conclusions. ¹⁸

1. La notice

Il n'existe actuellement pas d'harmonisation au niveau de la notice des biosimilaires.

L'EMA a indiqué que les biosimilaires ne doivent inclure que les informations du produit de référence. Les informations concernant les données cliniques et précliniques du biosimilaire doivent être incluses dans l'EPAR (European Public Assessment Report) mais ne doivent pas être mentionnées ou citées dans la notice.

Néanmoins, certaines informations importantes comme le taux d'immunogénicité comparative peuvent être mentionnées afin de faciliter l'accès de cette information au médecin.

D'autre part, il doit être mentionné sur la notice que le produit est un biosimilaire.

Aux USA, il n'y a pas de directives précises concernant le contenu de la notice des biosimilaires et nous prendrons l'exemple de la notice du biosimilaire Zarzio® pour comprendre la tendance à ce sujet. Cette notice est dans son contenu et sa structure similaire aux notices utilisées pour les petites molécules génériques. Elle n'indique pas que le médicament est un biosimilaire et ne présente pas non plus les données spécifiques concernant la biosimilarité. La FDA indique que l'approche concernant les notices des biosimilaires n'est pas différente du cas des génériques. Selon la FDA, de nouvelles indications sur le sujet sont à venir prochainement.¹⁹

2. L'extrapolation

La possibilité d'extrapolation à d'autres indications est autorisée par l'EMA et la FDA. Selon l'EMA, « les indications du médicament de référence peuvent être approuvées pour le médicament biosimilaire en l'absence de données cliniques spécifiques concernant le médicament biosimilaire (« extrapolation des indications »). Ce sera le cas si toutes les preuves scientifiques disponibles issues des études de comparabilité permettent d'établir la biosimilarité et de couvrir les aspects spécifiques de l'indication « extrapolée » (par exemple mode d'action, aspects potentiellement uniques liés à la sécurité et à l'immunogénicité). L'extrapolation de données à d'autres indications est toujours étayée par de robustes études physicochimiques *in vitro* permettant d'évaluer tous les mécanismes d'action possibles ».²⁰ L'extrapolation d'indication au sein de la communauté oncologique est un sujet qui fait débat. Par exemple, la Health Canada ne donna pas son accord concernant l'extrapolation aux maladies inflammatoires gastriques pour le Remsima® à l'inverse de l'EMA.

D'un point de vue légal, des études cliniques ne sont pas obligatoires pour chaque indication en oncologie une fois que l'étude comparative a démontré une biosimilarité entre le produit de référence et son biosimilaire. Les laboratoires pharmaceutiques doivent donc fournir des preuves scientifiques suffisantes permettant l'extrapolation des données. Afin de soutenir cette dernière, des données sur la comparabilité (concernant la cible et son récepteur, le produit et son interaction avec la cible et la cible par rapport à la localisation des récepteurs) permettraient de démontrer une biosimilarité dans le mécanisme d'action. Les études de PK/PD et de biodistribution peuvent être des données additionnelles soutenant la comparabilité des mécanismes d'action au sein des différentes populations de patients. Enfin, une évaluation clinique du biosimilaire (pour un mAb par exemple) sur la population de patient la plus sensible permettrait, en plus des autres études, de fournir les preuves nécessaires pour une extrapolation à d'autres indications.²¹

3. Pharmacovigilance

Les guidelines européennes ont les mêmes exigences pour le produit de référence que pour son biosimilaire au niveau de la pharmacovigilance. Les GVP (Les bonnes pratiques de pharmacovigilance) s'appliquent aux médicaments biologiques comme aux autres médicaments. Néanmoins, quatre aspects sont à surveiller particulièrement : l'immunogénicité, la variabilité de fabrication, la stabilité dans la chaîne de froid et la traçabilité du produit.

Concernant l'immunogénicité du produit, la nature plus complexe des médicaments biologiques (et des biosimilaires par conséquent) entraîne un plus grand risque d'avoir des réactions non répertoriées post-AMM. En effet, l'uniformité n'existe pas : les réponses sont individuelles. Dans la plupart des cas, il n'y a pas d'atteinte clinique significative mais certaines réactions peuvent être graves voire potentiellement mortelles.

Les titulaires d'AMM modifient fréquemment le processus de fabrication à cause d'un changement dans l'origine de la matière première, dans les installations ou encore dans les exigences réglementaires : c'est ce que l'on appelle les variabilités de fabrication. Ces changements entraîneront des variations/extensions d'AMM et doivent réussir avec succès des exercices de comparabilités. Ces derniers comprennent des études physico-chimiques, analytiques et biologiques. Si ces études sont satisfaisantes, les études cliniques et non cliniques ne sont pas obligatoires. Cependant, il faut être très prudent car parfois ces études cliniques ne sont pas en mesure de détecter les conséquences rares d'immunogénicité.

Des problèmes de stabilité au cours de la chaîne de froid sont quant à eux très rares, mais peuvent affecter la qualité biologique et introduire une immunogénicité pouvant conduire à des réactions plus ou moins graves.

La traçabilité des lots d'un produit biologique (ou de son biosimilaire) est encore plus importante que pour un médicament standard car il existe une plus grande variabilité entre les différents lots. De plus, les médicaments biologiques sont utilisés dans de nombreux domaines thérapeutiques, de nombreux milieux cliniques et avec de nombreuses voies d'administrations différentes d'où la nécessité d'avoir une bonne traçabilité.

Enfin, pour toutes les AMM après juillet 2012, la pharmacovigilance concernant ces médicaments exige un PGR (Plan Gestion de risque) mais il n'est pas spécifique aux médicaments biologiques. Le laboratoire pharmaceutique fabriquant le médicament biologique met en place un système de surveillance des effets indésirables signalés. L'EMA a publié dans un guide d'information à destination des professionnels de santé des recommandations afin d'améliorer la pharmacovigilance pour les médicaments biologiques :

- Il est important que le nom commercial du médicament et le numéro du lot soient enregistrés par les professionnels de santé à tous les niveaux, y compris celui de la délivrance et de l'administration au patient.
- Il convient que les prescripteurs incluent le nom commercial du médicament dans l'ordonnance.
- Les professionnels de santé doivent veiller à indiquer le nom commercial et le numéro du lot en cas d'effets indésirables suspectés, selon les pratiques locales et la réglementation nationale.
- Dans le cas où le produit est délivré dans une officine, il convient que le nom commercial et le numéro de lot du médicament biologique soient fournis au patient.
- Dans le cas où le patient passe d'un médicament biologique à un autre médicament biologique avec la même substance active, il est important d'enregistrer le nom commercial et le numéro de lot pour chacun des médicaments.
- Les professionnels de la santé doivent prendre contact avec leurs autorités nationales chargées de la réglementation des médicaments pour des conseils sur la manière de signaler les effets indésirables.

Les médicaments biologiques et leurs biosimilaires peuvent présenter à long terme des profils de sécurité différents. Cela souligne l'importance de la pharmacovigilance tout au long du cycle de vie du médicament biologique.²²⁻²³

4. Le BMWP

Le BMWP (Biosimilar Medicinal Product Working Party) est spécialisé dans le domaine des biosimilaires. Ce groupe a pour objectif de faire des recommandations au CHMP sur les questions cliniques ou non cliniques directement ou indirectement liées aux biosimilaires. Ces travaux portent sur des médicaments déjà autorisés suite à une procédure centralisée par exemple et permettent de fournir un conseil aux demandeurs/titulaires d'AMM ainsi qu'aux autorités compétentes. Ces travaux sont publiés sous forme de documents communautaires sur lesquels les autorités peuvent s'appuyer pour l'évaluation et le contrôle du biosimilaire une fois mis sur le marché. Par exemple, un des sujets pourrait être la conduite de tests de comparabilité lors d'un changement post-AMM dans le processus de fabrication.

Le BMWP travaille en collaboration avec un groupe du CHMP, les autorités sanitaires des Etats membres et un groupe scientifique consultant. Le BMWP intervient pour :

- Préparer, réviser et mettre à jour les lignes directrices afin de garantir que les problèmes de similarité et de comparabilité soient bien traités
- Fournir un avis scientifique au CHMP sur l'efficacité et la sécurité des biosimilaires
- Contribuer à la coopération internationale avec les autorités réglementaires
- Assurer la liaison entre les différents organismes concernés
- Contribuer à des ateliers et des formations sur la comparabilité ^{24,25,26}

5. L'interchangeabilité

Selon l'ANSM, l'interchangeabilité « est un acte médical qui consiste, à l'initiative du prescripteur, à remplacer un médicament biologique par un autre similaire ».

La substitution automatique se limite au médicament générique dans la majorité des états membres de l'UE. Néanmoins, la France autorise la substitution des biosimilaires à tout moment du traitement sous certaines conditions :

- Informer le patient et recueillir son accord
- Assurer une surveillance clinique appropriée lors du traitement
- Assurer une traçabilité sur les produits concernés (le produit prescrit doit être inscrit dans le dossier du patient)

Attention, il faut absolument que le médecin n'ait pas ajouté la mention « non substituable ».²⁷

Il existe des similitudes et des différences entre les USA et l'Europe concernant l'interchangeabilité des biosimilaires. La FDA prévoit l'interchangeabilité à condition que les résultats de l'étude du fabricant démontrent qu'un agent biologique est biosimilaire au médicament de référence et peut produire les mêmes résultats cliniques sur un patient donné. Cependant, la FDA n'a pas encore déterminé et publié des normes scientifiques spécifiques concernant l'interchangeabilité. En l'absence de directives fédérales spécifiques, les différents états ont des lois indépendantes sur l'interchangeabilité des biosimilaires.

De même, il n'y a pas de réelle loi concernant l'interchangeabilité et la substitution des biosimilaires en UE. Les régulateurs de l'UE définissent les biosimilaires comme des alternatives thérapeutiques au produit de référence permettant de remplacer ce dernier par un biosimilaire au début ou pendant le traitement. Toutefois, la Commission européenne indique que l'interchangeabilité implique un accord du prescripteur et que le patient doit parler également à son pharmacien de la décision de changer de traitement biologique.²⁸

6. La fixation du prix des biosimilaires en France

Une fois que le biosimilaire obtient son AMM, l'entreprise pharmaceutique est libre de fixer le prix qu'elle veut. Néanmoins, si elle veut que son médicament soit remboursé par la sécurité sociale, elle dépose un dossier de remboursement à l'HAS (Haute Autorité de Santé) qui le fera examiner par le Comité de transparence.

Il existe plusieurs critères d'évaluation notamment le SMR (Service Médical Rendu) et l'ASMR (Amélioration du Service Médical Rendu) (Tableau 1 et Tableau 2)

Le SMR doit répondre à la question suivante : « Le médicament a-t-il suffisamment d'intérêt pour être pris en charge par la solidarité nationale ? » Il prend en compte la gravité de l'affection, l'efficacité, les effets indésirables, la place dans la stratégie thérapeutique, le caractère préventif, curatif ou symptomatique du traitement médicamenteux et son intérêt de santé publique. Le résultat de cette évaluation déterminera si le biosimilaire est remboursé ou non.

L'ASMR quant à lui doit répondre à la question : « Le médicament apporte-t-il un progrès par rapport au(x) traitement(s) disponible(s) ? ». Ce critère permet de positionner le biosimilaire par rapport à sa valeur intrinsèque et sert à fixer le prix. L'évaluation du Comité de transparence est transférée au CEPS (Comité économique des produits de santé) et à l'UNCAM (Union nationale des caisses d'assurance maladie).

Le CEPS va ensuite négocier avec le laboratoire fabricant le prix du médicament en fonction de son ASMR, des prix des médicaments existants à même visée thérapeutique, des volumes de ventes, des prix à l'étranger et de la population cible.^{29,30,31}

Niveau d'ASMR	Signification
I	Progrès thérapeutique majeur
II	Amélioration importante en termes d'efficacité thérapeutique et/ou de réduction des effets indésirables
III	Amélioration modeste en termes d'efficacité thérapeutique et/ou de réduction des effets indésirables
IV	Amélioration mineure en termes d'efficacité thérapeutique et/ou de réduction des effets indésirables
V	Absence d'amélioration avec avis favorable à l'inscription

Tableau 1 : Niveau de ASMR

Catégories de médicaments	Taux de remboursement par la Sécurité Sociale	Taux de remboursement par la CNM	Correspondance avec les anciennes vignettes
Médicaments irremplaçables pour les affections graves et invalidantes	100%	0%	Blanche barrée
Médicaments à SMR majeur ou important et préparations magistrales	65%	35%	Blanche
Médicaments à SMR modéré	30%	70%	Bleu clair
Médicaments à SMR insuffisant	15%	85%	Orange

Tableau 2 : Niveau de SMR

A. Le marché des médicaments biologiques en oncologie aujourd'hui

1. Les biosimilaires disponibles en oncologie

Le cancer rassemble un groupe de maladies caractérisé par une prolifération anarchique et incontrôlée de cellules anormales. Ces cellules échappent à l'apoptose (mort programmée) et s'étendent au-delà de leurs limites habituelles. En effet, elles envahissent des zones voisines et peuvent même se propager à d'autres organes : on appelle ça la dissémination métastatique.

L'objectif des traitements en oncologie est de guérir le patient ou de prolonger considérablement sa durée de vie tout en assurant la meilleure qualité de vie possible. Pour cela, il faut tout d'abord établir un diagnostic du patient et évaluer le degré d'extension de la tumeur. Puis, il faut évaluer l'état général du patient comme son âge par exemple ou encore la présence d'autres maladies éventuelles.

Il existe plusieurs traitements qui peuvent être utilisés seuls ou en combinaison : la radiothérapie externe ou interne et les traitements médicamenteux. Parmi ces derniers, un classement en fonction de leurs mécanismes d'action a été établi :

- **Les médicaments agissant au niveau de l'ADN.** Leur rôle est d'inhiber la réplication et la transcription. On retrouve les agents alkylants, les inhibiteurs de la topoisomérase, les antimétabolites, les méthyltransférases et les histones désacétylées.
- **Les médicaments agissant sur les microtubules (fuseau mitotique) appelé aussi poison du fuseau.**
- **L'hormonothérapie anti-cancéreuse.** Elle comprend les hormones stéroïdiennes (œstrogène, progestérone, androgène, corticostéroïde) inhibant la prolifération de certains tissus.
- **Les immunomodulateurs.** Ils exploitent les mécanismes naturels de l'organisme afin de lutter contre la prolifération cancéreuse. On distingue l'immunothérapie active spécifique (vaccin tumoraux) et non spécifique (cytokines, immunomodulateurs divers) de l'immunothérapie passive composée d'anticorps monoclonaux et de cellules immunitaires cytotoxiques).

- **Les thérapeutiques ciblées.** Elles ciblent des anomalies spécifiques comme les gènes, les protéines ou certains environnements tissulaires afin de ralentir ou stopper la croissance du cancer.
 - Les médicaments agissant sur les **protéines kinases** (tyrosine, sérine et thréonine kinase). En effet, les cellules cancéreuses ont besoin pour proliférer d'une protéine kinase. Son inhibition provoque donc un blocage de la croissance des cellules cancéreuses.
 - Les médicaments agissant sur les **récepteurs membranaires, facteurs de croissance, voie de signalisation**. Ils peuvent entraîner la mort cellulaire, le blocage d'une voie aboutissant à la prolifération ou encore s'opposer à la formation de nouveaux vaisseaux.
 - Les médicaments agissant au niveau du **protéasome**. Les protéines sont détruites par deux mécanismes : le système lysosomal (10% - 20%) et le système du protéasome (80%-90%). On va activer ce dernier pour commander la mort des cellules cancéreuses.³²⁻³³⁻³⁴⁻³⁵⁻³⁶

Ainsi, parmi tous ces traitements oncologiques, nous retrouvons une majorité de médicaments biologiques dans la classe des traitements ayant pour cibles les récepteurs membranaires, les facteurs de croissance ou une voie de signalisation. Actuellement, les biosimilaires oncologiques disponibles (qui ne sont pas des traitements de support) font parties de cette classe.

Les traitements de support comme l'époétine, le filgrastim ou encore le pegfilgrastim sont généralement utilisés afin de stimuler la production de cellules qui ont pu être touchées après une chimiothérapie conventionnelle.

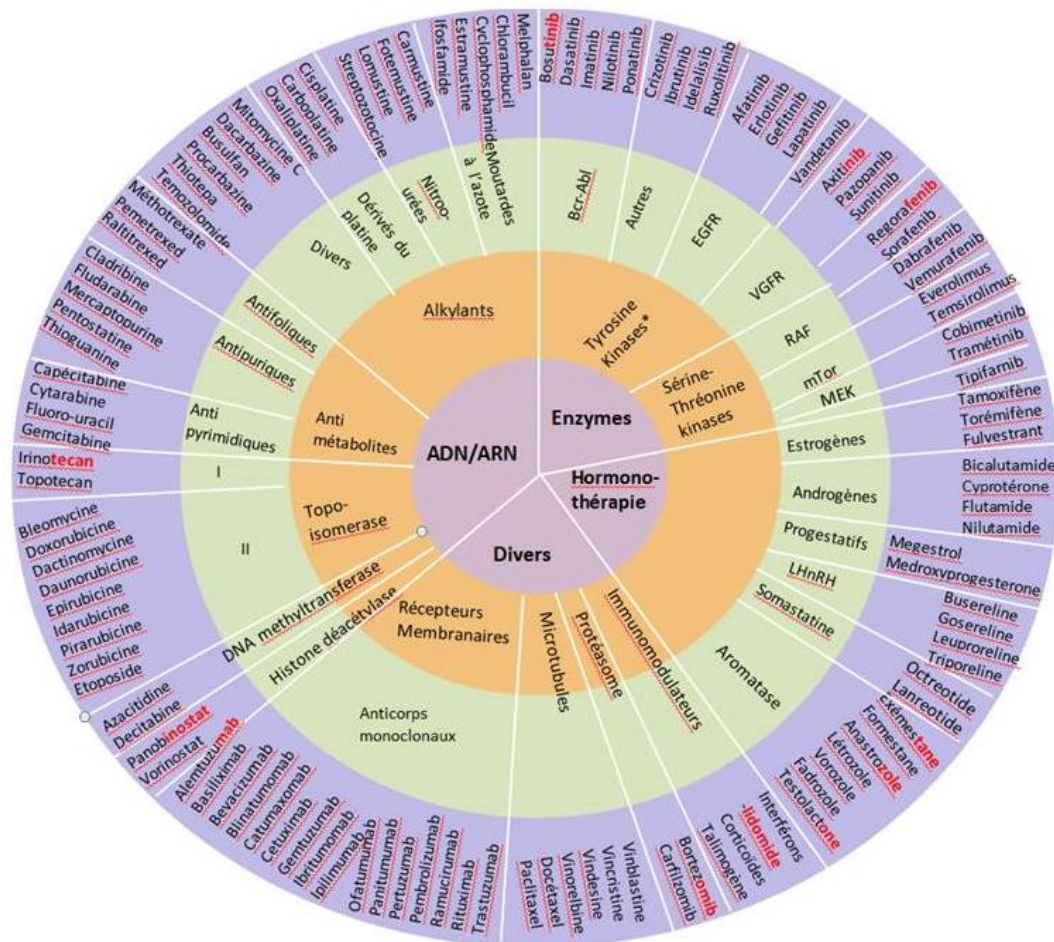


Figure 2 : Cibles et mécanismes d'action des anticancéreux

Ci-dessous, se trouve la liste des médicaments biosimilaires en oncologie.³⁷

Substance active	Médicament de référence	Médicament biosimilaire	Mécanismes d'action	Type
Bevacizumab	AVASTIN	MVASI ZIRABEV	Anticorps anti-VEGF	mAb
Epoétine	EPREX	ABSEAMED BINOCRIT EPOETINE HEXAL RETACRIT SILAPO	<u>Traitement de support :</u> Agent stimulant de l'érythropoïèse	Protéine
Filgrastim		ACCOFIL FILGRASTIM HEXAL GRASTOFIL NIVESTIM RATIOGRASTIM TEVAGRASTIM ZARZIO	<u>Traitement de support :</u> Facteur de croissance des granulocytes	G-CSF
Pegfilgrastim	NEULASTA	CEGFILA FULPHILA GRASUSTEK PELGRAZ PELMEG UDENYCA ZIENTENZO	<u>Traitement de support :</u> Facteur de croissance des granulocytes	G-CSF

Rituximab	MABTHERA	BLITZIMA RITEMVIA RITUZENA RIXATHON RIXIMYO RUXIENCE TRUXIMA	Anticorps anti- CD20	mAb
Trastuzumab	HERCEPTIN	HERZUMA KANJINTI OGIVRI ONTRUZANT TRAZIMERA	Anticorps anti- HER2	mAb

Tableau 3 : Les biosimilaires disponibles en oncologie

Dernière mise à jour 18/08/2020

2. Des coûts exceptionnels

En 2017, une étude de ViaVoice expose plusieurs chiffres clés qui résument la situation économique de l'oncologie en France : un coût annuel de 3,2 milliards d'euros pour l'Assurance maladie, une croissance de 6 à 8% par an envisagée concernant le prix des médicaments anticancéreux et un surcoût attendu lié aux nouveaux traitements anticancéreux de 1 à 1,12 milliards par an.³⁸

2.1 Pourquoi le développement des médicaments coûte si cher ?

Pour comprendre ces coûts, il faut comprendre tout d'abord comment se déroule le développement d'un médicament³⁹ :

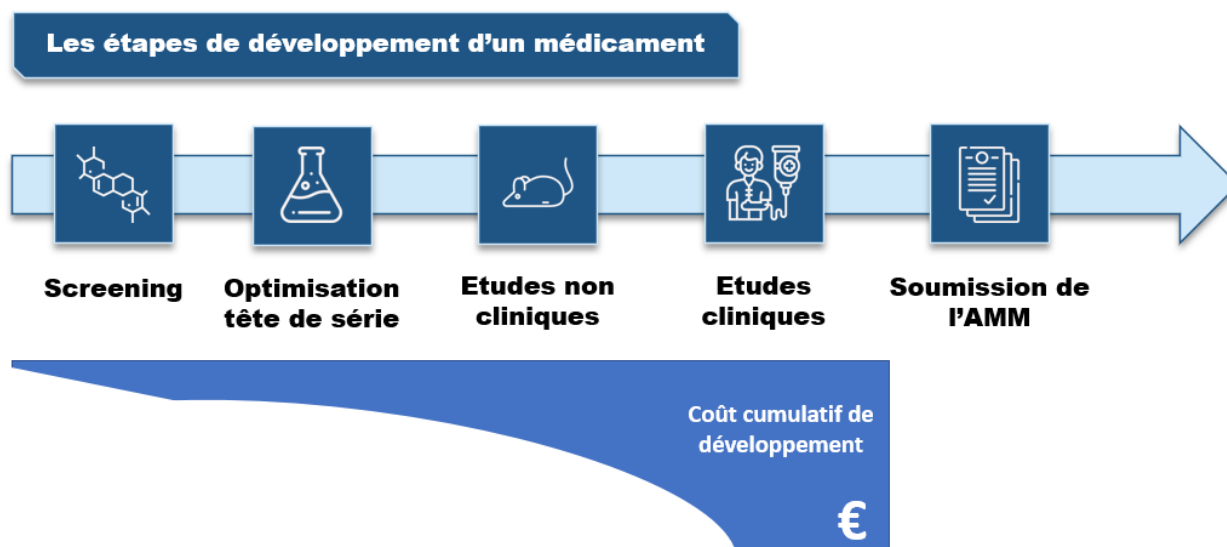


Figure 3 : Les étapes de développement d'un médicament

On aura tout d'abord une étape de screening (10 000 molécules étudiées) qui correspond à l'identification de molécules ayant un potentiel thérapeutique dans la maladie que l'on veut traiter. On va par exemple cibler une protéine particulière dans un cancer et on va identifier les molécules qui auront une structure complémentaire permettant une potentielle interaction avec cette protéine : on les appelle des têtes de série. Puis, on va optimiser ces têtes de série afin de passer à l'étape des études non cliniques (100 molécules étudiées).

Les études non cliniques se déroulent à la fois en *in vitro* c'est-à-dire en dehors d'un organisme vivant (par exemple des cellules dans un tube à essai) et à la fois *in vivo* dans un organisme vivant (par exemple sur des souris). Ces études permettront de garantir la sécurité et de déterminer la toxicité de la molécule avant de passer au stade des études cliniques (plus qu'une dizaine de molécules à ce stade).

Les études cliniques concernent les études effectuées sur l'Homme. Elles se divisent en 3 phases :

- La phase 1 s'effectue sur 20 à 300 volontaires sains (coûte entre 1 à 4 M €)
- La phase 2 sur 100 à 1000 patients (coûte entre 6 à 20 M €),
- La phase 3 sur 1 000 à 5 000 patients (coûte entre 50 à 100 M €).⁴⁰

A noter que ces résultats ne prennent pas en compte seulement les médicaments oncologiques mais représentent un chiffre moyen concernant l'ensemble des médicaments.

L'autre paramètre à prendre en compte correspond au risque que les essais n'aboutissent à aucun résultat viable entraînant une énorme perte d'argent.

Prenons maintenant plus spécifiquement le domaine de l'oncologie et comparons son coût de développement clinique et son taux de risque de développement par rapport à d'autres domaines thérapeutiques.⁴¹

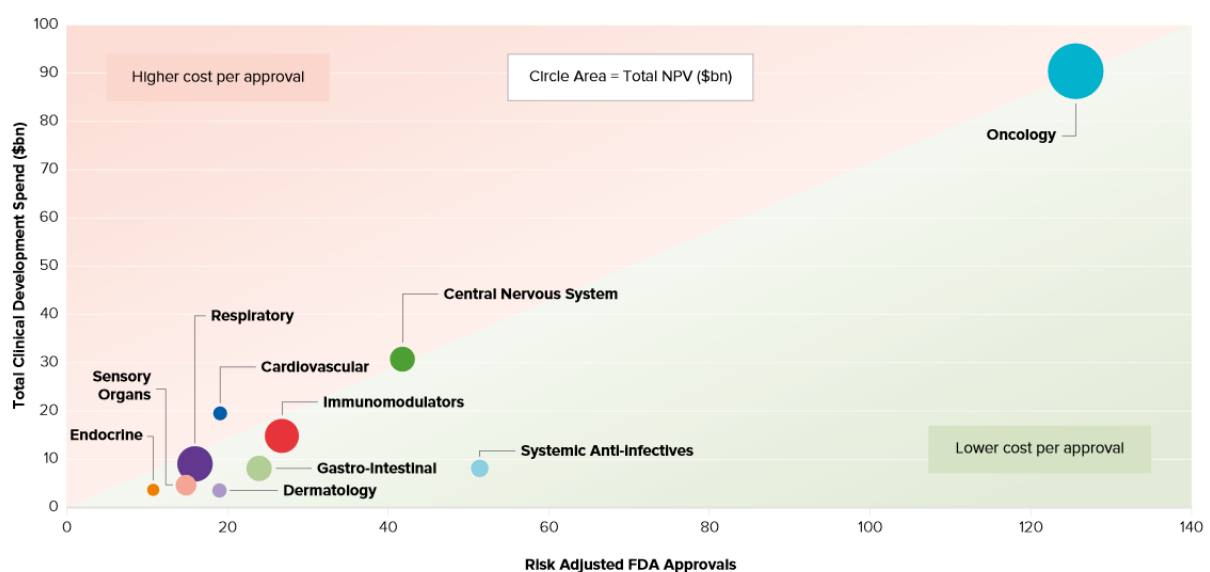


Figure 4 : Le coût des développements cliniques vs risques ajustés d'AMM par la FDA

On peut ainsi constater que les risques et les coûts des essais cliniques (étape la plus chère du développement du médicament) sont trois fois plus important que ceux d'un médicament développé pour le système nerveux central.

2.2 Quelles perspectives pour le futur ?

En 2018, 28% des dépenses liées aux spécialités pharmaceutiques dans les marchés dits « développés » (USA, Japon, Allemagne, France, Italie, Espagne, Angleterre et le Canada) correspondent à médicaments oncologiques : ce qui représentent 94,08 milliards de dollars (Figure3).

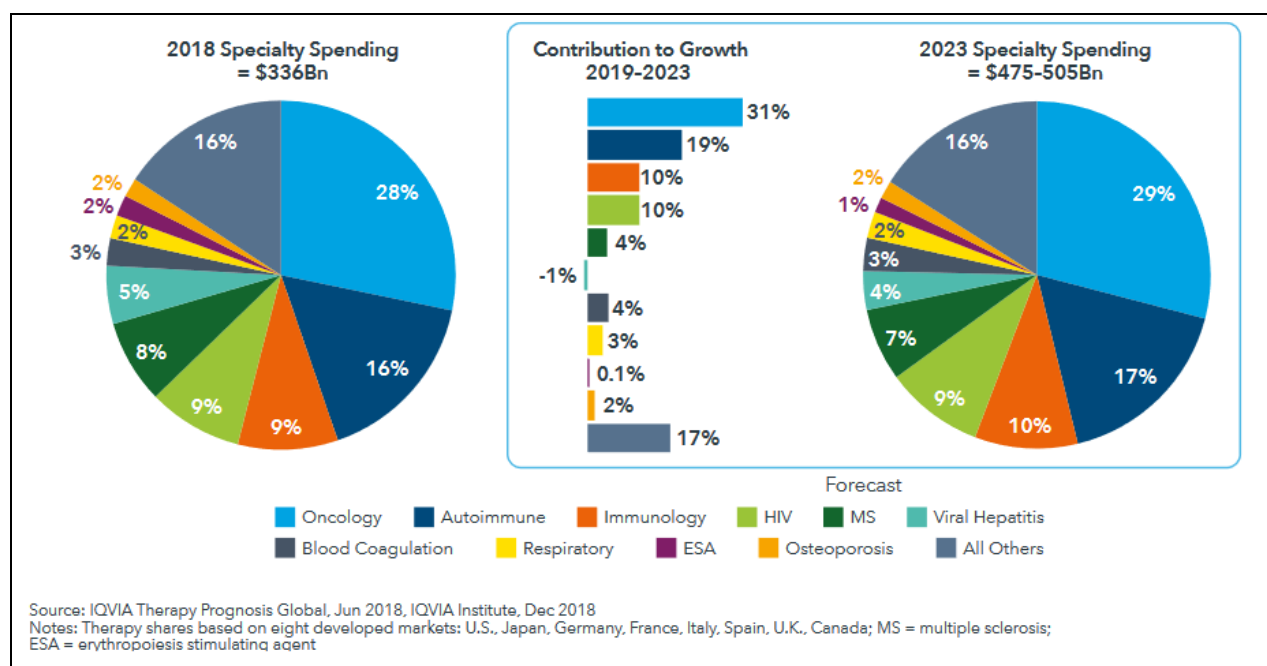


Figure 5 : Les dépenses actuelles et futures concernant les spécialités pharmaceutiques pour les marchés développés

En 2023, le coût de ces médicaments oncologiques est estimé entre 138 et 146 milliards de dollars soit une augmentation entre 47% à 55% en l'espace de 5 ans.

Selon les chiffres de Global Data, 6 des 10 médicaments ayant le plus gros chiffre d'affaire mondial en 2025 feront partie du domaine de l'oncologie. Nous en discuterons plus longuement dans un prochain paragraphe mais il est important de noter que parmi eux, 4 de ces médicaments rentrent dans la catégorie des biomédicaments⁴².

En effet, le nombre de nouvelles molécules en oncologie disponibles ne cessent d'augmenter. Elles représentent 25% du nombre total de nouvelles substances actives mises sur le marché entre 2014-2018 et les prévisions estiment qu'elles en représenteront 30% entre 2019-2023.⁴³

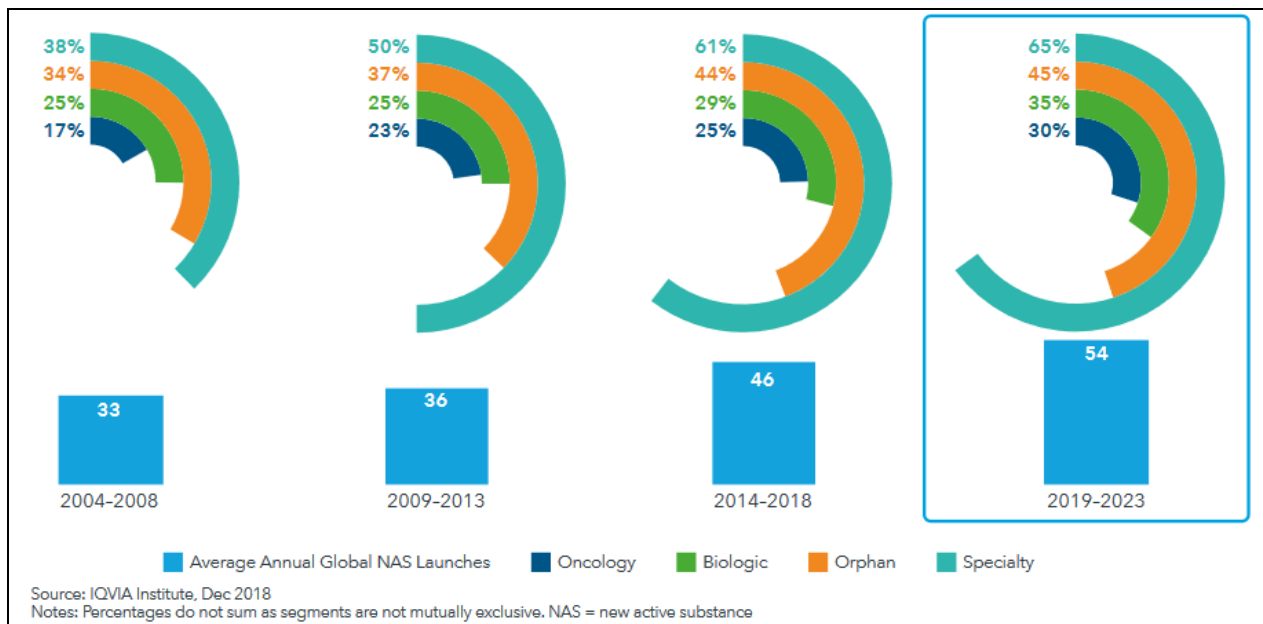


Figure 6 : Les nouvelles substances actives par catégorie, par période dans le monde (2004-2023)

3. Un modèle à bout de souffle

Ces prévisions estiment que le coût des traitements innovants en oncologie en France ne cessera d'augmenter ces prochaines années. Si on ne trouve pas un moyen de le réduire, nous allons devoir choisir entre l'un des trois modèles ci-dessous (Figure5).

Le plus évident étant que la France n'ait plus les moyens de se payer ces nouveaux médicaments innovants et ne serait plus en mesure de les distribuer. Dans ce cas-là, les médecins ne pourront plus proposer le meilleur traitement à un patient donné et ne seront plus en mesure de traiter le plus efficacement possible la maladie. On peut imaginer que cela entraînerait également des inégalités sociales dans le cas des pathologies lourdes : les personnes les plus aisées partiront à l'étranger pour se payer le meilleur traitement tandis que le reste de la population française n'y aura pas accès.⁴⁴

Le second scénario serait que la France paie ces traitements mais pour un accès limité. C'est-à-dire que le système de santé français n'aurait pas le budget nécessaire pour payer un nouveau traitement innovant à l'ensemble des patients concernés. Cela entraînerait un problème éthique avec un système de sélection de patients : ceux qui seront éligibles (c'est-à-dire les patients présenteront certains facteurs) et ceux qui ne le seront pas. Ces facteurs peuvent être de différentes natures : % de survie, âge, état de santé général du patient, ordre d'arrivée du patient à l'hôpital... On peut illustrer ce problème éthique avec ce qu'il se passe actuellement dans les hôpitaux avec la

crise du COVID 19. Le manque de lits d'hôpital disponibles entraîne une sélection des patients qui seront ou non admis en réanimation.⁴⁵⁻⁴⁶

Le troisième scénario serait de trouver le budget pour fournir un nouveau médicament en déremboursant certains traitements. Ainsi, afin de laisser la place à l'innovation, certains traitements à service médical rendu faible ou insuffisant pourraient être retirés de la liste des médicaments remboursables. Ici le problème est tout d'abord social car le patient devrait payer son traitement déremboursé entraînant des inégalités vis-à-vis des revenus. C'est aussi un problème d'accès aux traitements et un choix thérapeutique réduit pour le médecin : le médecin sera incité à prescrire le traitement que le patient pourra « s'offrir » plutôt que de choisir le meilleur traitement pour un patient donné à un moment donné.⁴⁷

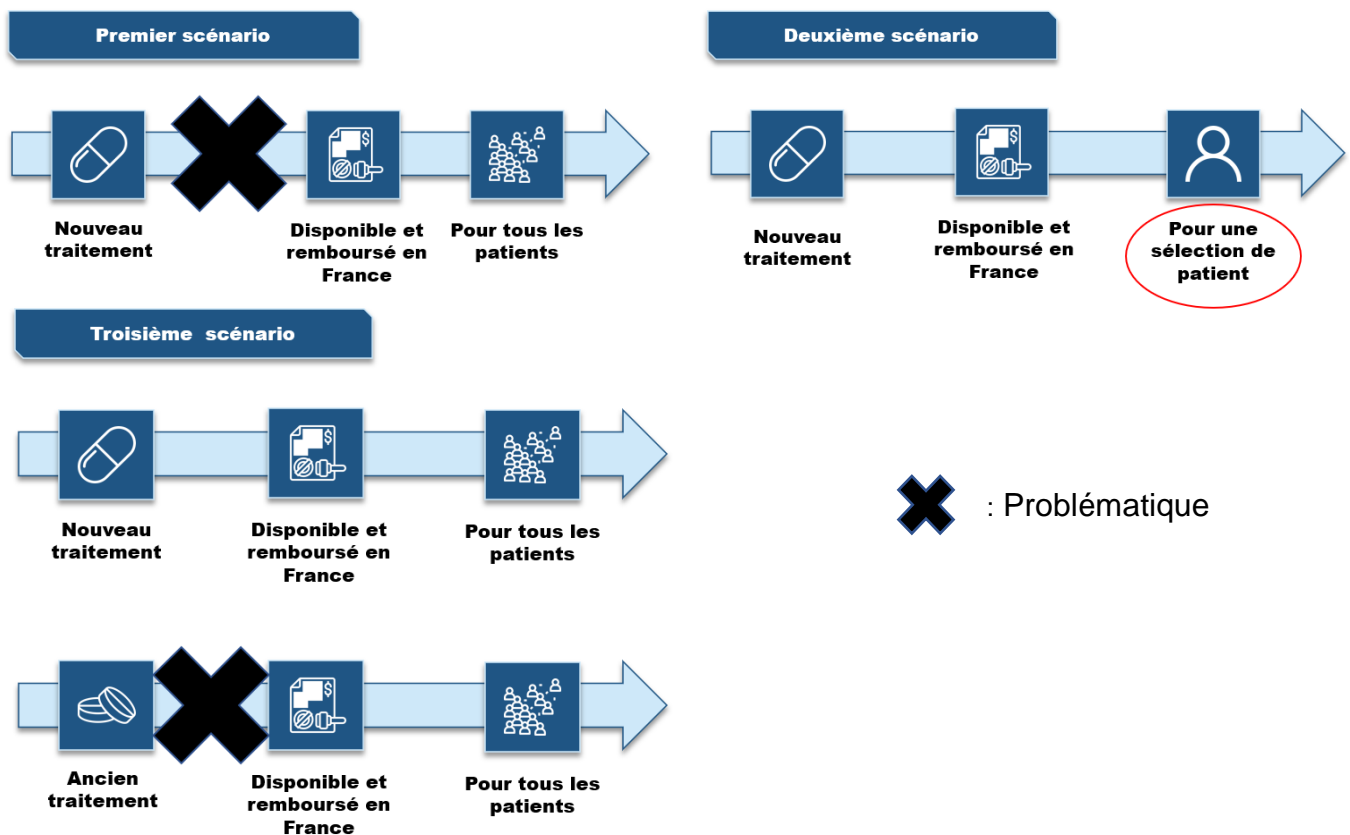


Figure 7 : Les différentes hypothèses face à la crise de dépenses de santé

4. Un accès à l'innovation limité prochainement ?

Le patient est forcément impacté dans ces 3 scénarios. L'accès à l'innovation à tous les patients dans les deux premiers scénarios et la réduction du panel de thérapies disponibles dans le troisième.

Du côté des laboratoires pharmaceutiques, on peut aussi penser que les investissements seront peut-être moins importants dans cette aire thérapeutique si aucune mesure n'est prise pour éviter l'un de ces trois scénarios. En effet, un laboratoire ne prendra pas le risque d'investir des centaines

de millions d'euros dans un médicament qu'il ne pourra pas vendre car il serait trop cher pour les systèmes de santé. Il serait nécessaire de réduire le coût d'anciens médicaments innovants afin de permettre au système de santé français d'accueillir dans un environnement favorable toutes les initiatives qui ont pour but de proposer une innovation thérapeutique. Ainsi les laboratoires pharmaceutiques pourront continuer à investir dans la recherche afin de traiter de plus en plus de pathologies et de manière plus efficiente.

B. Les biosimilaires : une opportunité pour soutenir l'innovation

Parmi les nombreux types de médicaments en oncologie, les médicaments dits « biologiques » semblent avoir un coût qui pèsent plus lourd dans le bilan annuel que les autres types de médicaments. Tout d'abord, si nous reprenons les prévisions des 10 médicaments les plus chers, 6 médicaments appartiennent à l'aire thérapeutique de l'oncologie et parmi eux 4 sont des médicaments biologiques. De plus, la part de marché de ces médicaments biologiques a doublé entre 2014 et 2019 (soit 5 ans) et semble continuer de croître à la même vitesse dans les prochaines années : les prévisions estiment que la part de marché devrait encore doubler entre 2018 et 2023 (soit 5 ans encore). Il paraît évident que les médicaments biologiques ont un rôle majeur dans l'augmentation des coûts de l'innovation des médicaments oncologiques.⁴⁸

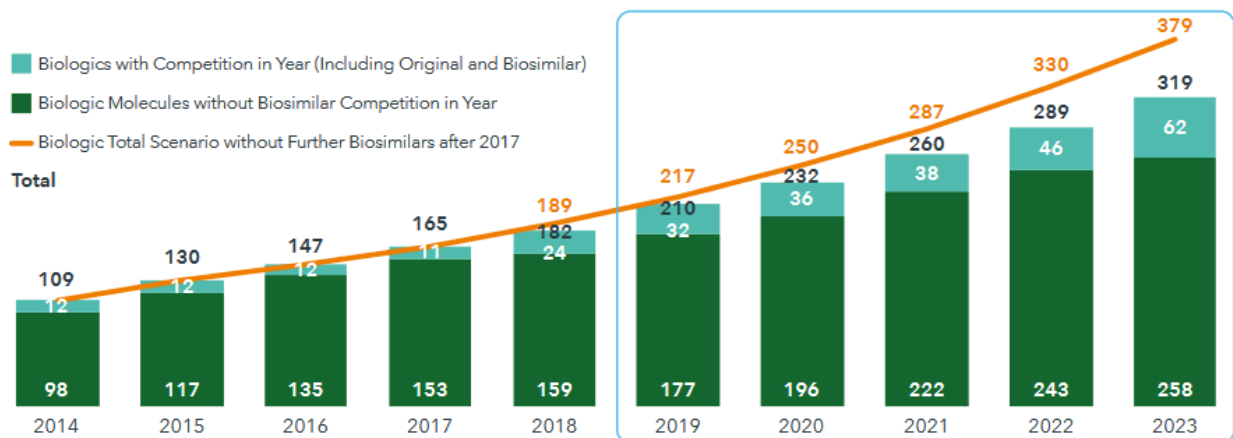


Figure 8 : Préviation des dépenses en médicaments biologiques aux Etats-Unis

1. Le marketing plan du médicament biologique en oncologie

1.1 Mission, Objectif, Vision

Le but d'un laboratoire développant un médicament biologique est de trouver une thérapie effective pour une maladie spécifique. Il doit donc définir une population de patients cibles. Ensuite il doit identifier une molécule, comprendre son mécanisme d'action, étudier la faisabilité

d'une « amélioration » de la molécule (c'est-à-dire une optimisation de la tête de série) ... Puis, le laboratoire pharmaceutique doit déterminer où et comment déployer son médicament et avec quelle stratégie d'entrée (par exemple prendre en compte une compétition existante ou encore une compétition potentielle future). Enfin, la mise sur le marché du médicament biologique reste une étape complexe avec des questions comme le lieu de fabrication, le process de fabrication, l'autorisation réglementaire entre autres.⁴⁹

1.2 Quelle valeur ajoutée pour le biomédicament ?

Dans cette partie, nous allons voir les particularités qui différencient une chimiothérapie conventionnelle d'un médicament biologique d'un point de vue **bio-économique**.

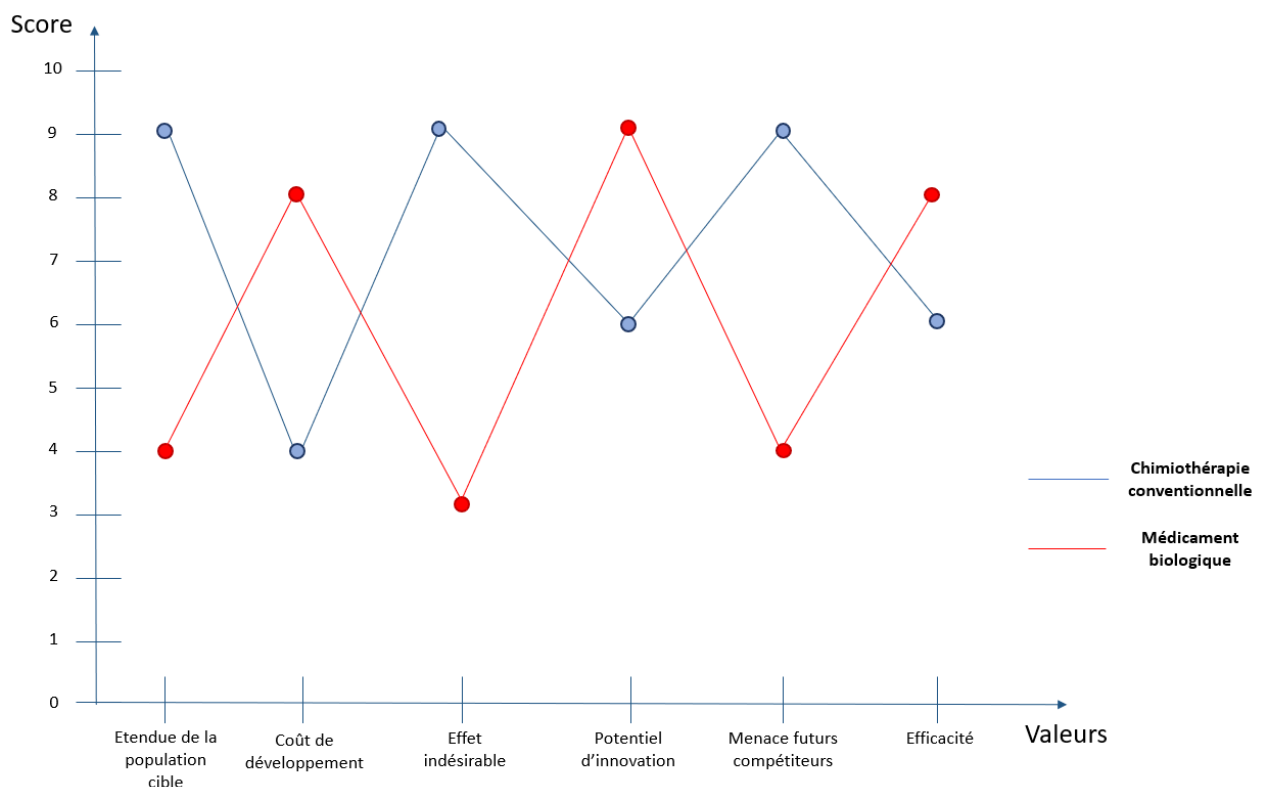


Figure 9 : Les valeurs ajoutées des médicaments biologiques par rapport aux chimiothérapies conventionnelles

Un médicament biologique en oncologie couvre en général une population de patients moins étendue qu'un médicament oncologique comme le methotrexate. En effet, le médicament biologique est conçu (la plupart du temps) pour se lier à une protéine particulière et on doit d'abord détecter la présence de cette protéine chez le patient. Si on prend l'exemple du trastuzumab, ce dernier ne peut être administré que si la protéine HER2 est présente chez la patiente atteinte d'un cancer du sein.⁵⁰

De plus, un médicament biologique possède un coût de développement bien plus élevé qu'une chimiothérapie conventionnelle. En effet, ils ont une structure plus complexe avec des micro-hétérogénéités entraînant une variabilité entre les lots. Le procédé de production et la complexité

des méthodes à mettre en œuvre pour s'assurer de l'absence d'impact dû à cette variabilité inter lots sur le patient, rendent le coût de développement plus important pour un médicament biologique. A cause de cette complexité, il est difficile de « reproduire » le même procédé avec un principe actif d'origine différente. C'est pourquoi la menace de futurs concurrents est plus faible que pour les chimiothérapies conventionnelles.⁵¹

Du fait de leur plus grande spécificité vis-à-vis de la tumeur, les médicaments biologiques en oncologie ont moins d'effets indésirables qu'un médicament oncologique non biologique. De même, ils sont donc plus efficaces car plus ciblés.

Enfin, les biomédicaments sont en pleine expansion avec des prévisions qui indiquent une augmentation de plus de 20% du nombre de médicaments biologiques disponibles sur le marché en 2023.⁵²

Les médicaments biologiques ne dérogent pas à la règle de la plupart des nouvelles technologies qui sont en général coûteuses. De plus, il faut souligner que la baisse du nombre d'effets indésirables est très importante : par exemple un patient sera plus attentif à la prise de son traitement s'il ne perd pas ses cheveux à cause de ce dernier (ce que l'on appelle l'observance du traitement). De ce fait, la santé publique économisera aussi sur le traitement des effets indésirables qui sont normalement enregistrés après la prise d'un médicament oncologique non biologiques. Ainsi, une baisse d'effets indésirables peut permettre aussi à certains patients d'être indépendants voire productifs : c'est-à-dire qu'ils peuvent par exemple aller travailler ou vivre chez eux ce qui permet une économie importante pour les hôpitaux.⁵³⁻⁵⁴

1.3 Comment cibler une population de patient ?

Pour un médicament en général, il faut comprendre tout d'abord la maladie du patient : son mécanisme, les symptômes associés, les complications, la durée, l'incidence, les facteurs favorisants, les facteurs protecteurs.

Ensuite, il faut cibler les traitements qui existent déjà : leur mode d'administration, leur durée, le dosage, leur forme galénique, le nombre de prise, leur fréquence, les effets secondaires et leur indication primaire.

Toutes ces informations vont permettre de mieux comprendre le quotidien du patient avec sa maladie et souligner les difficultés qu'il rencontre pour prendre son traitement ou celles liées à son traitement.

Dans le cadre d'un médicament biologique en oncologie, le traitement cible fréquemment une protéine spécifique d'une sous population de patient. Ainsi il faut aussi comprendre toutes les spécificités de cette dernière et les conséquences sur le patient.⁵⁵

1.4 Quels principes fondamentaux stratégiques pour les médicaments biologiques ?

La stratégie d'un médicament biologique se repose sur le développement du médicament, les essais cliniques, la fabrication et la mise sur le marché.

Le **développement du médicament** doit être le plus rapide et le plus efficient possible. Les technologies d'aujourd'hui permettent l'implémentation de nouvelles méthodes, de nouveaux matériaux afin d'augmenter la productivité et ainsi gagner du temps et de l'argent. Ce développement peut être externalisé par certains laboratoires car de plus petites structures peuvent être plus spécialisées dans un domaine très spécifique et n'ont pas les ressources nécessaires pour la partie développement du produit.

Les **essais cliniques** représentent aussi une étape clé du lancement d'un médicament. Les médicaments biologiques ayant des essais cliniques qui durent plus longtemps en moyenne que les autres médicaments (parfois 10 ans) un CRO (Contract research organization) permet de gagner du temps si l'entreprise manque d'expérience et d'expertise dans le domaine. Un CRO consiste en un soutien d'un laboratoire pharmaceutique sous la forme d'une externalisation de la recherche sur la base d'un contrat.

De plus, la bonne compréhension en amont, des spécificités réglementaires concernant la sécurité du patient participant aux essais cliniques dans les pays concernés, permet aussi un gain de temps non négligeable.

La **fabrication** du médicament biologique dépend des spécificités de la molécule. En effet, le lieu et les conditions de fabrication, de transport, de conditionnement par exemple peuvent aboutir à des propriétés différentes. Ainsi, le lieu de fabrication doit être anticipé afin que les propriétés de la molécule soient celles attendues. Encore une fois, il est possible d'externaliser cette fabrication avec un CDMO (Contract Development and Manufacturing Organization).

La **mise sur le marché** doit elle aussi être anticipée. Tout d'abord, il faut au niveau réglementaire avoir l'autorisation de mise sur le marché dans tous les pays d'intérêts. De plus, le laboratoire pharmaceutique doit disposer d'une force de vente et d'un budget pharmaceutique assez conséquent. S'il ne les possède pas, un partenariat avec un autre laboratoire pharmaceutique peut être envisagé également.

Enfin, à travers ces différentes étapes stratégiques, on se rend compte qu'il faut anticiper de nombreux points clés afin d'assurer un lancement optimal. En effet, c'est une course contre la montre avant l'expiration du brevet de la molécule qui s'engage dès le stade le plus précoce du développement du médicament.⁵⁶ Outre l'expiration du brevet, il y a un avantage stratégique à sortir le premier médicament biologique sur le marché. En effet, au cours d'une étude de McKinsey, les premiers médicaments à s'implémenter sur le marché ont 6% de part de marché de plus que ses concurrents après 10 ans de mise sur le marché. Certains facteurs semblent favoriser cette tendance comme l'expérience et la capacité du laboratoire pharmaceutique, une extension d'indication plus rapide que ses concurrents ou encore le temps où le médicament est resté sur le marché sans concurrent.⁵⁷

1.5 Quelles tactiques pour les médicaments biologiques ?

Pour assurer une bonne implémentation du médicament, il est important de convaincre tout d'abord les organismes gouvernementaux qui vont autoriser ou non le médicament biologique.

Du point de vue des décideurs gouvernementaux, il faut s'occuper de la question épineuse **du coût**. Les laboratoires pharmaceutiques doivent souligner l'importance de prendre en compte l'ensemble du coût de la maladie sans et avec le biomédicament c'est-à-dire ne pas seulement considérer le coût de la dose. En effet, la durée de séjour à l'hôpital, les traitements additionnels pour gérer les effets secondaires ou encore le coût de dispositifs médicaux utilisés doivent être pris en considération. De plus, l'état du patient et sa « productivité » doivent être pris en compte lors du calcul des coûts.

Ensuite, il faut aider les pays à construire des usines adaptées pour la production de ces médicaments et collaborer pour que le processus complexe du médicament soit bien respecté.

Du point de vue des médecins, les décideurs gouvernementaux doivent publier des recommandations afin de positionner le médicament biologique dans l'arbre de décision thérapeutique. Ainsi, après des formations, le médecin doit comprendre la spécificité du produit afin de l'utiliser au bon moment, à la bonne dose et au bon patient.

Du point de vue du patient, le problème des traitements biologiques vient de son **mode d'administration** et le suivi nécessaire post-administration. La plupart des médicaments sont administrés par voie injectable et par conséquent le patient ne sera pas éduqué à ces gestes techniques. Il faut donc pour le laboratoire pharmaceutique inclure un maximum de formations afin que ce dernier puisse s'auto-administrer le traitement. De plus, les suivis doivent être facilités afin que le patient soit le plus autonome possible.

Enfin, il est important d'être le plus transparent possible sur les données du traitement après sa mise sur le marché afin d'adapter la stratégie d'implémentation en collaboration avec les décideurs gouvernementaux.⁵⁸

1.6 Quelles sont les tendances pour le marché des médicaments biologiques en oncologie ?

Cela fait maintenant 35 ans que le premier médicament biologique a été fabriqué. Bien que le marché du médicament biologique soit devenu mature, de nombreux changements vont intervenir dans les prochaines années.

Les médicaments biologiques vont tout d'abord s'implémenter dans des aires thérapeutiques nouvelles comme l'asthme, l'allergie ou encore la dyslipidémie. De plus, de nouvelles catégories de biomédicament vont apparaître comme les anticorps conjugués, les RNai, les thérapies cellulaires et les thérapies géniques. Traditionnellement par voie injectable, des innovations sur la voie d'administration sont en cours de développement comme par voie orale, intranasal, transdermal ou encore par voie inhalé.

Ainsi, grâce aux médicaments biologiques ayant prouvés leur efficacité dans le passé, on constate de plus en plus d'investissement sur ce marché aujourd'hui. Cependant, les mécanismes d'action étant moins novateurs aujourd'hui qu'il y a 10 ans, on peut s'attendre à une compétition plus intense sur le marché des médicaments biologiques avec notamment une plus grande pression de la part des payeurs.

Enfin, un nouveau type de médicament prend de plus en plus de part de marché aux médicaments biologiques : les biosimilaires. Nous allons voir leurs particularités ci-dessous.⁵⁹

2. Le marketing plan du biosimilaire

2.1 Quelles sont les tendances pour le marché des médicaments biologiques en oncologie ?

Selon le WHO (World Health Organization), les prévisions estiment qu'il y aurait 15 millions de nouvelles personnes atteintes d'un cancer et 10 millions de morts dûs aux cancers en 2020 dans le monde. De plus, les estimations de 2030 prévoient 27 millions de nouveaux cas et 17 millions de morts. Le poids du coût du cancer est universel pour chaque pays du monde et s'il continue d'augmenter nous entrerons bientôt dans une crise économique sanitaire.

L'expiration du brevet de certains médicaments biologiques a permis l'entrée de biosimilaires. La conséquence directe est la baisse de prix du médicament biologique original et de ses biosimilaires

correspondant. De plus, cette baisse de prix permet un meilleur accès des traitements pour les patients et une économie du budget qui permettra de réinvestir d'en de nouvelles catégories de médicaments innovants.⁶⁰⁻⁶¹

Ainsi, la présence de la concurrence médicaments biologiques/biosimilaires entraînerait une baisse des dépenses de près de 160 milliards de dollars aux USA (entre 2018 et 2023) (Figure page XX).

L'objectif pour les laboratoires pharmaceutiques développant des biosimilaires est double : il est de réduire le coût du marché du médicament biologique (surtout concernant l'oncologie) et d'augmenter l'accès aux traitements biologiques pour les patients (tant par son accessibilité au niveau du coût qu'en élargissant le champ de possibilité de prescription par le médecin).

La baisse du prix du médicament augmente non seulement la consommation en volume du type de médicament associé au biosimilaire mais il semblerait qu'elle impacte aussi les ventes du marché global de la classe du médicament (Tableau 5).⁶²

	Volume per TD (2016/Yr before BS entrance)			
	Referenced product only	Biosimilar and Referenced product	Biosimilar Accessible market	Total markets
G-CSF	-74%	122%	63%	58%
HGH	-14%	41%	45%	45%
Anti-TNF	-10%	19%	19%	26%
Fertility	2%	16%	8%	10%
EPO	-37%	66%	4%	7%
Insulins	14%	19%	15%	4%

Tableau 4 : Volume des médicaments vendus avant la sortie de biosimilaires en 2016

2.2 Quels changements après l'entrée sur le marché d'un biosimilaire ?

Dans cette partie, nous allons observer les différents changements sur le marché et pour le patient avant et après la mise sur le marché d'un biosimilaire.

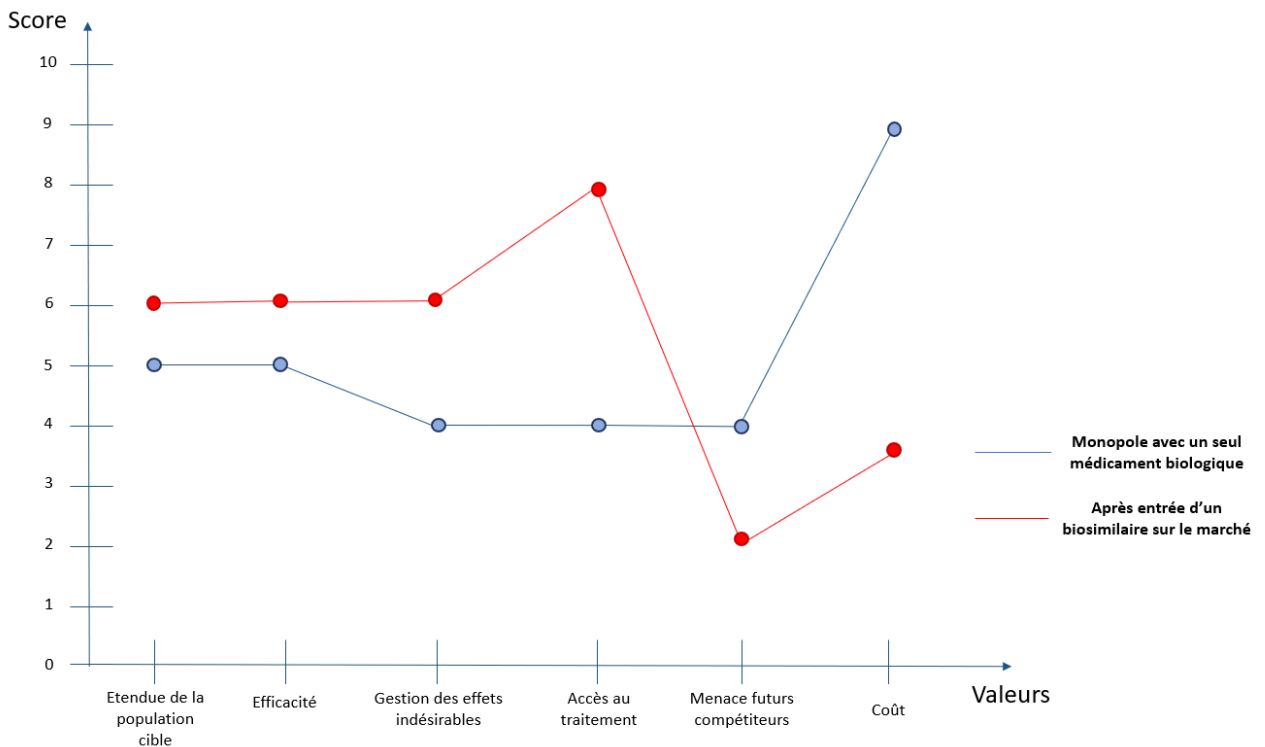


Figure 10 : Les valeurs ajoutées d'un marché avec un biosimilaire

Concernant **l'étendue des patients concernés**, l'arrivée d'un biosimilaire pourrait légèrement l'élargir. En effet, il est possible qu'un patient ne tolère pas bien le médicament biologique original avec l'apparition de nombreux **effets indésirables**. Les légères différences dans la structure de molécule pourraient entraîner une baisse de ces effets indésirables sur ce patient donné et donc le faire « adhérer » au traitement.

Du fait des variabilités individuelles inhérentes au patient, il est possible que certains patients aient une réponse thérapeutique différente avec un biosimilaire. L'élargissement du choix de traitements permet une plus grande inclusion de patient car l'interaction avec les biomédicaments dépendent aussi des facteurs individuels des patients.

Le coût de développement d'un médicament biosimilaire sera nettement inférieur à celui du médicament biologique principal. Les biosimilaires ont les mêmes étapes de développement que les médicaments biologiques mais chaque étape n'a pas la même importance. L'objectif principal du biosimilaire est de démontrer une qualité, une efficacité et une sécurité similaire au médicament biologique original

2.3 Une stratégie différente pour les biosimilaires ?

La stratégie des biosimilaires s'articule autour du même schéma que celui de son médicament biologique original. Quand on regarde la chaîne de valeur d'un médicament biologique original (ou princeps) et celui d'un médicament biosimilaire, on se rend compte que la plus grande

différence se trouve au niveau de son développement. La pierre angulaire du bon développement d'un biosimilaire réside dans les études de comparabilité : les études cliniques/non cliniques sont facilitées voire pour certaines facultatives.

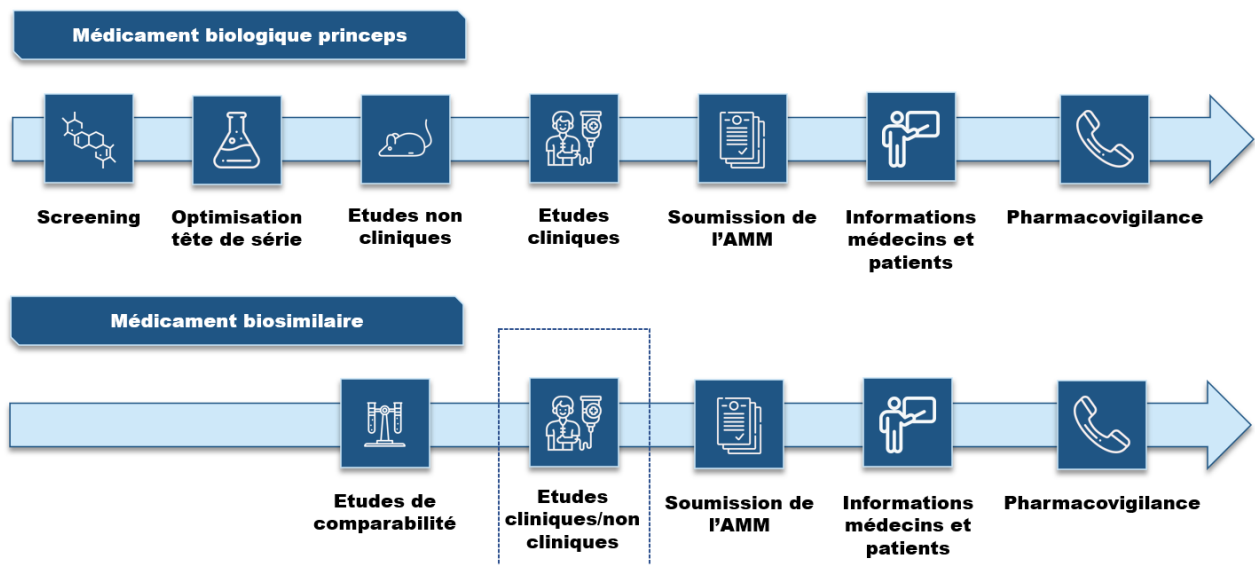


Figure 11 : La chaîne de valeur du biosimilaire comparée à celle du biomédicament original

Le vrai défi pour un biosimilaire est de prouver sa similarité dans un sens tout en se différenciant dans l'autre.

Une première manière de se différencier est d'améliorer **l'expérience patient**. Dans le cas d'un biosimilaire en oncologie, elle peut s'effectuer de deux manières : soit en améliorant le mode d'administration, soit en ajoutant un service additionnel.

L'injection fait partie du quotidien de la plupart des patients recevant des biomédicaments en oncologie. Améliorer le dispositif permettant d'administrer le biosimilaire pourrait être un premier moyen de se différencier. On pourrait par exemple faciliter l'injection en incluant de l'IOT (Internet of Things) à ce dispositif afin que le patient reçoive un soin très personnalisé. Pour cela, des études plus poussées doivent être faites pour comprendre leurs habitudes, les problèmes rencontrés lors de la prise du traitement et leurs attentes.

D'un autre côté, établir une confiance avec les professionnels de santé pourrait être un autre moyen de se différencier de ses concurrents. Ainsi, il faut réussir à répondre de manière convaincante à la question suivante : si c'est le même médicament pourquoi devrais-je changer ? Voici le vrai challenge pour les futurs marketeurs ! Des pistes pour tenter d'y répondre peuvent justement être en rapport avec l'expérience patient décrite plus haut : inclure des séances de formation et d'éducation pour aider les professionnels de santé à délivrer de manière la plus efficace possible le traitement aux patients et ainsi améliorer le quotidien de ces derniers.

Au niveau des **études cliniques et non cliniques**, il est néanmoins recommandé d'avoir des preuves additionnelles de l'efficacité du produit. En effet, après avoir reçu l'AMM (Autorisation de mise sur le marché) le laboratoire a réussi à convaincre les payeurs. Cependant, il faut également réussir à convaincre les médecins et plus généralement tous les professionnels de santé. Ces études peuvent être effectuées au stade clinique ou non clinique mais aussi après la mise sur le marché du médicament avec une étude d'efficacité/sécurité concernant le switching du biosimilaire avec son biomédicament original.

Au niveau de **la fabrication** du biosimilaire, il serait intéressant de miser sur des usines de fabrication flexible. C'est-à-dire des industries capables de s'adapter et d'optimiser la fabrication en fonction de la demande. Ainsi, équipées de nouvelles technologies innovantes, le coût et le débit pourraient être maîtrisés. De plus, cela permettrait de réduire l'empreinte carbone de la fabrication.

Enfin, lors de la **mise sur le marché**, il est recommandé de créer un engagement avec les payeurs et les décideurs. Il faut continuer de communiquer sur les valeurs ajoutées des biosimilaires sur leur efficacité et la sécurité mais également garder une relation de confiance avec tous les professionnels de santé susceptibles d'avoir une interaction avec le traitement (médecin, pharmacien, infirmier ect). De manière indirecte, il est possible d'améliorer la satisfaction du patient avec l'économie d'argent/de temps : il faut continuer à innover pour trouver de nouvelles solutions pour répondre aux demandes de tous les acteurs.⁶³⁻⁶⁴

2.4 Quelles tactiques de mise sur le marché à adopter ?

La tactique pour un biosimilaire est de savoir se différencier des autres médicaments mis sur le marché tout en démontrant sa similarité avec le médicament original. Il faut pour cela effectuer des recherches approfondies sur le marché sur lequel le biosimilaire va être implémenté et continuer à surveiller ses évolutions. Le laboratoire fabriquant le biosimilaire doit être prêt à réagir aux changements possibles de tactiques futures par le laboratoire fabriquant le médicament biologique original. Il faut donc lister les types de réponses possibles, leur attribuer une probabilité et ensuite envisager une réaction dans chacun des cas. Ainsi, un plan B peut être envisagé en cas d'échec dans la stratégie et la tactique adoptée : il doit être dynamique et adapté en fonction de l'évolution du marché.

L'équipe market-access doit être au centre du projet du biosimilaire. En effet, elle doit identifier au plus tôt les exigences des payeurs et des agences réglementaires afin d'en informer la R&D (recherche et développement) en premier lieu mais aussi les forces de ventes, le marketing et les affaires médicales. Elle peut également proposer des idées de prix innovantes comme par exemple

un remboursement en fonction de l'efficacité du biosimilaire : les payeurs seront plus enclins s'il y a certaines garanties de résultats/succès et cela permettra de décourager les utilisations hors AMM.

L'équipe marketing, quant à elle, doit engager et connecter tous les acteurs les plus influents sur le marché comme par exemple des KOLs (Key Opinion Leader), des groupes de patients, les médecins et les comités de rédaction des guidelines.

Enfin, à chaque étape de lancement du produit il faut mesurer et collecter les données afin d'analyser les KPIs (Key Performance Indicators) et comprendre ce qu'il se passe en temps réel sur le marché. Une équipe dédiée à cette tâche permettrait d'avoir une réponse plus rapide et plus effective sur cette évolution permettant une réponse précoce du laboratoire pharmaceutique fabricant des biosimilaires.⁶⁵

2.5 Vers un marché des biosimilaires durable ?

De nombreux industriels (au nombre de 184) investissent dans le développement et la commercialisation des biosimilaires permettant ainsi d'espérer des promesses de thérapies biologiques de haute qualité à un coût inférieur. Entre 2016 et 2020, les biosimilaires ont permis d'économiser 10 milliards d'euros dans l'UE5 (France, Espagne, Italie, Royaume-Unis et l'Allemagne cumulé). Certaines mesures sont prises afin de soutenir le marché des biosimilaires à long terme avec des avantages continus pour toutes les parties prenantes. Parmi ces avantages, on peut avoir l'accès au patient à un plus large panel de médicament biologique, un plus large choix de prescription pour le médecin, une sauvegarde d'un niveau de concurrence sain, une gestion de l'approvisionnement et de la sécurité/qualité de ces produits.

Même si officiellement, les médecins libéraux, sont incités à changer leurs prescriptions en faveur des biosimilaires, les patients sont familiers et attachés aux médicaments biologiques princeps ce qui rend l'implémentation des biosimilaires plus lente à ce niveau. A l'inverse, dans les hôpitaux, les appels d'offres et les contrats de différents types en faveur des biosimilaires entraînent une meilleure implémentation des biosimilaires en milieu hospitalier. La concurrence des prix entre les fabricants (dû aux appels d'offre) entraîne une érosion des prix mais affecte négativement la durabilité des biosimilaires.

Certains éléments d'un système durable peuvent en effet être mis en danger notamment si le changement de prescription en faveur des biosimilaires est influencé par les payeurs. Du point de vue du médecin, un système durable signifie être en mesure d'offrir constamment les meilleurs soins de santé pour les patients et maintenir une liberté de prescrire les traitements pertinents. Ici le danger serait la réduction des options pour le médecin en imposant des barrières lors de la

prescription. De plus, cela affecte aussi les laboratoires fabriquant car cela apporterait une incertitude quant à l'exclusion de leur médicament selon l'incitation des payeurs.

Afin de renforcer la durabilité à long terme des biosimilaires il est nécessaire que les décideurs politiques et les payeurs se concentrent sur :

- Protéger l'intérêt des patients en augmentant le nombre de traitements disponibles et en offrant un plus large panel de solutions afin d'avoir le médicament le plus adapté pour lui.
- La nécessité que les médecins conservent une liberté dans la prescription afin d'avoir la meilleure sélection de produits pour un patient spécifique.
- Des appels d'offres et des contrats incluant des critères autres que le prix.

Afin de mesurer la durabilité du marché des biosimilaires au cours du temps, IQVIA propose une structure afin de comparer les différences entre les pays européens.

CATEGORIES	SOUS CATEGORIES	#	MESURES	DE	NL	FR	IT	ES	NO	DK
ACCES	Accès aux traitements biologiques	0.	Utilisation plus diversifiée du panel biologiques	~	~	~	-	~	~	+
ENVIRONNEMENT REGLEMENTAIRE	Vitesse d'accès au marché	1.	Date de mise sur le marché	+	+	~	+	+	+	+
	Directives thérapeutiques	2.	Directives thérapeutiques	~	+	~	-	~	~	+
	L'interchangeabilité	3.	Les lois concernant l'interchangeabilité	+	+	+	+	+	+	+
	La substitution	4.	Substitution automatique?	+	~	~	+	+	+	~
PRODUIT	Sécurité et qualité	5.	Sécurité et qualité des contrôles et alertes	+	+	+	+	+	+	+
	Approvisionnement	6.	Présence et absence de pénuries	+	+	+	+	+	+	+
INCITATIONS	Facteurs liés au patient	7.	L'incitation au patient	-	-	+	~	~	-	-
	Les incitations aux prescripteurs et aux prestataires	8.	Existence de quotas de prescription	-	~	~	~	~	-	~
		9.	Les incitations financières aux prestataires	~	-	-	-	-	-	-
		10.	Les quotas liés à l'aspect financier (prescriptions)	~	-	~	-	-	~	-
PRESSION CONCURRENTIELLE	Le niveau de compétition	11.	La pénétration des biosimilaires	~	~	~	~	~	+	+
		12.	La concentration de compétiteurs	-	-	-	-	-	-	-
	Les règles et dynamiques concernant le prix	13.	Les baisses de prix par rapport aux princeps	O-B+	+	+	O-B+	+	+	+
		14.	Politique de tarification au niveau de la molécule	+	+	+	+	-	-	-
		15.	Erosion des prix par rapport aux princeps	~	~	+	-	+	+	+
		16.	L'évolution des prix du biosimilaire au cours du temps	~	+	+	-	-	~	~
		17.	L'évolution des prix du princeps au cours du temps	-	+	+	+	+	+	+
		18.	Durée des contrats	+	+	+	+	+	+	+
	Les mécanismes d'achat	19.	Nombre de « gagnants »	+	+	~	+	+	-	~
		20.	Les critères de décision concernant les contrats	-	-	~	~	-	-	-

O₂: Princeps B₂: Biosimilaire + Impact positif sur la durabilité ~ Impact neutre sur la durabilité - Impact négatif sur la durabilité
 Zone à risque pour la durabilité des marchés

Tableau 5 : La durabilité du marché biosimilaire pour les pays européens

Ainsi, on peut constater qu'en Europe il n'y a pas de problème en ce qui concerne la qualité, la sécurité et l'approvisionnement du produit. De même, l'Europe fournit globalement un environnement réglementaire favorable à la durabilité du marché des biosimilaires (si on exclut le manque de directives thérapeutiques sur le sujet des biosimilaires). Néanmoins, l'Europe doit se concentrer sur un meilleur accès aux traitements pour les patients, de meilleures incitations aux patients, prescripteurs et prestataires à l'utilisation des biosimilaires. De plus, les critères de décisions pour les appels d'offres doivent être plus pertinents et doivent favoriser le développement d'un environnement plus compétitif dans le domaine des biosimilaires.

La France plus spécifiquement doit accélérer son délai de mise sur le marché des biosimilaires, améliorer sa réglementation sur la substitution et augmenter le nombre de « gagnants » lors d'un appel d'offre. A noter que la France, par rapport aux autres pays européens, incite plus les patients à la prise de biosimilaires.⁶⁶

A. Un environnement favorable à l'implémentation des biosimilaires

1. Dans quelle mesure la mise sur le marché d'un biosimilaire impacte sur le prix ?

L'entrée d'un biosimilaire sur le marché n'affecte pas seulement le prix du produit de référence mais aussi de l'ensemble de la classe du produit. Il peut y avoir un impact aussi gros sur les prix du marché global.

On peut voir par exemple sur la Figure 13 que le marché total européen de l'EPO a été affecté (27%) tout comme le prix du médicament de référence comparé à son biosimilaire.

	Price per TD 2016/ Year before Biosimilar entrance		
	Biosimilar and Reference product	Biosimilar Accessible market	Total market
EPO	-31%	-33%	-27%
G-CSF	-37%	-36%	-27%
HGH	-21%	-15%	-15%
Anti-TNF	-13%	-13%	-10%
Fertility	-6%	-5%	-4%
Insulins	-7%	-3%	1%

Tableau 6 : Prix des médicaments vendus avant la sortie de biosimilaire en 2016

De plus, la part de marché prise par le biosimilaire n'a pas de corrélation directe avec la réduction du prix. C'est-à-dire que même si un biosimilaire n'a qu'une faible part de marché, de grandes économies peuvent être observées. En effet, la mise sur le marché d'un biosimilaire entraîne une

intensification du marché compétitif ce qui conduit à une baisse du prix. Cependant, l'adoption d'un biosimilaire et la baisse des prix peuvent conduire, sur le long terme, à réduire le développement de nouveaux biosimilaires sur le marché réduisant la compétitivité du marché. D'autre part, il semblerait qu'il y ait une corrélation faible entre le nombre de biosimilaires sur le marché et la baisse de prix (c'est-à-dire que la sortie de multiples biosimilaires ne semble pas affecter le changement de prix). Néanmoins, il semblerait qu'il y ait un net avantage pour un biosimilaire à être le premier sur le marché. En effet, les premiers biosimilaires mis sur le marché dans leur catégorie auraient la plus grosse part de marché en comparaison avec les autres biosimilaires. (Figure17)⁶⁷

Anti-TNF

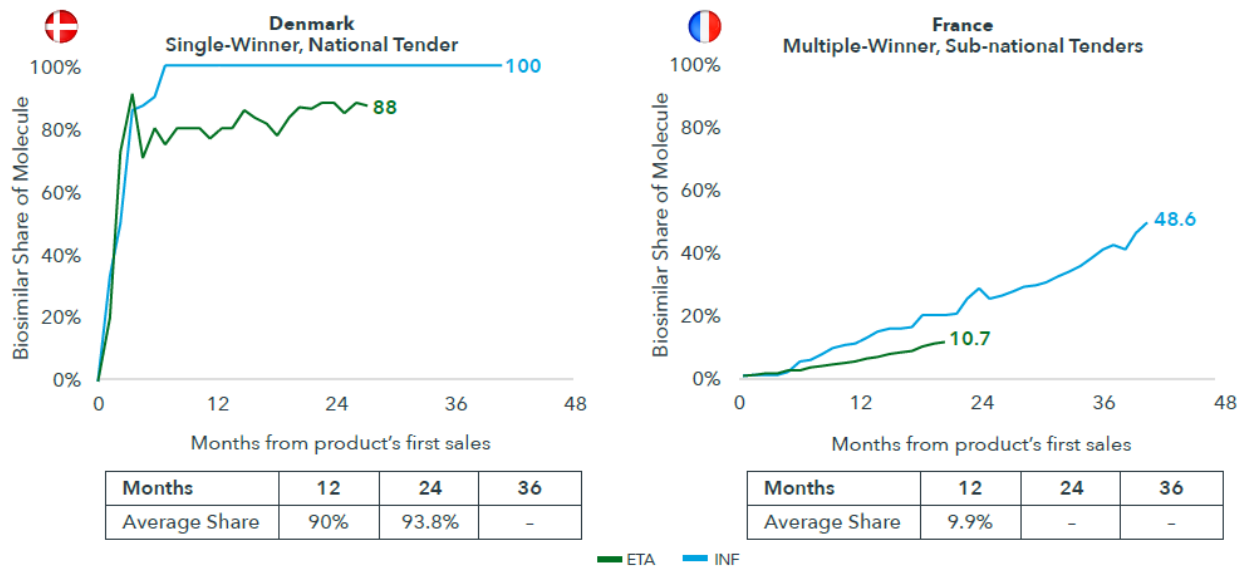
Biosimilar time to Market	Biosimilar 2016 Volume (TD) market share% (average across all countries)
1st	72%
2nd	30%
3rd	5%
4th	0%

EPO

Biosimilar time to Market	Biosimilar 2016 Volume (TD) market share% (average across all countries)
1st	73%
2nd	40%
3rd	22%

Tableau 7 : Volume des biosimilaires vendus classé par ordre de mise sur le marché (Anti-TNF et EPO)

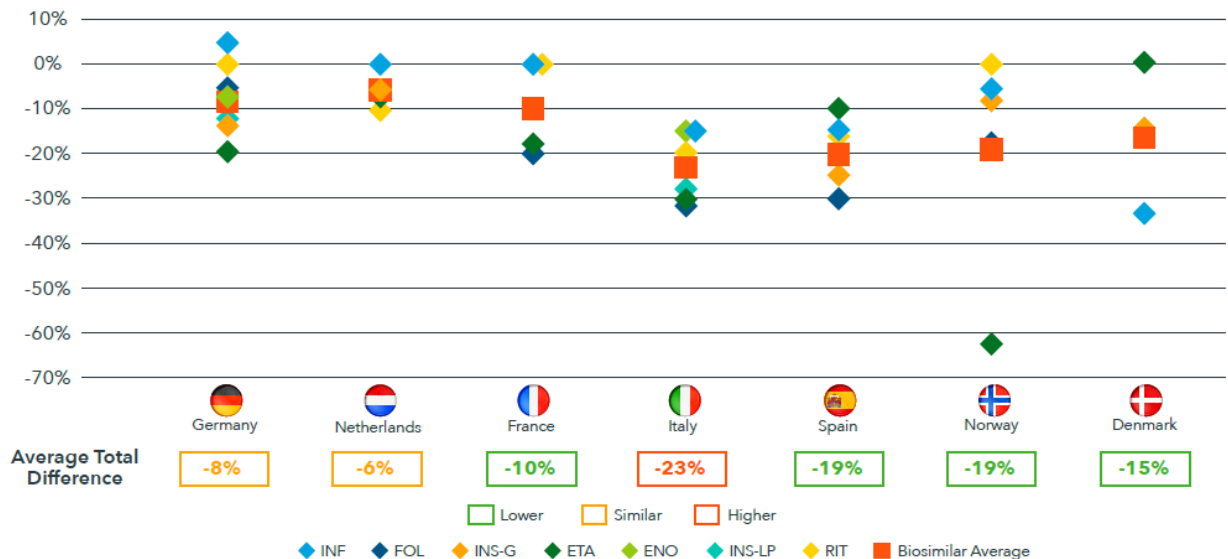
Une différence dans la pénétration du marché des biosimilaires peut être observée entre les différents pays d'Europe. Elle est due en partie aux appels d'offre au niveau national qui ne sont pas mis en place (comme en Allemagne, Pays-Bas, France, Italie, Espagne). Cela entraîne une familiarisation plus lente auprès des médecins qui prennent plus de temps à prescrire régulièrement des biosimilaires. Un autre facteur semble être le nombre de « gagnants » des appels d'offres. En effet, au Danemark (Figure 6) une pénétration des biosimilaires plus performante est observée en comparaison avec la France ce qui est notamment dû aux différences sur la politique des appels d'offres.



Source: IQVIA MIDAS, Mar 2018; IQVIA Global Consulting Services, Jul 2018

Figure 12 : Les nouvelles substances actives par catégorie, par période dans le monde (2004-2023)

Le graphique ci-dessous (Figure 17) montre que la différence de prix moyen entre le médicament biologique princeps et le médicament biosimilaire est de 12,5% en moyenne entre ces 7 pays. On constate que le France, l'Allemagne et les Pays-Bas sont en dessous de cette moyenne. On constate que Rituximab (médicament oncologique) a une différence de prix moyen plus basse que la moyenne.⁶⁸

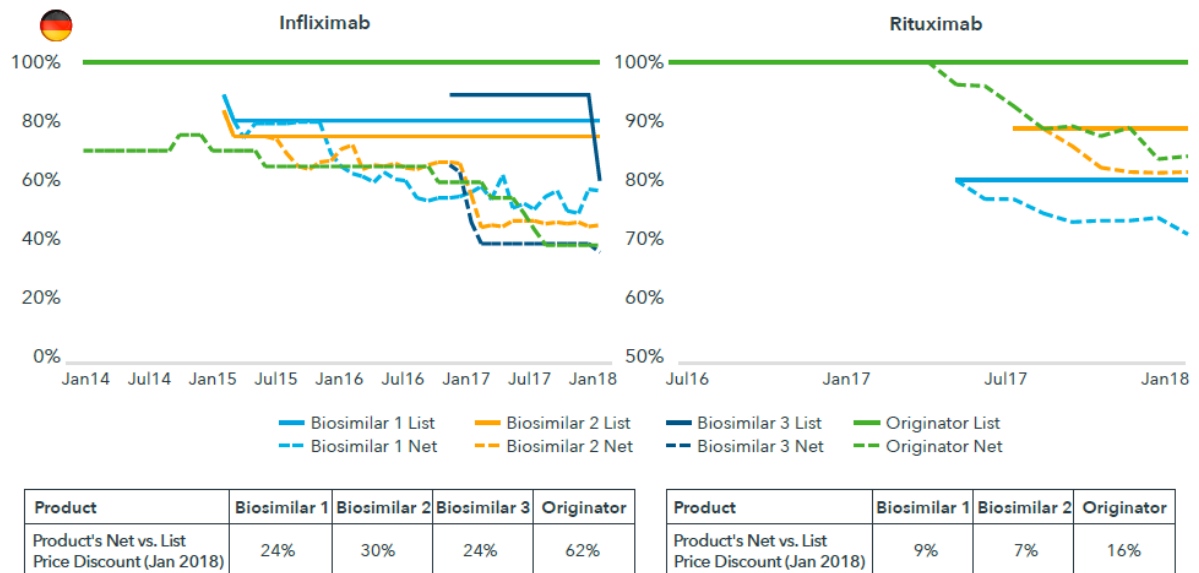


Source: IQVIA MIDAS, Mar 2018; IQVIA Global Consulting Services, Jul 2018

Notes: Displays biosimilar product average price vs. originator price at the date of the first biosimilar sales; Uses estimated simple average.

Figure 13 : Les prix des biosimilaires en Europe (2004-2023)

Exhibit 17: List and Net Prices in Germany, as a Percent of Originator List Price



Source: IQVIA Pricing Insights, Apr 2018; MIDAS Mar 2018
 Notes: Analysis is only feasible in Germany and Italy (not depicted) for hospital products, due to data availability. IQVIA Pricing Insights used for list prices. MIDAS prices used for hospital net prices.

Figure 14 : La durabilité du marché biosimilaires pour les pays européens

2. Quelles sont les brevets qui arrivent à expiration dans les prochaines années ?

En 2018, alors que la majorité des médicaments (en nombre) sont des médicaments non biologiques, 7 des 10 meilleures ventes de médicaments concernent des médicaments biologiques. Le prix coûteux de ces molécules pèse dans le budget de la santé. Néanmoins, de nombreux brevets tombent dans le domaine public et permettent aux biosimilaires de prendre une place de plus en plus importante au sein du marché oncologique. Entre les années 2019 et 2023, la perte d'exclusivité des brevets biologiques dans les marchés développés représenteraient 16,9 milliards contre 6,9 milliards entre 2014 et 2018 (soit une augmentation de 245%).

Il y a eu une harmonisation mondiale concernant les brevets avec l'accord TRIPS par l'OMC (Organisation mondiale du commerce) (Accord sur les aspects des droits de propriété intellectuelle qui touchent au commerce). La plupart des lois sur les brevets accordent la durée d'un brevet à 20 ans à compter de la date de dépôt de la demande. Durant cette période, il y a une exclusivité du laboratoire sur la vente de cette substance active.

Les tableaux ci-dessous récapitulent la date de dépôt des brevets des molécules biologiques dans l'oncologie ainsi que leur date d'expiration en Europe et aux USA. Ils sont divisés en 3 catégories : les anticorps non humanisés (Figure 20), les anticorps humanisés (Figure 22) et les molécules biologiques qui ne sont pas des anticorps (Figure 21).

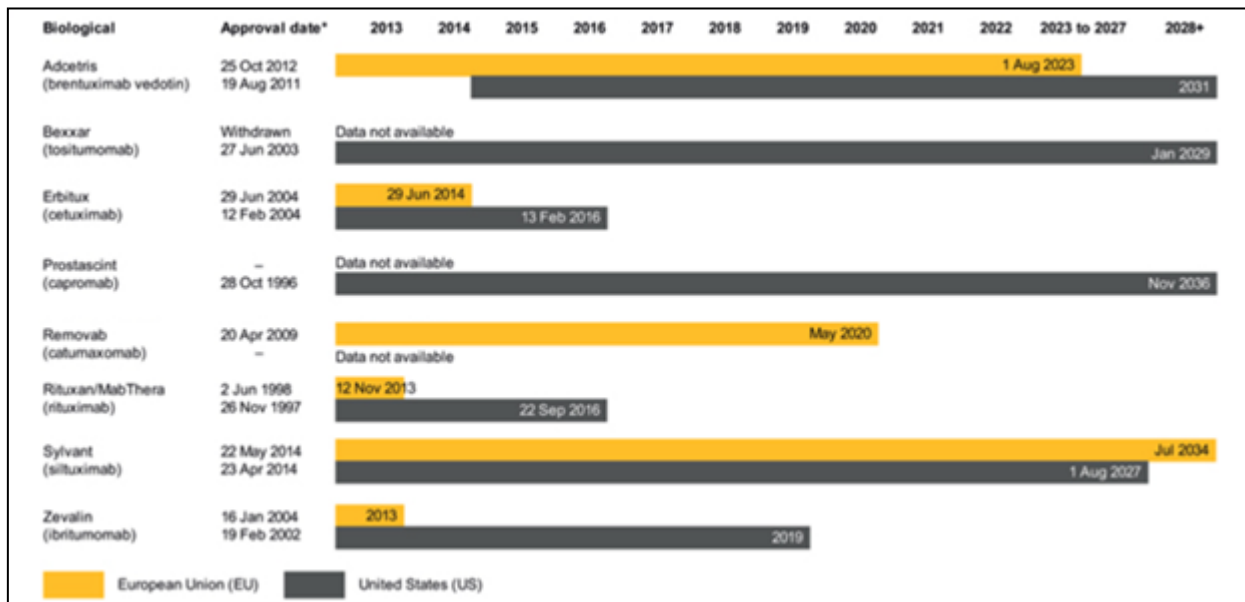


Tableau 8 : Estimations des expirations des brevets des anticorps non humanisés les plus vendus

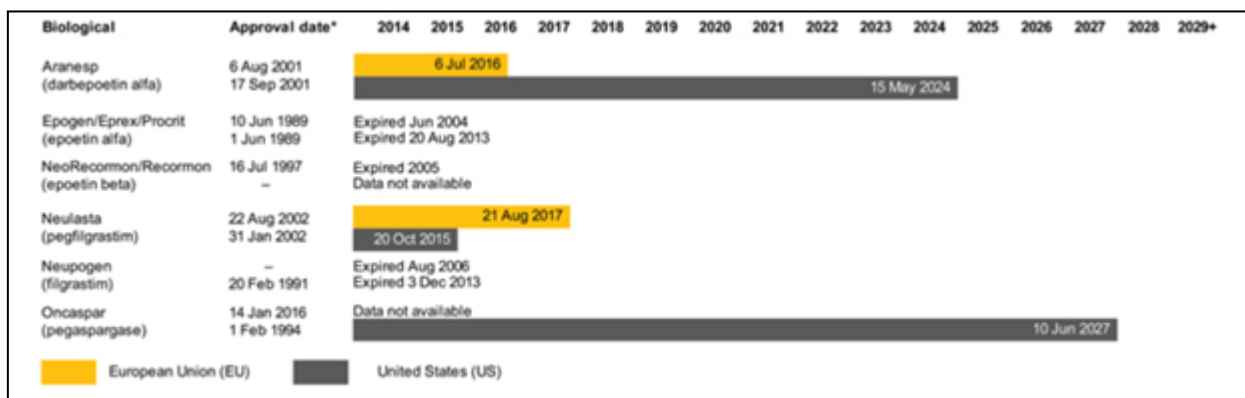


Tableau 9 : Estimations des expirations des brevets des médicaments biologiques sans anticorps les plus vendus

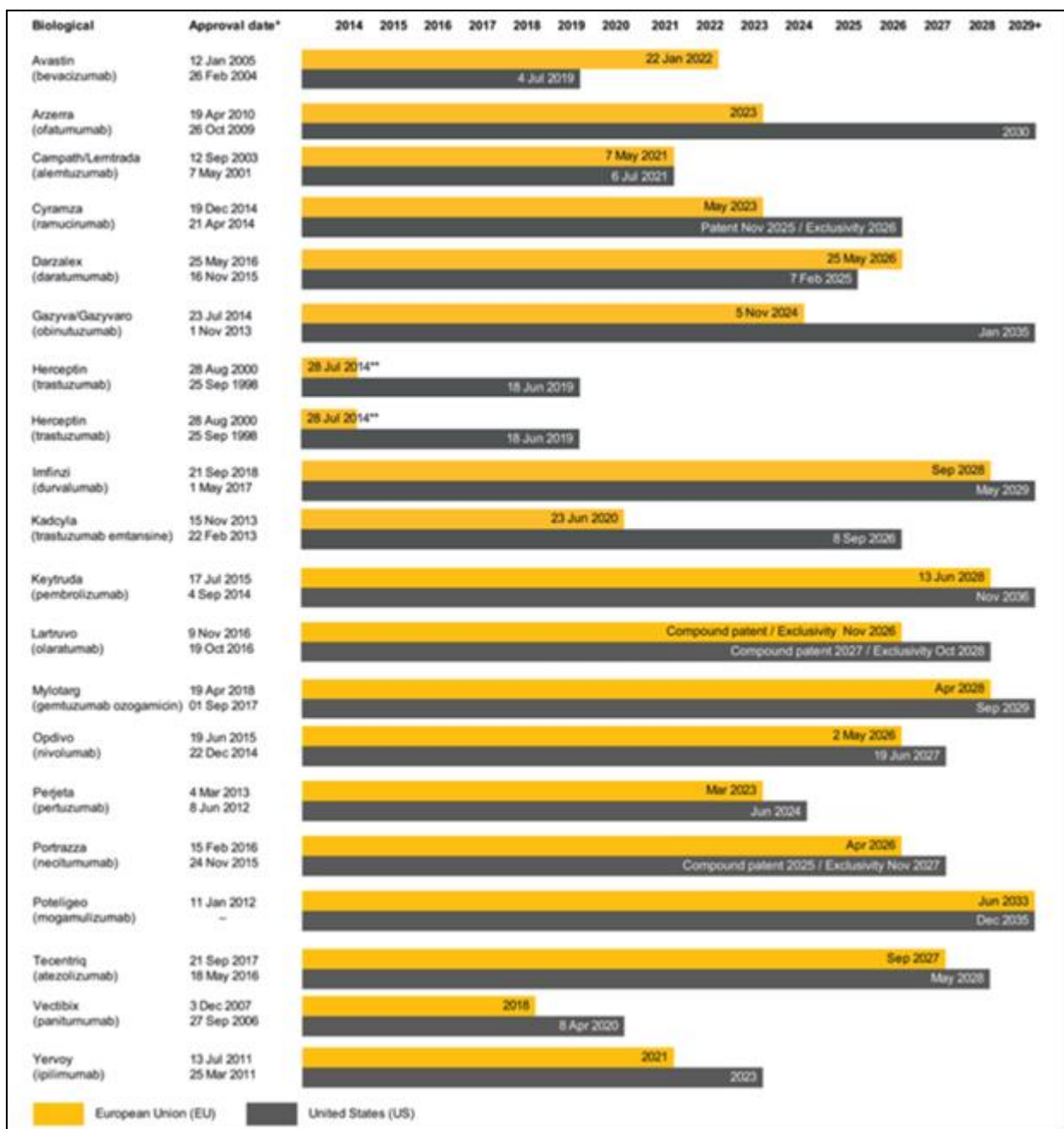


Tableau 10 : Estimations des expirations des brevets des anticorps humanisés les plus vendus

3. Estimons l'impact de la mise sur le marché d'un biosimilaire du médicament biologique Opdivo®

3.1 Informations générales sur Opdivo®

Opdivo® (nivolumab) est un médicament réservé à l'usage hospitalier pour traiter les personnes atteintes de cancer du poumon à un stade avancé (appelé aussi CBNPC). Ce médicament est aussi indiqué pour les patients ayant un mélanome avancé et des patients atteints d'un cancer du rein à cellules claires (entre autres). Pour le



traitement lié à CBNPC, ce médicament est indiqué en deuxième ligne de traitement en cas d'échec d'une première chimiothérapie à base de platine.⁶⁹

3.2 Les prévisions de la part de marché d'Opdivo® en 2025

Global data estime que le « marché » des 8 MM (Etats-Unis, Italie, France, Allemagne, Espagne, Royaume-Uni, Japon, Chine) du CBNPC a atteint 6,21 milliards de dollars en 2015. L'Europe 5 (comprenant l'Italie, la France, l'Allemagne, l'Espagne et le Royaume-Uni) représente selon cette étude 25% de la valeur (3,25 milliards de dollars). Les prévisions de GlobalData projettent une augmentation en 2025 atteignant les 26,8 milliards de dollars dans les 8 MM avec l'EU 5 qui représenterait cette fois-ci 34,3% du marché dont 7,6% pour la France.

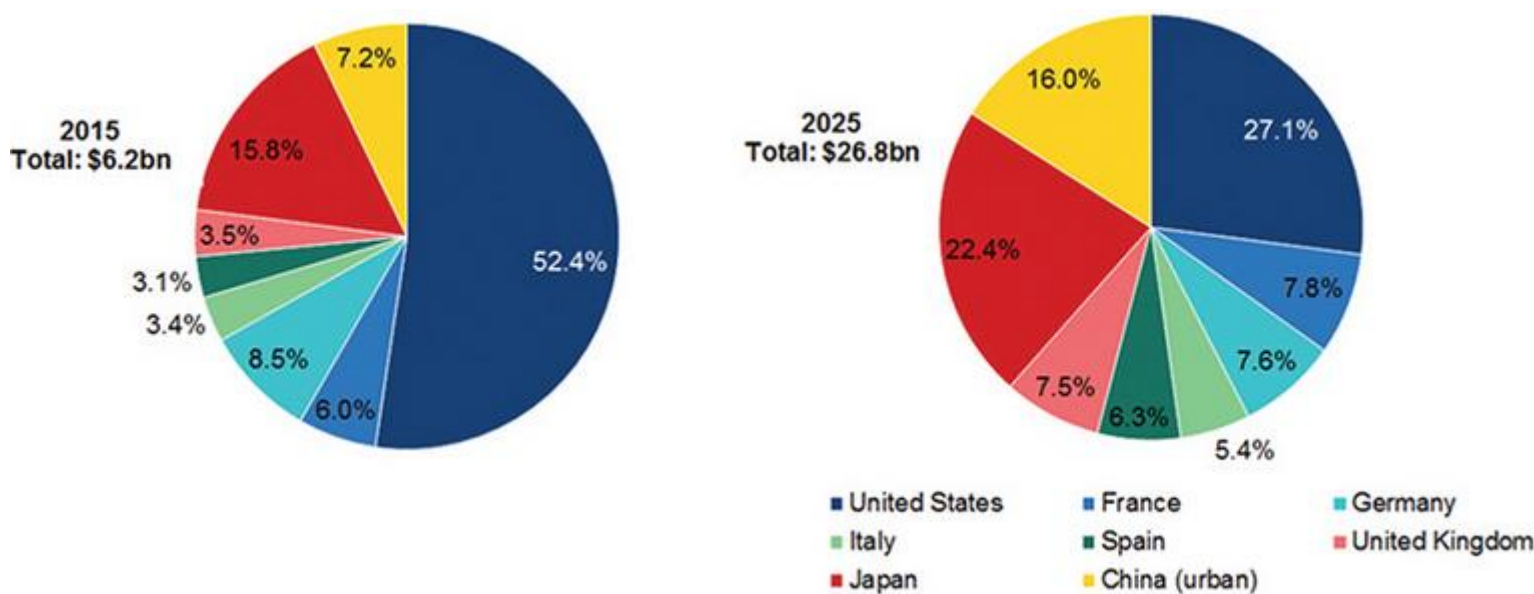


Figure 15 : Prévisions du marché du CBNPC en 2025

Cette étude précise aussi que d'ici 2025 les immunothérapies représenteront 65% des ventes totales sur le marché du cancer du poumon à non petites cellules (soit 17,5 milliards de dollars). De plus, Opdivo® est projeté pour contribuer à lui seul à 31,4% des ventes totales du marché du cancer du poumon à non petites cellules (soit 5,5 milliards de dollars).

3.3 Hypothèse sur les futurs impacts économiques de la sortie d'un biosimilaire d'Opdivo®

Si on prend le pourcentage de la France dans les parts de marché rapporté aux ventes totales estimé d'Opdivo®, on obtiendrait une dépense annuelle de 418 millions de dollars en 2025 pour la France pour ce seul médicament dans l'indication du cancer du poumon à non petites cellules.

$$\text{Vente d'Opdivo en France} = \text{Ventes d'Opdivo mondiale} \times \% \text{ de la France dans la vente mondiale}$$

$$\text{Vente d'Opdivo en France} = 5,56 \text{ Milliards } \$ \times 7,6\% = 418 \text{ Millions } \$$$

Or, sachant que le brevet du médicament Opdivo® tombera en Europe dans le domaine public le 19 Juin 2027, nous pouvons faire une estimation grossière des économies faites par le système de santé français pour ce médicament dans cette indication précise en cas d'une sortie d'un biosimilaire.

Nous avons vu plus haut que le prix du biosimilaire réduit en moyenne de 10% le prix du princeps dans le cas de la France. Sachant que le médicament princeps et biosimilaire essaye de s'aligner sur les mêmes prix de ventes à la sortie du biosimilaire, on peut estimer l'ensemble des médicaments ayant ce principe actif comme ayant le même prix. Si on émet l'hypothèse que la part de marché de la France en 2025 n'évolue que très peu en 2 ans (jusqu'en 2027 date d'expiration du brevet), nous pouvons estimer grossièrement une économie de 41,8 millions de dollars sur ce médicament précis dans cette indication précise en France. Cette économie devrait être bien plus grande car Opdivo® n'est pas seulement indiqué dans le cancer du poumon à non petite cellule mais aussi dans le mélanome, lymphome de Hodgkin classique, cancer épidermoïde de la tête et du cou...

De plus, ces économies pourraient être doublées (soit 83,6 millions de dollars) si la France réussit à adopter un modèle proche du modèle danois notamment en transformant son système d'appel d'offre :

- En faisant des appels d'offres au niveau national
- En instaurant plusieurs « gagnants » au lieu d'un seul.⁷⁰⁻⁷¹

4. Les dangers et axes d'amélioration pour faciliter la pénétration des biosimilaires sur le marché

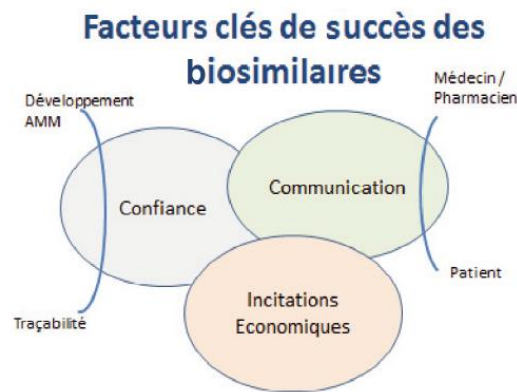
Le principal danger pour les biosimilaires est de connaître le même parcours que les génériques en France. En effet, si nous comparons cette tendance par rapport à l'Allemagne ou l'Angleterre il existe encore de trop nombreux débats sur la remise en question de la qualité et l'efficacité de ces derniers : il y a une absence de reconnaissance par les patients et par les professionnels de santé pour les génériques. Plusieurs paramètres peuvent expliquer cette tendance :

- Une absence de communication positive tant au niveau professionnel qu'au niveau institutionnelle
- Un angle uniquement économique abordé
- Une appétence forte pour les nouveaux médicaments par les médecins français
- Une absence d'incitation de prescription pour les médecins

- Un développement du marché des génériques uniquement centré sur le pharmacien
- Les incitations à la substitution (Tiers payant contre générique)

La combinaison de l'absence de communication positive vis-à-vis des génériques et un dispositif trop centré sur l'aspect financier pourrait expliquer le semi-échec des génériques en France.

Pour éviter le même sort, les biosimilaires doivent centrer leur politique autour de 3 axes : la confiance, la communication et les incitations économiques.⁷²



Tout d'abord au niveau de la **confiance**, il existe un groupe de travail CSIS Biosimilaires regroupant les industriels, le ministère de la santé, les agences de santé, la Caisse Nationale d'Assurance Maladie et les professionnels de santé. Ce groupe de travail a pour but de créer un environnement favorable à la prescription et à la délivrance des biosimilaires en intégrant l'ensemble du corps médical dans le process afin de créer une relation de confiance avec le patient. Pour soutenir cette création de confiance, une **communication** institutionnelle positive en collaboration avec les sociétés savantes et les associations de patients devrait être mise en place. L'ANSM et l'HAS doivent aussi délivrer toutes les informations nécessaires aux professionnels de santé pour délivrer le traitement le plus efficace au patient.

Certaines pistes sont évoquées pour développer les biosimilaires à l'hôpital comme par exemple : l'intégration des biosimilaires dans les contrats de bon usage, les **incitations financières** au prescripteur et le développement d'éducation thérapeutique.

De plus, afin de renforcer la confiance quant à la qualité du biosimilaire, il serait important d'instaurer un registre prospectif comme dans certains pays nordiques afin d'analyser les données de tolérance, les données de traitements reçus en vie réelle et un suivi des patients traités.

Enfin, une procédure simplifiée de remboursement pourrait faciliter la prise de biosimilaire par les patients.

Conclusion

L'ensemble des pays, même les plus sains financièrement, feront face à une crise dans les dépenses de santé en oncologie dans les années à venir notamment à cause du coût de développement de nouvelles molécules. Les biosimilaires constituent une réponse face à cette crise en permettant à la fois de réduire les dépenses de santé mais aussi d'élargir le panel thérapeutique offert par le médecin.

Cependant, cette nouvelle tendance des biosimilaires en Europe démontrent l'hétérogénéité entre les médicaments biologiques/biosimilaires eux-mêmes et la politique adoptée par les pays pour leur prise en charge. Il n'y a pas qu'une seule façon de faire, une bonne formule, pour faire des économies dans le domaine des médicaments biologiques mais une multitude. Il faut s'inspirer des expériences et des résultats obtenus par les autres pays et apprendre afin d'adapter notre système de santé pour utiliser au mieux les avantages des biosimilaires.

Ainsi, afin d'améliorer leur implémentation, il faut s'efforcer de créer un environnement le plus favorable possible à ce type de médicament. De plus, une plus grande harmonisation au niveau international permettrait de faciliter et d'encourager leurs développements (notamment dans l'interchangeabilité de la molécule).

Certains laboratoires pharmaceutiques ayant un médicament biologique original oncologique, réduisent le prix de ce dernier afin d'annihiler l'entrée sur le marché de biosimilaires, ce qui affaiblirait la compétition sur ce marché et réduirait le choix thérapeutique pour le patient. De nouvelles pistes doivent être explorées pour éviter ces problèmes de compétitivité et favoriser l'entrée de biosimilaires sur le marché oncologique biologique français.

Bibliographie

- 1 Profil Médecin, Dépenses de santé : la cartographie de la CNAM dévoilée, URL: <https://www.profilmedecin.fr/contenu/dépenses-de-santé-la-cartographie-de-la-cnam-devoilee/>.
- 2 European Pharmaceutical review, October 2019, Study Reveals Top 10 Drugs by Annual Revenue in 2025, URL: <https://www.europeanpharmaceuticalreview.com/article/102539/top-10-drugs-by-annual-revenue-in-2025/>.
- 3 European Pharmaceutical review, October 2019, Study Reveals Top 10 Drugs by Annual Revenue in 2025, URL: <https://www.europeanpharmaceuticalreview.com/article/102539/top-10-drugs-by-annual-revenue-in-2025/>.
- 4 Ministères des solidarités et de la santé, DICOM_Lisa.C ,Qu'est-ce qu'un médicament?, URL: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/le-bon-usage-des-medicaments/article/qu-est-ce-qu-un-medicament>
- 5 ANSM, Qu'est-ce qu'un médicament générique? URL: [https://www.anism.sante.fr/Dossiers/Medicaments-generiques/Qu-est-ce-qu-un-medicament-generique/\(offset\)/0](https://www.anism.sante.fr/Dossiers/Medicaments-generiques/Qu-est-ce-qu-un-medicament-generique/(offset)/0).
- 6 Code de la santé publique - Article L5121-1.
- 7 Code de la santé publique - Article L5121-1.
- 8 EMA, 2019, Les médicaments biosimilaires dans l'UE, Guide d'information destiné aux professionnels de la santé.
- 9 Zelenetz et Memorial Sloan-Kettering, April 2016, Biosimilars in Oncology.
- 10 Schiestl, April 2011, Acceptable Changes in Quality Attributes of Glycosylated Biopharmaceuticals.
- 11 EMA, June 2005, ICH Topic Q 5 E Comparability of Biotechnological/Biological Products.
- 12 Weise et al., August 2011, Biosimilars—Why Terminology Matters.
- 13 Mellstedt, Niederwieser, et Ludwig, March 2008, The Challenge of Biosimilars.
- 14 CBCN Team, August 2018, Understanding Biosimilar Drug Development.
- 15 Berkowitz et al., July 2017, Analytical Tools for Characterizing Biopharmaceuticals and the Implications for Biosimilars.
- 16 Rahalkar, Cetintas, et Salek, September 2018, Quality, Non-Clinical and Clinical Considerations for Biosimilar Monoclonal Antibody Development.
- 17 Alten et Cronstein, June 2015, Clinical Trial Development for Biosimilars.
- 18 Macdonald, Hartman, et Jacobs, May 2015, Regulatory Considerations in Oncologic Biosimilar Drug Development.
- 19 Macdonald, Hartman, et Jacobs, May 2015, Regulatory Considerations in Oncologic Biosimilar Drug Development.
- 20 EMA, 2019, Les médicaments biosimilaires dans l'UE, Guide d'information destiné aux professionnels de la santé.
- 21 Macdonald, Hartman, et Jacobs, May 2015, Regulatory Considerations in Oncologic Biosimilar Drug Development.
- 22 ANSM, May 2016, Etat des lieux sur les médicaments biosimilaires.
- 23 HMA, August 2016, Guideline on Good Pharmacovigilance Practices (GVP).
- 24 Anonymous, « Biosimilar Medicinal Products Working Party ».
- 25 ANSM, May 2016, Etat des lieux sur les médicaments biosimilaires.
- 26 EMA, 2019, Les médicaments biosimilaires dans l'UE, Guide d'information destiné aux professionnels de la santé.
- 27 ANSM, Les médicaments biosimilaires URL: [https://www.anism.sante.fr/Activites/Medicaments-biosimilaires/Les-medicaments-biosimilaires/\(offset\)/0](https://www.anism.sante.fr/Activites/Medicaments-biosimilaires/Les-medicaments-biosimilaires/(offset)/0).
- 28 Macdonald, Hartman, et Jacobs, May 2015, Regulatory Considerations in Oncologic Biosimilar Drug Development.

-
- 29 Profil Médecin, Dépenses de santé : la cartographie de la CNAM dévoilée, URL: <https://www.profilmedecin.fr/contenu/depenses-de-sante-la-cartographie-de-la-cnam-devoilee/>.
- 30 Le Jeune, January 2008, Évaluation du service médical rendu des médicaments par la Commission de la Transparence.
- 31 Ameli.fr, Le Service Médical Rendu.
- 32 Anticancéreux : Les points essentiels, URL : <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/anticancereux-les-points-essentiels>.
- 33 AP-HM, Oncologie - Traitements - Chimiothérapie, thérapies ciblées, URL: <http://fr.ap-hm.fr/cancer/traitements/chimiotherapie-therapies-ciblees>.
- 34 OMS, Traitement du cancer, URL: <https://www.who.int/cancer/treatment/fr/>.
- 35 Fondation contre le cancer, Traitements du cancer, URL: <https://www.cancer.be/le-cancer/traitements-du-cancer>.
- 36 Fondation contre le cancer, Traitements ciblés, URL: <https://www.cancer.be/les-cancers/traitements/les-nouveaux-traitements-cibl-s>.
- 37 ANSM, Les médicaments biosimilaires URL: [https://www.ansm.sante.fr/Activites/Medicaments-biosimilaires/Les-medicaments-biosimilaires/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Medicaments-biosimilaires/Les-medicaments-biosimilaires/(offset)/0).
- 38 Institut Curie, Giustranti, Observatoire Cancer . URL : <https://curie.fr/actualite/ouverture/observatoire-cancer-cout-des-traitements>
- 39 The British Journal of Cardiology, Toms and Thuren, Cardiovascular research 2018 handbook: Clinical trials in the UK from a commercial perspective.URL: <https://bjcardio.co.uk/2018/09/cardiovascular-research-2018-handbook-5-clinical-trials-in-the-uk-from-a-commercial-perspective/>
- 40 Faculté de Médecin Pierre et Marie Curie, Funck-Brentano Christian, Phase de développement des médicaments .
- 41 EvaluatePharma, June 2019, World Preview 2019.
- 42 European Pharmaceutical Review, GlobalData, Study Reveals Top 10 Drugs by Annual Revenue in 2025, URL : <https://www.europeanpharmaceuticalreview.com/article/102539/top-10-drugs-by-annual-revenue-in-2025/> .
- 43 IQVIA Institute, January 2019, The global use of medicine in 2019 and outlook to 2023.
- 44 Juin 2018, Livre Blanc: Médicaments et progrès thérapeutique : GARANTIR L'ACCÈS, MAÎTRISER LES PRIX , La contribution de la société civile au débat public en France.
- 45 Giustranti, « Observatoire Cancer ».
- 46 American Health & Drug Benefits, March 2008, Henry, The Value of Biologics.
- 47 France Alzheimer, Aout 2018 , Imad Taalabi, Déremboursement des médicaments dits « anti-Alzheimer ».
- 48 IQVIA Institute, The global use of medicine in 2019 and outlook to 2023.
- 49 Cytiva, GE Healthcare Life Sciences, April 2019, Emerging Biopharma: progressing a biologic drug to market.
- 50 BreastCancer.org, January 2020, HER2 Status.
- 51 Atelier de Giens, 2014, Girault et al., Biosimilaires : de la technique au médicoéconomique.
- 52 IQVIA Institute, January 2019, The global use of medicine in 2019 and outlook to 2023
- 53 Paul Cornes, January 2012, The Economic Pressures for Biosimilar Drug Use in Cancer Medicine.
- 54 Henry, The Value of Biologics
- 55 National Institute of Neurological Disorders and Stroke, January 2020, CREATE Bio Example: Target Product Profile (TPP).
- 56 Cytiva, GE Healthcare Life Sciences, April 2019, Emerging Biopharma: progressing a biologic drug to market..
- 57 McKinsey&Company, September 2014, Cha & Yu, Pharma's First-to-Market Advantage.
- 58 Biotechnology Healthcare, December 2004, Chuck Appleby, Making the case to managed care
- 59 QuintilesIMS, Kent, Rickwood, et Biase, « Disruption and Maturity: The next Phase of Biologics ».

-
- 60 Mellstedt, Niederwieser, et Ludwig, June 2007, The Challenge of Biosimilars.
- 61 Paul Cornes, January 2012, The Economic Pressures for Biosimilar Drug Use in Cancer Medicine.
- 62 QuintilesIMS, May 2017, The Impact of Biosimilar Competition in Europe.
- 63 Contract Pharma, Michael Turner and Magnus Franzen, March 2018, Differentiating In The Biosimilar Market : Surviving the Cost of Entry.
- 64 PharmExec, Donna Vetter, February 2015, Biosimilars: Finding the Right Path to Differentiation .
- 65 BCG, Lücke & Wallenstein, February 2012, How to Plan a Successful Biopharma Product Rollout .
- 66 IQVIA Institute, Aitken & Rodriguez, September 2018, Advancing biosimilar sustainability in europe.
- 67 QuintilesIMS, May 2017, The Impact of Biosimilar Competition in Europe.
- 68 QuintilesIMS, May 2017, The Impact of Biosimilar Competition in Europe.
- 69 OPDIVO® (Nivolumab), URL: <https://www.opdivo.com/>.
- 70 MarketsandMarkets, March 2020, Biosimilars Market by Product (Insulin, Interferon, Etanercept, Infliximab, Rituximab, Glucagon, Calcitonin), Manufacturing (In-house, Contract) & Indication (Oncology, Chronic Disease, Blood Disorder, Autoimmune Disease), Region – Global Forecast to 2025.
- 71 OPDIVO® (Nivolumab), URL: <https://www.opdivo.com/>.
- 72 Atelier de Giens, 2014, Girault et al., Biosimilaires : de la technique au médicoéconomique.

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.