UNIVERSITÉ DE NANTES
UFR Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

ANNÉE 2020 **N°**

THÈSE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT

DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par

Constance de Limerville

Présentée et soutenue publiquement le 16 octobre 2020

Les biosimilaires à l'horizon 2025 : quel avenir pour les biothérapies ?

Président :

Directeur de thèse: Mr Frédéric Dehaut, Directeur des Biologies, des Thérapies et du Diagnostic - Siège de l'EFS et Professeur d'assurance et contrôle qualité à l'Université de Nantes
Présidente du jury : Mme Christine Herrenknecht, Professeur de Chimie Analytique - Université de Nantes
Membres du jury : Mme Aude Couturier Guitet, Responsable Marketing Immunologie & Inflammation - Pfizer

REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier tout particulièrement le professeur Frédéric Dehaut, qui m'a fait l'honneur d'être mon directeur de thèse et de juger mon travail. C'est aussi l'occasion pour moi de lui exprimer ma reconnaissance pour la richesse de ses enseignements et son accompagnement tout au long de mes études.

Je remercie également Madame Christine Herrenknecht, Professeur de Chimie Analytique, et présidente du Jury, ainsi que Aude Couturier Guitet, Responsable Marketing - Pfizer Immunologie et Inflammation, d'avoir accepté de faire partie de mon jury et d'avoir pris le temps de lire et d'évaluer ma thèse.

Un immense merci à Laure Mariotte, qui a tout d'abord été ma manager lors de mon stage de 5ème année au sein du laboratoire Abbvie en Gastro-entérologie. Elle a su me donner de nombreux conseils avisés, que ce soit lors de mes entretiens pour intégrer l'ESSEC et tout au long de mes expériences suivantes en tant que Chef de Produit. Je remercie aussi Laura Cazanave et Abdel Slimani, qui depuis mes tous premiers stages au sein d'Abbvie, ont su me guider tout au long de mon parcours. Merci pour votre amitié si précieuse ! Sans oublier mon manager, Jérôme Bancarel, Directeur Immunologie et Inflammation chez Pfizer. Merci pour ton implication et le temps que tu m'as accordé afin de me permettre d'aller plus loin dans mes recherches.

Un grand merci à Monsieur Foucaud et Adeline, pour leur accueil au sein de la Pharmacie Foucaud où j'ai effectué mes stages d'officine et ou j'ai pu exercer le samedi pendant 4 années d'études.

Je remercie sincèrement mes parents pour leur présence, leur soutien et leur patience tout au long de ces études prenantes ainsi que lors de l'élaboration et de la relecture de cet ouvrage. Merci également de m'avoir permis de faire ces études et de devenir ce que je suis aujourd'hui.

J'ai une pensée pour tout le reste de ma famille, ma belle-famille et surtout à tous mes amis avec qui j'ai pu partager de magnifiques moments, que ce soit à la faculté de Pharmacie ou à l'ESSEC : Dounia, Marion, Gabrielle, Morgane, Laure, Eilean, Alexia ...

Et le meilleur pour la fin, je tiens à remercier tout particulièrement mon mari, mon poussin, mon titounet, pour son précieux soutien tout au long de mes années d'études de Pharmacie et lors de la rédaction de cette thèse. Sans ta bonne humeur, tes blagues, ton soutien et ta motivation, la rédaction de cette thèse n'aurait pas été pareil.

Clause de non-plagiat

Je soussignée, Constance DE LIMERVILLE, atteste que le contenu de ce rapport est le résultat d'un travail et d'une réflexion personnelle, en lien avec les missions en entreprise que j'ai pu réaliser dans le cadre de mes différents stages et de mes études.

Les citations et paraphrases sont clairement indiquées. Les sources correspondantes sont fournies dans la bibliographie et sera mis à la disposition du jury.

Constance DE LIMERVILLE

TABLE DES MATIÈRES

Table des Figures 6

Table des Tableaux 8

Liste des abréviations 9

Introduction 11

1) Du médicament Biologique au Biosimilaire : définitions et généralités 13

a) Définitions 13

i) Médicaments biologiques ou biomédicaments 13

ii) Médicaments biosimilaires 14

iii) Molécules chimiques et molécules biologiques : quelles différences ? 14

b) Les médicaments issus de la biotechnologie : de la production à la mise sur le marché 18

i) Procédé de production des biomédicaments 18

ii) La procédure de mise sur le marché des médicaments biologiques et des biosimilaires 23

2) Les Biosimilaires : états des lieux en 2020 33

a) Le marché des Biosimilaires 33

i) En France 33

ii) Les acteurs principaux 36

iii) Cartographie des principaux biosimilaires 40

b) Tendances d'évolutions du marché des biosimilaires 42

i) Pénétration des biosimilaires à l'hôpital - Cas d'application de l'Infliximab 44

ii) Pénétration des biosimilaires en ville - cas d'application de l'étanercept 48

iii) La place des biosimilaires dans le parcours de soin : des stratégies différentes entre l'hôpital et la ville 49

iv) Pourquoi une telle différence de pénétration des biosimilaires entre le marché de l'hôpital et de la ville ? 51

c) Etat des lieux des mesures législatives en France 53

i) Interchangeabilité, switch et substitution 53

ii) Dispositifs d'incitations à la prescription 57

d) Intérêts et enjeux de l'utilisation des biosimilaires 63

i) Enjeux économiques 63

ii) Enjeux cliniques 66

iii) Enjeux juridiques 67

iv) Enjeux pour le système de santé français : accès aux soins et Santé Publique 68

v) Enjeux d'innovations 69

vi) Enjeux de formes disponibles et sécurité d'approvisionnement du marché global 69
vii) Enjeux d'acceptation et de reconnaissance 69
e) Représentation auprès des professionnels de santé et des patients : freins et intérêts 69
i) Les freins 70
ii) Les intérêts 74
f) Recommandations concernant la valorisation du recours aux biosimilaires 77
i) Recherche & Développement et mise sur le marché du biosimilaire 77
ii) Référencement des biosimilaires 78
iii) Faire évoluer les réglementations 79
iv) La promotion : mise en place de plans d'actions régionaux de promotion des biosimilaires et de maîtrise des dépenses de santé, communiquer et former sur les médicaments biosimilaires 80
v) Le rôle indispensable du Pharmacien 84
vi) Mise en place de quotas et incitations financières 87
3) Quel avenir pour les biothérapies ? 88
a) Etats des lieux 88
b) Manœuvres de défense des fabricants de biothérapies 88
i) Allonger la durée de vie du brevet : obtention d'un certificat volontaire de protection ou développement de nouvelles indications 89
ii) Capitaliser sur l'exclusivité et la protection des données 90
iii) La reformulation galénique (Product Hopping) et commercialisation de nouvelles formes 91
iv) Capitaliser sur le nom de marque du biologique princeps 91
v) La baisse de prix 92
vi) L'auto-biosimilarisation et la commercialisation concomitante de biologiques et de biosimilaires 92
vii) L'effet source hospitalier et la pratique des prix prédateurs 92
viii) Marketing et communication 92
ix) Le développement de nouveaux traitements 93
x) Le recours judiciaire 93
xi) La discréditation 94
c) L'utilisation des biologiques princeps en temps de crise 94
CONCLUSION 97
ANNEXES 99

Table des Figures

Figure 1 - Classification des produits biologiques 13
Figure 2 - Différences de taille et de structure entre molécules chimiques et biologiques 15
Figure 3 - Exemple de procédé de fabrication des biomédicaments Tableau 2 - Exigences de l'EMA et de la FDA pour le développement d'un biosimilaire 20
Figure 4 - Processus de développement d'un produit de référence et d'un biosimilaire 22
Figure 5 - Les biosimilaires : un développement long, multi-étapes et essentiellement comparatif . 22
Figure 6 - Comparaison des données nécessaires à la composition d'un dossier de demande d'AMM pour un biomédicament versus un biosimilaire 24
Figure 7 - Evaluation des médicaments en vue de leur remboursement 25
Figure 8 - Exemples de baisses de prix imposés au cours du temps 28
Figure 9 - Fixation du prix dans le circuit d'admission au remboursement d'un médicament 29
Figure 10 - Prix, tarifs et remises correspondant à l'appel d'offres d'infliximab réalisée par l'AGEPS en 2015 Figure 11 - Evolution du prix de l'Infliximab à l'hôpital 31
Figure 12 - Evolution du prix d'Enbrel 50 mg (Boîte de 4, solution injectable en seringue préremplie + 8 tampons alcoolisés) et de ses biosimilaires en ville et à l'hôpital de 2010 à 2018 32
Figure 13 - Pénétration des biosimilaires en France (Pourcentage des ventes en volume) 34
Figure 14 - Taux de pénétration (en volume) de l'infliximab en France 35
Figure 15 - En 2019, un marché bien loin des objectifs de la SNS (= 80% de biosimilaires à l'horizon 2022) 35
Figure 16 - Le parcours patient : le marché de ville et le marché hospitalier : deux marchés très différents 36
Figure 17 - Principaux acteurs présents sur le marché des biosimilaires en 2020 37
Figure 18 - Classement des 10 premiers laboratoires sur le marché des biosimilaires en France 40
Figure 19 - Distribution du marché des biosimilaires par classe thérapeutique 42
Figure 20 - Médicaments biologiques ville / l'hôpital (prix fabricant HT) 43
Figure 21 - Médicaments biologique en ville (prix fabricant HT) 43
Figure 22 - Evolution du chiffre d'affaire des médicaments biologiques dont biosimilaires (en ville et à l'hôpital), de 2015 à juillet 2019 43
Figure 23 - Répartitions des appels d'offres entre le privé et le public 45
Figure 24 - L'histoire du lancement d'Inflectra (infliximab) 46
Figure 25 - Evolution dans le temps de la pénétration des biosimilaires de l'infliximab à l'hôpital (en UCD vendues) 46
Figure 26 - Taux de recours aux biosimilaires de l'infliximab selon différents établissements de santé en France (classement régional) 47
Figure 27 - Evolution des parts de marché de la molécule infliximab en France 47
Figure 28 - Evolution dans le temps de la pénétration des biosimilaires de l'étanercept en ville (en UCD vendues) 48
Figure 29 - Evolution des parts de marché de l'étanercept (biosimilaire) en 2018 49
Figure 30 - Acteurs dans le parcours de soin de prescription d'un biosimilaire 50
Figure 31 - Part de marché de l'étanercept (marché de ville) 53
Figure 32 - Part de marché de l'infliximab (marché hospitalier) 53
Figure 33 - Mécanisme du switch d'un biologique princeps vers un biosimilaire 54

Figure 34 - Potentielles économies générées par les biosimilaires combinées dans l'UE 5 et les Etats-Unis pour 8 principaux médicaments biologiques entre 2015 et 2020 66
Figure 35 - Modifications apportées aux biomédicaments au cours de leur développement 67
Figure 36 - Pertes de brevets en Immunologie entre 2020 et 2030 - liste non exhaustive 68
Figure 37 - Intérêt des biosimilaires 77
Figure 38 - Période d'exclusivité garantie aux nouveaux médicaments en Europe au titre de la propriété intellectuelle 89
Figure 39 - Influence de la protection des données en fonction de la durée du développement 90
Figure 40 - Evolution des ventes (en volume) d'Humira et de ses biosimilaires 95
Figure 41 - Analyse des ventes de biologiques lors de la crise sanitaire liée au Covid-19 95

Table des Tableaux

Tableau 1 - Différences entre molécules chimiques et molécules biologiques 16
Tableau 2 - Exigences de l'EMA et de la FDA pour le développement d'un biosimilaire 20
Tableau 3 - Évaluation du SMR 26
Tableau 4 - Évaluation de l'ASMR 26
Tableau 5 - Données et sources utilisées par le CEPS dans son activité de fixation et révision du prix des médicaments 27
Tableau 6 - Biosimilaires présents sur le marché en Novembre 2019 41
Tableau 7 - Le Prix des biosimilaires : des règles différentes entre l'hôpital et la ville 52
Tableau 8 - Modalités de substitution de la prescription à la délivrance 55
Tableau 9 - Modalités d'interchangeabilité de la prescription à la délivrance 56
Tableau 10 - Indicateurs consacrés à l'optimisation et l'efficience des prescriptions - Prescriptions de biosimilaires (en nombre de boîtes) parmi les prescriptions d'insuline glargine 62
Tableau 11 - Les 10 médicaments les plus générateurs de chiffre d'affaires en janvier 2020 64
Tableau 12 - Dépenses de l'assurance maladie en ville 2016-2017 65
Tableau 13 - Dépenses de l'assurance maladie à l'hôpital en 2016-2017 65

Liste des abréviations

A
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM : Agence Nationale de sécurité du Médicament
ASMR : Amélioration du service médical rendu

B
BPCI : Biologics Price Competition and Innovation Act - Loi américaine sur l'innovation et la concurrence dans le prix des produits biologiques
BSM : Biosimilaire

C
CAHT : Chiffre d'affaire hors taxes
CAQES : Contrat d'amélioration de la qualité et de l'efficience des soins
CEPS : Comité économique des produits de santé
CHMP : Committee for Medicinal Products for Human Use / Comité des médicaments à usage humain
CSP : Code de la Santé Publique
CTD : Common Technical Document – Document technique commun

D
DCI : Dénomination Commune Internationale ou INN (International Nonproprietary Name)
DGOS : Direction Générale de l'Offre de Soins
DSS : Direction de la Sécurité Sociale

E
EMA : European Medicines Agency – Agence Européenne des Médicaments
ETP : Education thérapeutique du patient

F
FDA : Food and Drug Administration – Agence américaine des médicaments et des produits alimentaires
FD&C : Food, Drug, and Cosmetic Act – Loi américaine sur les produits alimentaires, les médicaments et les cosmétiques

H
HAS : Haute autorité de santé

I
ICH : International Conference on Harmonisation - Conférence internationale sur l'harmonisation
IV : Intra-Veineuse

J
JO : Journal officiel

K
KOL : Key Opinion Leader : Leader d'opinion

L
LEEM : Les Entreprises du Médicament

M
mAb : Monoclonal Antibody : Anticorps Monoclonal

P
PDS : Professionnel de Santé
PGR : Plan de gestion des risques
PLFSS : Projet de loi de financement de la sécurité sociale
PPTTC : Prix public toutes taxes comprises

R
RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit
ROSP : Rémunération sur objectifs de santé publique

S
SC : Sous-Cutanée
SMR : Service médical rendu

Introduction

Faisant suite à l'arrivée sur le marché, des médicaments génériques, copie des médicaments d'origine chimique, et au succès de leur acceptation malgré un début difficile, c'est désormais au tour du marché des médicaments biologiques de s'ouvrir à la concurrence avec des "médicaments semblables" dénommées : les Biosimilaires.

Les médicaments biologiques, conçus à l'aide de moyens technologiques de pointe, ont permis de révolutionner les perspectives des patients atteints d'affections très graves (chroniques et invalidantes) et dont le pronostic vital est souvent engagé. La biotechnologie a ainsi permis de développer de nombreuses thérapies dites innovantes utilisées dans de nombreuses aires thérapeutiques telles que l'immunologie, l'oncologie, la virologie et les neurosciences.

Les médicaments biologiques sont une partie très importante du marché pharmaceutique et ils représentent une part croissante des dépenses de médicaments pour le système de santé français. La majorité des médicaments biologiques sont prescrits initialement à l'hôpital, et en 2018, ils représentent 21,3 % du chiffre d'affaires (HT) en ville et sont la preuve du dynamisme du marché pharmaceutique.

Cependant, les brevets de ces biomédicaments innovants commencent déjà à tomber dans le domaine public, et leur chiffre d'affaire très conséquents et attractif a permis d'ouvrir une nouvelle possibilité : celle de produire et de commercialiser des médicaments qui présenteront une forte similarité à ces derniers : les biosimilaires. Le différentiel de prix sera de 20 à 30% par rapport au prix du médicament biologique princeps.
Les réglementations qui les entourent sont donc relativement récentes et tout comme pour les génériques, l'objectif avec les biosimilaires est d'être une source d'économies pour le système de santé français et l'Assurance Maladie tout en assurant un accès optimal, équitable et un coût moindre de ces thérapies pour les patients.

Comme l'a annoncé la ministre des Solidarités et de la Santé, Agnès Buzyn, lors du projet de loi de financement de la sécurité sociale (PLFSS 2020), en octobre 2019, "Les médicaments biosimilaires représentent un enjeu majeur pour la santé publique et l'équilibre des comptes sociaux".
Le gouvernement prévoit de réduire de plus de 4 milliards d'euros le déficit de la Sécurité sociale d'ici fin 2023. Les médicaments sont en première ligne avec un objectif ambitieux de presque un milliard d'euros d'économies !

Ainsi, l'arrivée des biosimilaires représente un véritable enjeu de maîtrise des dépenses de santé qui permettra de maintenir un niveau d'accès élevé des patients, à des traitements innovants. Mais il est important de retenir que les biosimilaires, ne sont pas des « copies exactes » des biologiques princeps et ceci est dû à la complexité de leur production, leur immunogénicité, les nombreux contrôles qualité et leur évaluation réglementaire minutieuse.

Même si l'Union Européenne a joué un rôle pionnier dans la réglementation des biosimilaires en influençant leur acceptation, ce marché reste néanmoins encore émergent et de nombreux défis restent à relever. Les interrogations sont multiples : quid des incitations pour mettre en place la prescription par les médecins hospitaliers, quid de l'interchangeabilité par le médecin et de la substitution par les pharmaciens et jusqu'où ira la "guerre" entre les fabricants de produits biologiques et les laboratoires de biosimilaires.

Cette thèse aura pour objectif, dans un premier temps, de rappeler les définitions d'un médicament biologique, d'un biosimilaire et d'en établir les différences pour mieux comprendre leur intérêt.
Dans un second temps, nous ferons un état des lieux à l'horizon 2025 du marché des médicaments biologiques et des biosimilaires dans le but d'analyser quels sont les enjeux auxquels devront faire face les différentes parties prenantes, dont les intérêts sont très contradictoires (les institutionnels prenant les décisions, les acteurs économiques voulant réduire les coûts et les industries qui veulent accroître leur part de marché).
Cette analyse du marché, nous permettra enfin de mieux comprendre dans un dernier temps, quels ont été les moyens déployés depuis une quinzaine d'années pour valoriser l'adoption de ces biosimilaires et quels sont les moyens qui vont être déployés.

De nombreuses incertitudes demeurent concernant la prospérité de ce marché, encore émergent, et la question de l'aptitude des biosimilaires à entrer en concurrence avec les biologiques princeps persiste, laissant ainsi la voie libre au lancement de nouveaux biomédicaments. Nous tenterons tout au long de cette thèse, d'analyser les dimensions multiples et complexes auxquelles se heurte la question de l'acceptation des biosimilaires.

1) Du médicament Biologique au Biosimilaire : définitions et généralités

a) Définitions

i) Médicaments biologiques ou biomédicaments

Le Code de la Santé Publique définit les médicaments biologiques par l'article L.5121-1[1] : "On entend par médicament biologique, tout médicament dont la substance active est produite à partir d'une source biologique ou en est extraite et dont la caractérisation et la détermination de la qualité nécessitent une combinaison d'essais physiques, chimiques et biologiques ainsi que la connaissance de son procédé de fabrication et de son contrôle".

Les vaccins, les facteurs de croissance ou les médicaments dérivés du sang sont des médicaments biologiques.

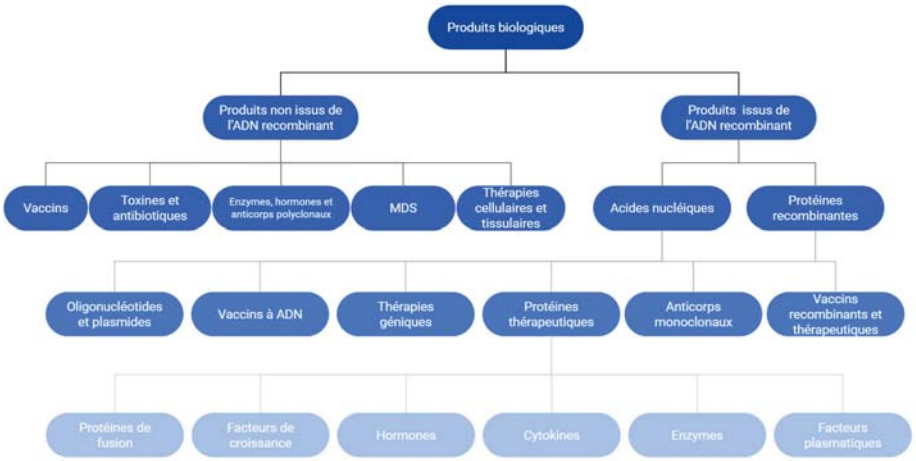


Figure 1 - Classification des produits biologiques

Pour rappel, le médicament est défini 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[2] ».

[1] Texte extrait du site Légifrance en date du 19 novembre 2018. https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000006689870&dateTexte=&categorieLien=cid Consulté le 25 février 2020.

[2] http://www.ordre.pharmacien.fr/Le-pharmacien/Champs-d-activites/Le-medicament - Article L.5121-1, 14° du code de la Santé publique (CSP). Consulté le 25 février 2020.

L'essor du marché des médicaments biologiques issus des biotechnologies est relativement récent et date des années 1990.
L'OCDE a ainsi définit les biotechnologies comme " l'application des principes scientifiques et de l'ingénierie à la transformation de matériaux par des agents biologiques pour produire des biens et des services"[3]. De cette notion de biotechnologies a découlé une nouvelle famille de produits appelée : les biothérapies.
Les biothérapies correspondent à l'ensemble des techniques impliquant le vivant et utilisant ses ressources (tissus, cellules et protéines) pour concevoir ou produire des substances actives dans un but thérapeutique. Elles comprennent les biomédicaments, les thérapies cellulaires et les thérapies géniques.

La production d'un biomédicament est complexe et nécessite un savoir-faire industriel de haut niveau respectant de nombreuses normes de qualité et sécurité.

ii) Médicaments biosimilaires

Un médicament biosimilaire est semblable à un médicament biologique princeps lorsque ce biologique a été autorisé en Europe depuis une durée supérieure à 8 ans et lorsque son brevet est tombé dans le domaine public.

Selon le CSP - article L.611-1[4], un médicament biosimilaire est un "médicament biologique de même composition qualitative et quantitative en substance active et de même forme pharmaceutique qu'un médicament biologique princeps, mais qui ne remplit pas les conditions pour être regardé comme une spécialité générique en raison de différences liées notamment à la variabilité de la matière première ou aux procédés de fabrication et nécessitant que soient produites des données précliniques et cliniques supplémentaires dans des conditions déterminées par voie réglementaire"[5].

L'objectif avec l'arrivée des biosimilaires sur le marché des biologiques est d'assurer un accès optimum et équitable des patients, à des traitements tout aussi performants et sûrs d'utilisation que le princeps, et pour un coût moindre.

iii) Molécules chimiques et molécules biologiques : quelles différences ?

Nombreuses sont les différences entres molécules chimiques et molécules biologiques. Tout d'abord nous pouvons parler de leur origine. Les molécules chimiques sont issues de voies de synthèses chimiques donnant lieu à un ensemble de réactions chimiques dont le but est d'obtenir un ou des produits finaux. Ces produits finaux sont des molécules identiques,

[3] Van Beuzekom B., Arundel A., OECD Biotechnology Statistics, OECD, 2009 - http://www.oecd.org/sti/inno/42833898.pdf Consulté le 25 février 2020.

[4] https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do%3Bjsessionid%3D9D5EDDC702E7AE19ADF607D69CB0193F.tpdila07v_3?idArticle=LEGIARTI000006279394&cidTexte=LEGITEXT000006069414&dateTexte=20160225 Consulté le 25 février 2020.

[5] Article L.5121-1, 15° du code de la Santé publique (CSP) Consulté le 25 février 2020.

homogènes sur le plan structural.
Les molécules biologiques sont produites à partir d'organismes vivants, des micro-organismes (bactéries, virus, levures, champignons), de cellules mammifères, de plantes ou d'animaux transgéniques. Mais il faut noter qu'ils ne synthétisent pas des molécules ayant une structure identique.

La deuxième différence se trouve dans la taille et la complexité de la structure de ces molécules. En effet, les molécules chimiques sont beaucoup plus simples et légères que les molécules biologiques dont la taille est 100 à 10 000 fois supérieure. C'est cette complexité structurale qui permet de conditionner l'activité d'une molécule biologique (par exemple : le temps de présence dans l'organisme, la capacité à être reconnue par l'organisme, l'immunogénicité, l'efficacité, la tolérance ...) et c'est ce qui va expliquer les différences d'efficacité et de tolérance de ces molécules.

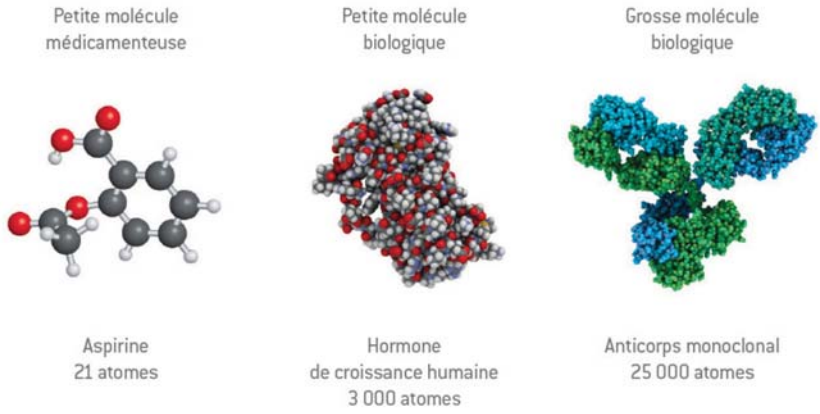


Figure 2 - Différences de taille et de structure entre molécules chimiques et biologiques

La troisième différence concerne les procédés de fabrication de ces molécules qui sont très distincts.
La fabrication d'une molécule chimique est simple à mettre en œuvre et reproductible à très grande échelle.
De par la complexité des molécules biologiques, la fabrication de ces molécules nécessite la mise en place de procédés de production délicats, avec de nombreuses étapes et nécessitant l'implication d'organismes vivants. Il est donc indispensable de maîtriser avec une certaine technicité et de contrôler chacune des étapes de la production avec minutie (toutes modifications minimes auront un grand impact sur la molécule finale (différences d'efficacité, de tolérance).

On considère qu'un générique (molécule chimique) possède les mêmes caractéristiques que celles de son princeps (discussion sur isomères, sels, énantiomères, etc.) alors qu'un biosimilaire possède des caractéristiques quasiment similaires à celles du biologique princeps et c'est ce qui permet d'établir une même efficacité et une même tolérance que le princeps.

Voici un tableau récapitulatif présentant les principales différences entre molécules d'origines chimiques (génériques) et molécules d'origines biologiques (biosimilaires) :

	Chimique	Biologique
Composition	Origine chimique Structure chimique simple Stable et non immunogène Même composition qualitative et quantitative en principe actif	Origine biologique Structure complexe (protéine) Instable et immunogène
Taille	Petites (quelques dizaines ou centaines de Daltons)	Grandes (plusieurs milliers de Daltons)
Structure	Simples et légères	Macromolécules complexes avec différents niveaux d'organisation structurale
Processus de maturation des molécules	Très rare	Systématique (glycosylations, phosphatations)
Formation d'agrégats entre molécules	Très rares	Fréquent
Stabilité	Généralement stables	Très sensible aux changements d'environnement
Fabrication/production	Synthèse chimique simple	Issues du vivant (synthétisées par des micro-organismes), processus complexes menant à une diversité de variants moléculaires proches
Développement	~ 2 à 3 ans Coûts faibles (~2 M€) Procédé de production chimique simple	~ 7 à 9 ans Coûts importants (~100 à 200 M€) Procédé de production différent et complexe Pas d'études précliniques demandées Pas d'études de toxicité réalisées Pas d'études d'efficacité et de tolérance réalisées chez l'homme
Caractérisation du produit	Simple	Complexe
Assurance qualité	En moyenne 50 tests et contrôles	En moyenne 250 tests et contrôles
Enregistrement	Dossier allégé (études de biodisponibilité)	Même dossier que la référence (sauf phase 2)
Potentiel immunogène	Faible	Elevé
Copies	Génériques	Biosimilaires
Substitution	Systématique	Variable selon les pays
Prix en France	- 60% vs. princeps (ville); jusqu'à - 80% à l'hôpital	15 à - 30% vs. référence (ville); - 45% à l'hôpital
Pathologies cibles	Toutes les aires thérapeutiques	Oncologie, maladies inflammatoires, neurologiques

Tableau 1 - Différences entre molécules chimiques et molécules biologiques

Ainsi, sur le plan conceptuel, de nombreux éléments opposent génériques et biosimilaires. Non seulement les substances actives composant les biosimilaires sont différentes, plus complexes et bien plus variables, mais les procédés de fabrication, les mécanismes d'action, les procédures d'autorisation de mise sur le marché sont différentes.
Il faut également prendre en compte le fait que les réactions biologiques menant à la production de ces produits subissent des contrôles étroits garantissant une similarité entre le biosimilaire et le princeps. En effet, un même médicament biologique suivant deux process de production différents conduira à deux médicaments semblables mais jamais à des médicaments strictement identiques. Ceci s'explique par le fait que les micro-organismes utilisés pour la production ne sont pas intrinsèquement capables de synthétiser à plusieurs reprises une molécule identique. A cette variabilité naturelle de la molécule princeps s'ajoute aussi lors de la production, la variabilité de sa "copie".

Un générique et un biosimilaire sont également différents du point de vue de leur développement et enregistrement (élaboration du cadre juridique). En effet, pour un générique, le laboratoire doit apporter la preuve de la bioéquivalence (même composition chimique et

pharmaceutique) du produit et de son princeps via la réalisation d'une ou de plusieurs études de biodisponibilité (le dossier d'AMM pourra être allégé).
Il existe désormais des groupes de génériques pour lesquels il n'existe pas de spécialité de référence " en l'absence de spécialité de référence, un groupe de générique peut être constitué de spécialité ayant la même composition qualitative et quantitative en principes actifs, la même forme pharmaceutique et dont les caractéristiques en termes de sécurité et d'efficacité sont équivalentes[6]". Le dossier de demande de remboursement, déposé auprès de la commission de transparence de la HAS, peut être allégé.
Alors que pour les biosimilaires, l'obtention de l'AMM est plus complexe et ils ne peuvent pas déposer de dossier allégé. Les "biosimilariseurs", doivent au contraire fournir toutes les données pharmaceutiques, chimiques, biologiques, mais également fournir les données de bioéquivalence et de biodisponibilités (ex : profil toxicologique) du produit.
Concernant la production d'un biosimilaire, il faudra faire une démonstration de la qualité de la production (robustesse, reproductibilité et suivi de la qualité).

Le biosimilaire devra se présenter sous la même forme pharmaceutique que son médicament de référence, même dosage même voie d'administration et toutes différences devront être justifiées par des études complémentaires.
Le nombre et l'ampleur des études non-cliniques et cliniques pour les biosimilaires à fournir à l'EMA pour son enregistrement peuvent être réduit selon les résultats des exercices de comparabilité de la qualité entre le biosimilaire et le princeps. Ainsi, si jamais la qualité (efficacité et sécurité) entre le princeps et le biosimilaire sont comparables, alors le biosimilariseur peut être autorisé à fournir moins de données non cliniques et cliniques pour sa demande d'AMM. De plus dans certains cas, le biosimilariseur peut être autorisé à ne pas effectuer de développement clinique dans une ou plusieurs indications thérapeutiques du princeps et pourtant en obtenir l'ensemble des indications.
Il faut également noter que le caractère équivalent du biosimilaire au médicament biologique princeps devra absolument être prouvé pour une indication, afin que l'extrapolation à d'autres indications soit possible.

Et enfin, d'un point de vue réglementaire, les exigences lors de l'enregistrement sont beaucoup plus importantes pour un biosimilaire que pour un générique.
Le CTD du dossier d'AMM pour les médicaments génériques n'est pas différents de celui du médicament princeps à l'exception de la partie concernant les études précliniques et cliniques qui ne sont pas requises pour le dossier du générique à la condition de fournir des études de bioéquivalence prouvant que les quantités de principes actifs présents dans le sang sont similaires entre génériques et princeps.
Il existe certaines différences qui sont acceptées entre un princeps et son générique : la forme du principe actif (sels, isomères…), nature et quantité des excipients, présentation et la forme du générique (gélule → comprimé). Ces différences ne sont acceptées que si elles ne remettent

[6] Loi n°2007-248 du 26 février 2007 portant diverses dispositions d'adaptations au droit communautaire dans le domaine du médicament. JORF n°49, 27 février 2007, p. 3503. Consulté le 25 février 2020.

pas en cause la bioéquivalence du générique par rapport au princeps. De plus, le médicament chimique de référence doit généralement démontrer sa supériorité à un autre traitement ou à un placebo pour être mis sur le marché alors que le biosimilaire doit démontrer sa bioéquivalence par rapport au biologique princeps.

Et enfin, il existe notamment des différences dans le développement et l'accès au marché. Le développement d'un générique s'étale sur environ 3 à 5 ans, et coûte jusqu'à 15 millions d'euros. Pour le développement d'un biosimilaires, nous ne sommes pas sur les mêmes échelles. Il faudra compte un coût de développement d'environ 100 millions d'euros et une durée d'environ 6 à 9 ans[7].
La production des biosimilaires demandera une main d'œuvre possédant des compétences encore plus techniques que pour les génériques, et des chaînes de production adaptées. La promotion des biosimilaires auprès des PDS nécessitera donc des moyens adaptées et spécifiques par rapport à la promotion des génériques.
Les règles de dispensation sont différentes entre génériques et biosimilaires : le générique s'apparente à une concurrence pure et parfaite dans le sens où le médecin prescrit un générique et le pharmacien délivrera un générique sauf avis contraire du patient. Alors que pour les biosimilaires, le médecin n'est pas "obligé" de délivrer un biosimilaire mais il existe des notions d'interchangeabilité pendant le traitement et le pharmacien n'est pas autorisé à substituer le biologique. Le biosimilaire ne s'apparente donc pas à une concurrence pure et parfaite.
De plus, les pharmaciens se sont vu octroyer une marge incitative à la délivrance des génériques dans le but de favoriser l'utilisation de médicaments génériques. Cette marge est similaire en valeur absolue à celle des médicaments princeps équivalents.

Les génériques ont réussi à s'imposer comme un moyen majeur de la politique de maîtrise des dépenses de santé en France. Mais les biosimilaires réussiront-ils à croître de manière équivalente sur le marché, pourront-ils permettre des économies à la hauteur des attentes de notre système de santé ?

b) Les médicaments issus de la biotechnologie : de la production à la mise sur le marché

i) Procédé de production des biomédicaments

La production d'un médicament biologique est très complexe et nécessite une grande expertise car elle s'appuie le vivant (organisme ou cellules). Comme évoqué précédemment, la variabilité biologique des sources de production, et les différences dans le processus de production peuvent impacter les caractéristiques cliniques des produits.
Cette complexité est également due à un processus de production qui est en constante évolution, avec une augmentation des demandes mais également une modernisation des processus et de nouvelles exigences.

[7] Décisions santé, Le pharmacien hôpital, n°271, janvier 2011, p.6. Consulté le 25 février 2020.

En quelques chiffres c'est plus de 2000 tests de qualité, 5000 étapes critiques, gestion de plus de 60 000 données d'entrée.[8]

Les biomédicaments sont pour la plupart des protéines issues des biotechnologies et produits par génie génétique. Ils sont conçus à partir de macromolécules complexes élaborées par manipulation génétique d'organismes vivants (des techniques comme le clonage de gènes sont utilisées).

Voici les étapes clés de la production des biomédicaments :
1ère étape :
- Utilisation de la technologie de l'ADN recombinant qui consiste à introduire un gène codant pour la protéine d'intérêt dans le génome de la cellule hôte (le transgène).
- C'est ce système cellulaire qui a été génétiquement modifié (bactérie, cellule eucaryote, virus, levure), qui va assurer l'expression de la protéine d'intérêt thérapeutique
- Culture et multiplication des cellules hôtes
- Conservation de ces cellules dans une banque de cellules (tubes de cellules conservées dans de l'azote liquide) - gardé pour de nouveaux cycles de production et garantit la reproductibilité optimale du système de production et l'homogénéité des molécules produites

2ème étape :
Culture des cellules qui ont été génétiquement modifiées dans des fermenteurs ou autres systèmes de cultures cellulaires. Pour produire ces cellules, on place le système cellulaire dans des grandes cuves en acier inoxydable. On parle de fermentation. Les cellules modifiées génétiquement sont très sensibles à l'environnement et la culture devra se faire de manière stérile et dans un environnement strictement contrôlé.
Certains critères seront déterminants pour leur multiplication, rendement et qualité intrinsèque des molécules (oxygénation, pH, nutrition).
Les cellules vont se multiplier au fur et à mesure de la production, il sera indispensable de les transférer au fur et à mesure de la production dans des bioréacteurs de taille croissante jusqu'au stade de production d'une capacité de plusieurs milliers de litre.
Pendant la croissance, les cellules en culture vont produire des anticorps monoclonaux par exemple. Les rendements de la fermentation sont très faibles. Seulement quelques kilogrammes d'anticorps monoclonaux seront obtenus pour un volume de fermentation de plus de 10 000 litres

3ème étape :
La phase de récolte de produits intermédiaires synthétisés par les cellules : c'est une étape longue et qui doit être effectuée de manière journalière et qui va permettre de séparer notre produit, du milieu de culture et des cellules (utilisation de la centrifugation). C'est parmi ces produits que se trouve la molécule d'intérêt (les anticorps monoclonaux) qu'il va falloir extraire et purifier.

4ème étape :
La purification nécessite des techniques sophistiquées (chromatographie liquide haute performance, ultrafiltration).

[8] https://www.youtube.com/watch?v=wmQRydigRpw Consulté le 27 février 2020.

A ce stade, les anticorps collectés sont susceptibles de comporter des impuretés potentiellement dangereuses pour les patients. C'est lors de cette étape que l'on va extraire la protéine d'intérêt et que l'on va éliminer les agents pathogènes pouvant être présents. Cette étape dure plusieurs mois et la pureté doit être qualifiée, contrôlée selon des normes et spécifications. Le degré de pureté exigé est de 99,9% avant la mise sur le marché de l'anticorps.

5ème étape :

La mise en forme pharmaceutique est la dernière étape et permet de conduire au biomédicament dans sa présentation finale qui sera administrée au patient (souvent sous forme injectable). Lors de cette étape, il sera combiné avec des excipients pour lui apporter stabilité, efficacité et sécurité.

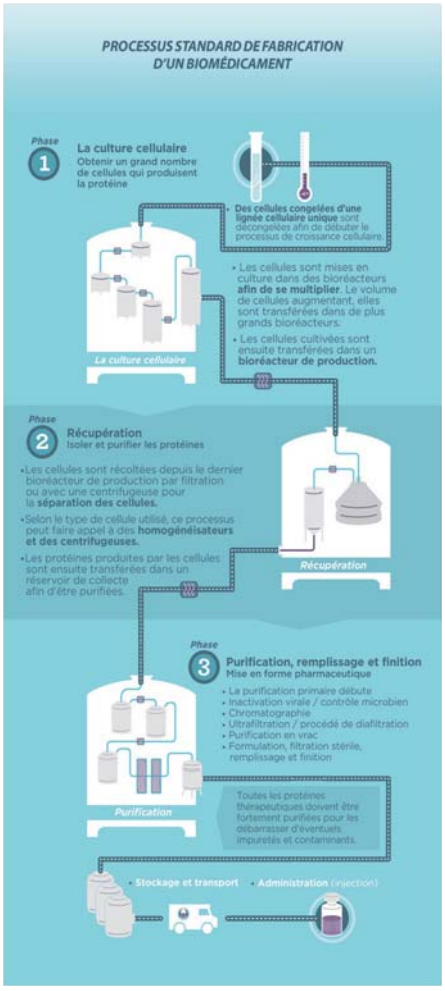


Figure 3 - Exemple de procédé de fabrication des biomédicaments[9]

[9] https://www.amgen.fr/science/defis-production-medicaments/ Consulté le 27 février 2020.

Caractéristiques	Exigences EMA et FDA
Séquence acides aminés	Pas de modification du moindre acide aminé
Efficacité	Doit se rapprocher du produit référent
Voie d'administration	La même que le produit référent
Structure, modifications post-traductionnelles	La plus proche du produit référent, avec des études démontrant que les différences n'ont pas d'effet sur l'efficacité ou la tolérance
Études cliniques	**Exigences EMA et FDA**
Pharmacocinétique	Etudes comparatives chez l'homme, une seule dose
Efficacité	Au moins une étude d'équivalence
Tolérance	Au moins une étude d'équivalence
Immunogénicité	Au moins 2 études comparatives, une pré- et une post-commercialisation

Tableau 2 - Exigences de l'European Medicines Agency et de la Food and Drug Administration pour le développement d'un biosimilaire[10]

Lors du développement d'un biosimilaire, plusieurs exigences sont à respecter aussi bien au niveau des caractéristiques du produit (pas de modification du moindre acide aminé, efficacité équivalente, même voie d'administration, et une structure la plus proche possible du biologique princeps pour que l'efficacité et la tolérance soient identique) qu'au niveau des études cliniques (au moins une étude d'équivalence sur l'efficacité et une sur la tolérance, au moins deux études comparatives concernant l'immunogénicité (avant et après la commercialisation).

Concernant le développement d'un médicament biosimilaire, le principal objectif est de confirmer la biosimilaritée[11], et donc de démontrer que la qualité, l'efficacité et la sécurité sont comparables au biomédicament princeps.

[10] https://www.medecinesciences.org/en/articles/medsci/full_html/2019/12/msc190225/T1.html Consulté le 28 février 2020.

[11] https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/biosimilars-eu-information-guide-healthcare-professionals_fr.pdf Consulté le 28 février 2020.

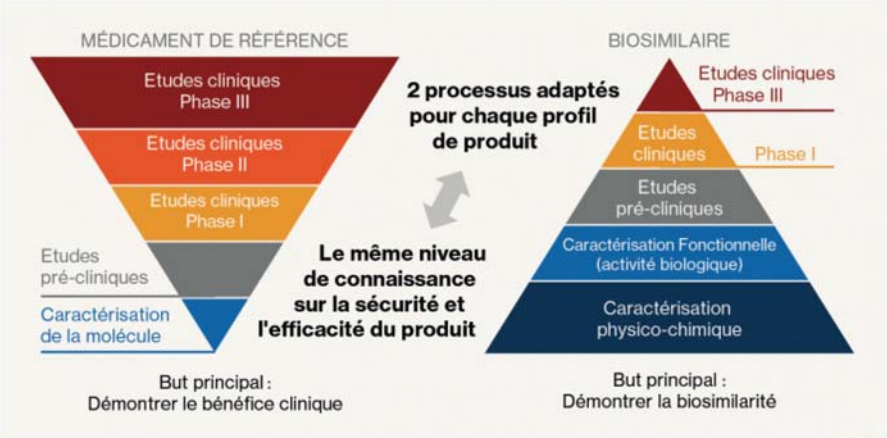


Figure 4 - Processus de développement d'un produit de référence et d'un biosimilaire[12]

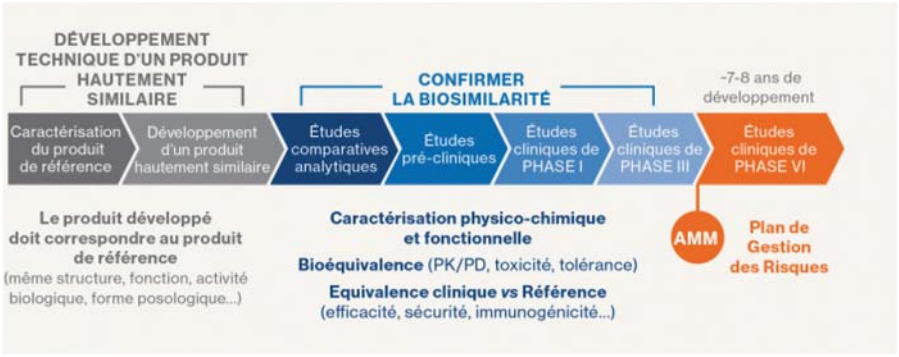


Figure 5 - Les biosimilaires : un développement long, multi-étapes et essentiellement comparatif[13]

Les requis pour le dossier d'enregistrement d'un BS sont différents de ceux du biomédicament princeps, car les objectifs ne sont pas les mêmes : le princeps doit généralement démontrer sa supériorité à un autre traitement ou à un placebo, alors que le biosimilaire doit démontrer l'équivalence à sa référence.
L'enregistrement d'un biosimilaire est donc essentiellement basé sur un exercice de comparabilité destiné à démontrer la similarité avec le produit de référence.

Voici les principales étapes du développement d'un biosimilaires[14] :

1) Analytique - Analyses approfondies, réalisées en laboratoire, pour établir la comparabilité du biosimilaire au princeps en termes de structure moléculaire et d'activité fonctionnelle.
2) Préclinique - Études en laboratoire pour confirmer que les différences entre le princeps et le biosimilaire n'ont pas d'impact sur la sécurité et l'efficacité.

[12] https://www.sandoz.fr/notre-travail/produits-biopharmaceutiques/le-developpement-des-biosimilaires Consulté le 3 mars 2020.
[13] https://www.sandoz.fr/notre-travail/produits-biopharmaceutiques/le-developpement-des-biosimilaires Consulté le 3 mars 2020.
[14] https://www.sandoz.fr/notre-travail/produits-biopharmaceutiques/le-developpement-des-biosimilaires Consulté le 3 mars 2020.

3) Etudes pharmacocinétiques (PK) et pharmacodynamiques (PD) chez l'homme pour déterminer la bioéquivalence, c'est-à-dire pour déterminer si le biosimilaire et le produit biologique de référence ont un comportement similaire à l'intérieur du corps.
4) Clinique - Étude clinique menée sur une population de patients pour confirmer que la sécurité et l'efficacité du biosimilaire est très similaire au princeps.

Un biomédicament comporte souvent plusieurs indications dans son autorisation de mise sur le marché. En 2006, le parlement européen exigeait des essais cliniques pour toutes les indications revendiquées par le médicament biosimilaire. Désormais, l'OMS et l'Agence Européenne de Médecine (EMA) accordent l'extrapolation des indications après démonstration de la biosimilaritée dans une indication et apport de preuves scientifiques suffisantes. L'extrapolation signifie que si un médicament biosimilaire présente une forte similarité avec son princeps et que s'il présente une sécurité et une efficacité similaires pour une indication thérapeutique donnée, les données de sécurité et d'efficacité peuvent être extrapolées à d'autres indications approuvées pour le princeps. Ainsi, certaines indications nécessitent moins d'essais cliniques avec le médicament biosimilaire, voire aucune. L'extrapolation des données à d'autres indications est toujours étayée par des éléments de preuves scientifiques tirés d'études de comparabilité (qualité, cliniques et non cliniques) solides.
Cependant, des données supplémentaires peuvent être exigées si :
- la substance active interagit avec plusieurs récepteurs pouvant avoir un effet différent dans l'indication testée et celle(s) non testée(s) ;
- la substance active a plus d'un site actif et ces sites peuvent avoir des effets différents dans des indications différentes ;
- l'indication étudiée n'est pas assez sensible pour mettre en exergue des différences en termes d'efficacité et de sécurité.

L'extrapolation des données d'efficacité et de sécurité pour les autres indications n'est possible que si les paramètres suivant sont respectés :
- le modèle de l'essai clinique est suffisamment sensible pour mettre en évidence des différences potentielles entre le biosimilaire et son princeps ;
- le mécanisme d'action du biosimilaire et de son princeps est identique ;
- la sécurité et l'immunogénicité du biosimilaire sont bien caractérisées et la population cible des indications revendiquant l'extrapolation n'amène pas de problèmes de sécurité supplémentaires que celle des essais cliniques.
Si ces critères ne sont pas remplis, le fabricant devra soumettre des données cliniques spécifiques à l'indication revendiquée.

ii) La procédure de mise sur le marché des médicaments biologiques et des biosimilaires

La procédure de mise sur le marché d'un nouveau médicament biosimilaire se déroule en deux étapes. La première évaluation est la procédure européenne centralisée et la deuxième est une procédure étatique : l'évaluation par la Haute Autorité de Santé (HAS).

Lors de cette procédure européenne centralisée, le dossier d'enregistrement du médicament biosimilaire va être évalué et suivre un calendrier codifié enfin d'obtenir une AMM européenne délivrée par la Commission Européenne.
Le dossier d'AMM comporte 5 modules appartenant au CTD (Common Technical Document). Dans ce dossier devront être présent les données prouvant l'efficacité/qualité/sécurité, mais également la tolérance, l'absence d'immunogénicité.

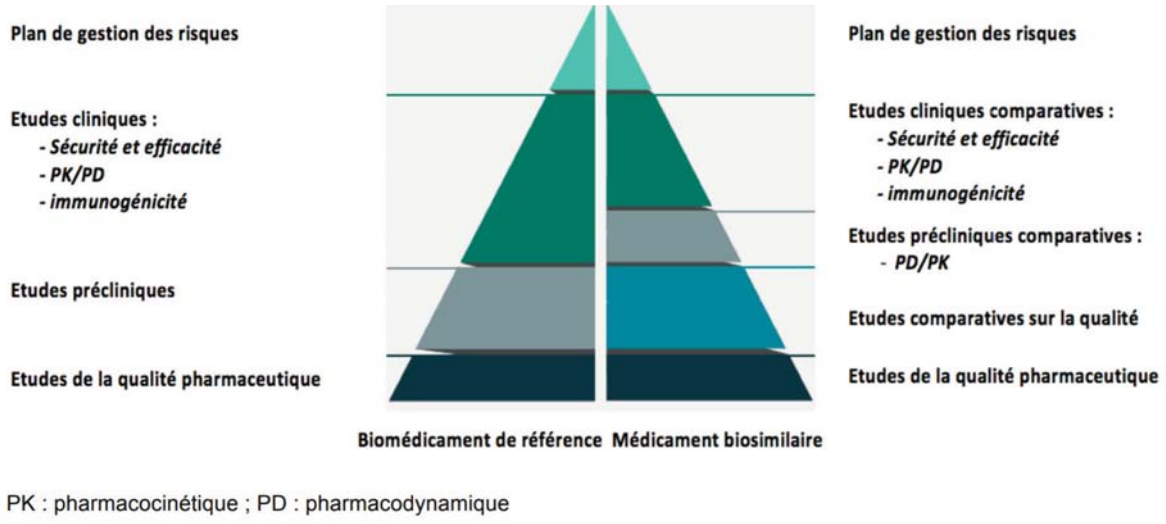


Figure 6 - Comparaison des données nécessaires à la composition d'un dossier de demande d'AMM pour un biologique princeps versus un biosimilaire

1ère étape : La procédure européenne centralisée :
Selon le règlement CE n°726/2004, les médicaments issus des biotechnologies et les médicaments de thérapies innovantes, incluant les médicaments biosimilaires, sont soumis à une évaluation européenne centralisée.
Le dossier de demande d'AMM est déposé par l'industriel auprès du Comité des Médicaments à usage humain ou Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) de l'EMA. Ce comité évalue alors la qualité, l'efficacité et la sécurité du biosimilaire. Cette procédure d'évaluation du dossier de demande d'AMM par le CHMP suit un calendrier codifié de 210 jours.
L'AMM délivrée est unique et permettra un accès à l'ensemble du marché européen. Chaque état peut ensuite autoriser ou non l'accès à son marché national.

2ème étape : L'évaluation par la Haute Autorité de Santé
Si nous prenons le cas de la France, l'industriel devra déposer le dossier d'AMM de son biosimilaire auprès de la Haute Autorité de Santé (HAS) s'il souhaite accéder au marché français.
Si cette évaluation est concluante, l'industriel sollicitera le ministère de la santé pour l'inscription de son produit sur la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux et/ou sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités et divers services publics.

Au sein de la HAS, la Commission de la Transparence (CT) évaluera le dossier et établira deux indices : le Service Médical Rendu (SMR) et l'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR).

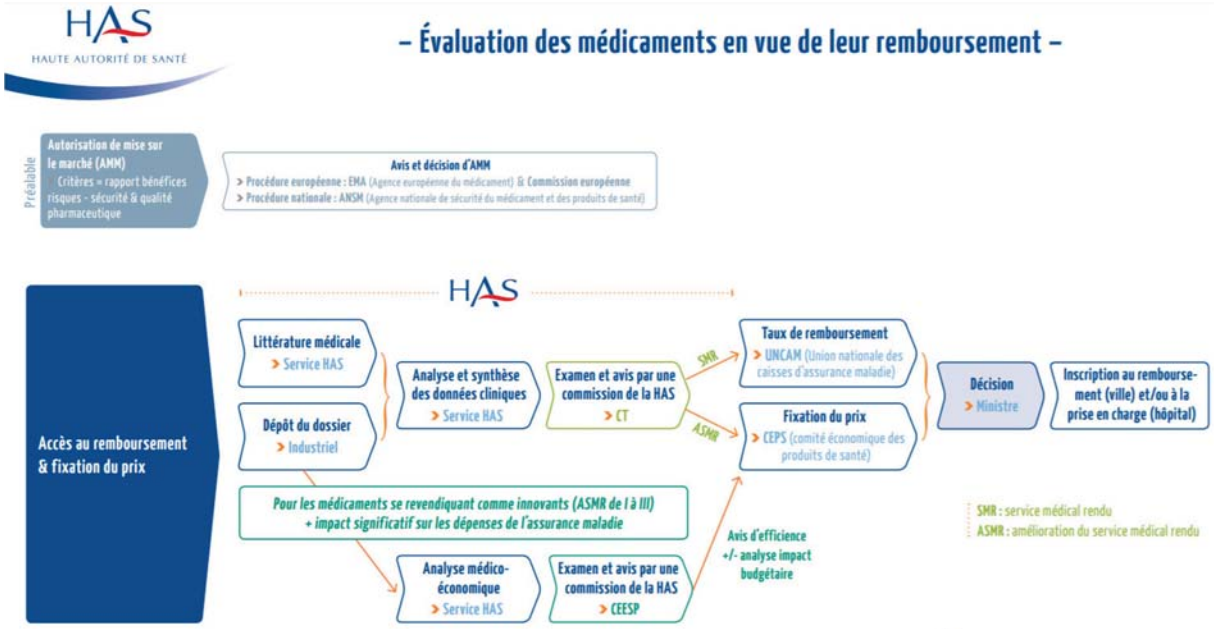


Figure 7 - Evaluation des médicaments en vue de leur remboursement[15]

Le SMR (Service Médical rendu)[16] : « Le médicament a-t-il suffisamment d'intérêt clinique pour être pris en charge par la solidarité nationale ?
Le SMR fournit des éléments d'éclairage scientifiques et cliniques à l'UNCAM et au ministre pour justifier de l'intérêt de la prise en charge ou non des médicaments par la solidarité nationale.
On définit le SMR selon :

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

[15] https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-03/dir4/v13ok-circuit_medicament_ct_ceesp-160317.pdf Consulté le 3 mars 2020.
[16] www.has-sante.fr. Consulté le 3 mars 2020.

SMR – Intérêt clinique		Taux de remboursement
Important	Avis favorable au remboursement	65%
Modéré		30%
Faible		15%
Insuffisant	Avis défavorable au remboursement	0%

Tableau 3 - Évaluation du SMR

L'ASMR (Amélioration du Service Médical Rendu)[17] : « Le médicament apporte-t-il un progrès par rapport aux traitements disponibles ? L'ASMR fournit des éléments d'éclairage scientifiques et cliniques au CEPS et au ministre pour la fixation du prix des médicaments.
La détermination de l'ASMR du nouveau médicament par rapport aux comparateurs, se fait au regard de :

- Des données comparatives disponibles (directes ou indirectes) en termes d'efficacité et de tolérance : niveau de preuve, quantité d'effet, extrapolation en pratique clinique
- Du besoin thérapeutique et de sa couverture
- De l'impact sur la qualité de vie »

ASMR	Progrès thérapeutique	
ASMR I	Majeur	Possibilité d'un prix supérieur à celui des comparateurs
ASMR II	Important	
ASMR III	Modéré	
ASMR IV	Mineur	
ASMR V	Aucun	Ne peut être inscrit au remboursement que s'il apporte une économie dans les coûts de traitements

Tableau 4 - Évaluation de l'ASMR

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

Le comité de transparence transmet un avis de CT à l'UNCAM (fixant le taux de remboursement), au Comité Economique des Produits de Santé (CEPS) (fixant les prix des produits de santé après négociation avec l'industriel), et au ministère de la santé. Il est également mis en ligne sur le site de la HAS.
Cet avis détermine donc[18] :

- Le SMR

[17] www.has-sante.fr. Consulté le 3 mars 2020.
[18] www.has-sante.fr. Consulté le 3 mars 2020.

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

Avant l'obtention de l'ASMR, il existe pour les médicaments se revendiquant comme innovant, une étape intermédiaire. Elle consiste à déposer un dossier au CEESP (Commission évaluation économique et de santé publique). La CEESP va mesurer les avantages et bénéfices pour la société d'un nouveau produit, comparé à ce qui existe déjà, et cela sera établie par la comparaison des coûts déployés avec les résultats obtenus, et permettra d'en évaluer l'efficience. Cette analyse permet de structurer les objectifs de santé publique et les moyens qui y sont consacrés. Vis à vis du CEESP, la HAS se placera comme un interlocuteur neutre : il n'y aura donc pas de négociation mais il pourra y avoir une réévaluation si des données supplémentaires sont ajoutées au dossier d'évaluation.

Fixation du prix (CEPS) des biosimilaires :
Le CEPS (Comité Economique des Produits de Santé) va s'appuyer sur les recommandations et les évaluations faites par la HAS pour fixer le prix du médicament. LE CEPS définit le prix en fonction du circuit de dispensation du médicament, de sa place dans la stratégie thérapeutique, des acteurs et intermédiaires, SMR/ASMR, du prix des produits ayant la même visée thérapeutique, des volumes de ventes envisagés, et des conditions d'utilisation.

Finalité	Type de données	Sources utilisées (données prévisionnelles)	Sources utilisées (données constatées)
Fixation du prix	ASMR	Avis de la commission de la transparence (HAS)	
	Evaluation médico-économique	Avis de la CEESP (HAS)	
	Prix des comparateurs	Journal Officiel	
	Prix pratiqués dans 4 pays européens	Base de données privée ou, à défaut, déclaration des entreprises pharmaceutiques	
Fixation du prix – élaboration des clauses	Volumes de vente prévus ou constatés	Avis de la commission de la transparence ou dossiers des entreprises (population-cible)	GIE GERS
	Montants remboursés prévus ou constatés		CNAMTS (CNIIR-AM)
	Conditions prévisibles et réelles d'utilisation : posologie	Autorisation de mise sur le marché (AMM) et/ou dossiers des entreprises (essais cliniques)	Données en vie réelle
	Conditions prévisibles et réelles d'utilisation : durée de traitement	Dossiers des entreprises (essais cliniques)	
	Conditions prévisibles et réelles d'utilisation : coût de traitement/de cure	Dossier des entreprises	
Prix des génériques	Montant des remises pratiquées par les entreprises pharmaceutiques et les grossistes répartiteurs	Déclaration des fournisseurs des officines au titre de l'article I.138-9-1	
Déclenchement, suivi et révision des clauses	Surveillance des baisses de prix prévues, du déclenchement des critères de révision	Medimed, Medhop	

Tableau 5 - Données et sources utilisées par le CEPS lors de la fixation et révision du prix des médicaments[19]

[19] https://www.ccomptes.fr/sites/default/files/2017-09/20170920-rapport-securite-sociale-2017-fixation-prix-medicaments.pdf Consulté le 13 mars 2020.

Les biosimilaires permettent d'engendrer des économies pour le système de santé grâce à la fixation d'un prix plus faible que celui du princeps, par le CEPS. Contrairement aux génériques où le prix est diminué de 60% par rapport au princeps, les règles de fixation du prix de biosimilaires ne sont aujourd'hui pas encore fixées de manière définitive. Conformément aux orientations ministérielles de 2018, voilà ce qui a été convenu sur la tarification et la régulation des biosimilaires et du princeps[20] :
- La perte du brevet d'un biologique princeps se traduit par une diminution du prix initiale de 30% et pour le biosimilaire de 20 % à l'hôpital et 40 % en ville.
- Un calendrier de diminution du prix en ville a été mis en place (le prix baisse au bout de 18 mois puis 24 mois) et enfin il y aura des baisses visant à la convergence des prix. Cette diminution du prix est proportionnelle aux parts de marché respectives du princeps et de ses biosimilaires.
- Un calendrier de diminution du prix à l'hôpital a également été mis en place (le prix baisse au bout de 18 mois puis 24 mois) et les diminutions se basent sur l'observation du montant des prix d'achats et des EMI ou ERI en résultant. Cette décote doit être au minimum de 10 % et peut atteindre 30% selon l'écart observé entre le prix d'achat et le prix fixé par le CEPS. Le plafond de 30 % peut être supprimé dans certains cas.
- Le prix sera soumis à une revue au bout de deux ans".

Cependant, il réside un désaccord entre le LEEM et le CEPS ce qui n'a pas permis une signature de cet accord en 2018 : l'application de la dérogation au plafond de 30 %, en cas de prix d'achat inférieur à 50 % du tarif en vigueur.
Le CEPS veut qu'elle s'applique dès 24 mois et le LEEM souhaite repousser son application à 48 mois.
A ce jour, en 2020, des discussions informelles sont encore mises et en place aucun accord n'a été signé.

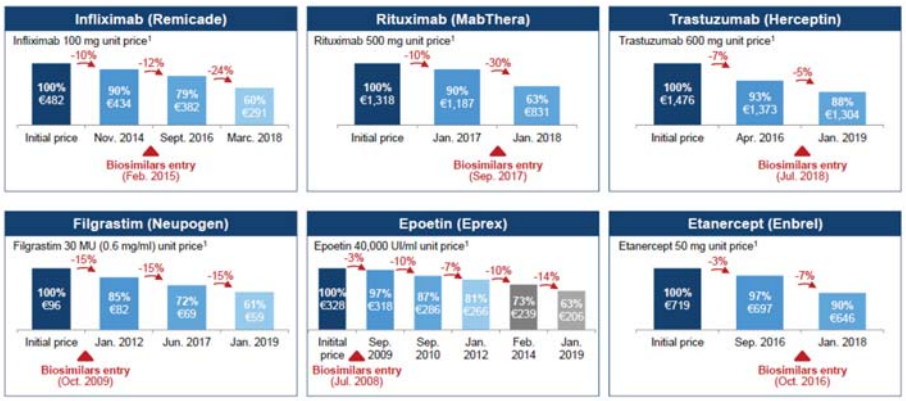


Figure 8 - Exemples de baisses de prix imposés au cours du temps[21]

[20] https://www.apmnews.com/documents/201911221434410.Rapport_dactivite_2018_du_CEPS.pdf 20 mars 2020.

[21] Smart Pharma Consulting - Succeeding on the French Biosimilars Market. Consulté le 20 mars 2020

À l'exception du trastuzumab et de l'étanercept, dont les premiers biosimilaires ont été lancés respectivement en 2018 et 2016, le CEPS a baissé tous les prix d'environ 40%.

Pour rappel, ci-dessous le processus de fixation du prix d'un médicament dans le circuit d'admission au remboursement.

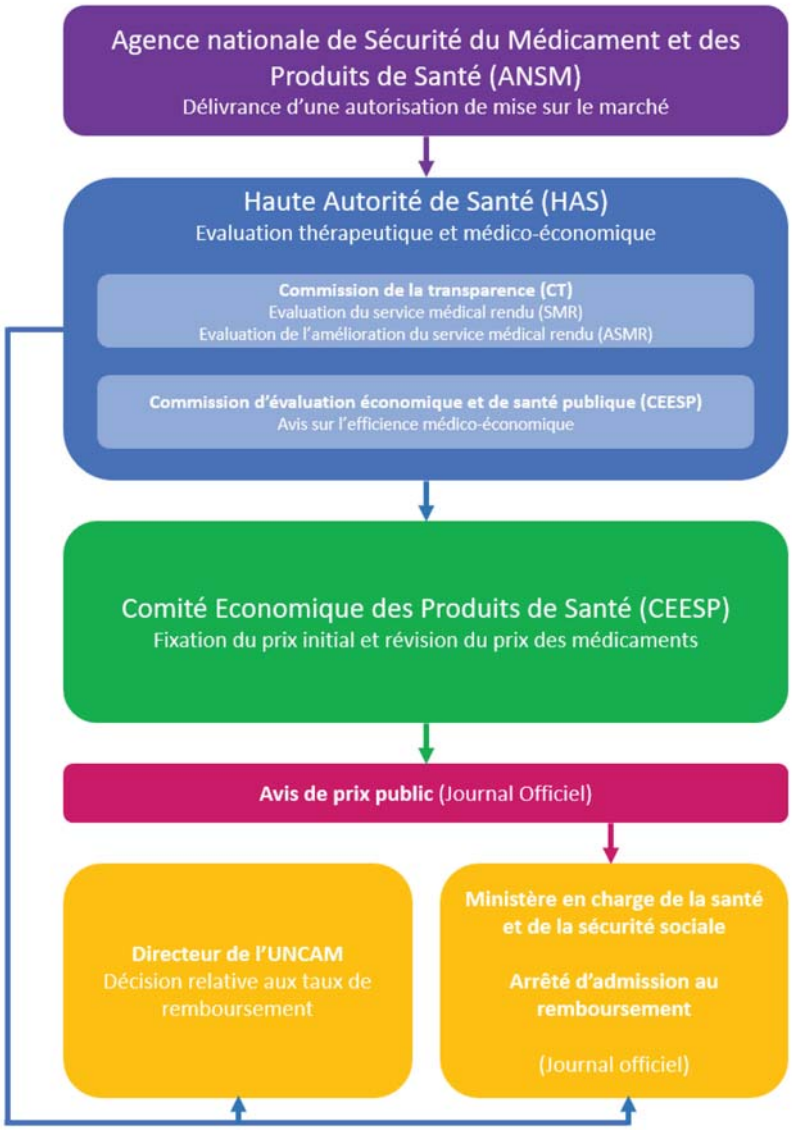


Figure 9 - Fixation du prix dans le circuit d'admission au remboursement d'un médicament[22]

Afin d'améliorer l'efficience de la substitution par des biosimilaire, il est donc nécessaire de diminuer sensiblement le prix des biosimilaires par rapport à ceux des biomédicaments d'origine, mais tout en respectant un écart de prix permettant une rémunération suffisamment incitative permettant leur introduction et acceptation.

En France, le prix des médicaments est régulé par les pouvoirs publics et c'est pour cela qu'ils l'utilisent comme levier central, pour diminuer la part des dépenses de l'Assurance maladie.

[22] https://www.ccomptes.fr/sites/default/files/2017-09/20170920-rapport-securite-sociale-2017-fixation-prix-medicaments.pdf Consulté le 13 mars 2020.

Néanmoins, les prix des médicaments ne sont pas les mêmes entre l'hôpital et la ville, et le processus d'achat des médicaments par les hôpitaux, les tarifs pratiqués en ville ne sont pas pris en compte.

Le prix des biosimilaires n'est pas le même entre la ville et les hôpitaux.
Le prix d'un biosimilaire disponible en officine de ville va dépendre de nombreux acteurs intermédiaires avec des motivations propres à chacun, mais le tarif sera unique et fixe : chaque acteur de la chaîne représentera un potentiel levier ou frein au développement des biosimilaires à l'officine. Le tarif sera révisé et baissé après quelques années de commercialisation.
En revanche, les hôpitaux vont négocier eux-mêmes ou via des groupements d'achats le prix des biosimilaires qu'ils souhaitent référencer au sein de leurs structures.
La majeure partie des médicaments seront financés dans le cadre des forfaits de groupes homogènes de séjours (GHS) de la tarification à l'activité (T2A).
Les hôpitaux négocient donc les prix les plus bas possibles grâce à la mise en place d'appels d'offres qui sont dirigés par les pharmacies à usage intérieur (PUI).
Pour les médicaments financés par la T2A, les hôpitaux ont une marge importante de négociation.
Pour les médicaments ne prenant pas part à des négociations, produits faisant partis de la liste en sus et de rétrocession, le CEPS et les laboratoires pharmaceutiques négocient un tarif.
Ce mode de fonctionnement a été mis en place pour inciter les laboratoires pharmaceutiques à proposer des médicaments à des prix très bas à l'hôpital, et pour pouvoir s'implanter par la suite en ville.

Voici un cas d'application connu : la mise en concurrence d'un biologique princeps, Remicade (MSD) avec son biosimilaire, l'infliximab[23] et correspondant à l'appel d'offre pour le référencement de l'infliximab réalisé en 2015 par l'Agence Générale des Équipements et Produits de Santé (AGEPS) de l'Assistance Publique des Hôpitaux de Paris (AP-HP).
Ils souhaitaient référencer un lot de 30 000 Unité Commune de Dispensation (UCD) d'infliximab et destiné à des patients naïfs de traitement.
Il faut savoir que dès lors de la mise sur le marché des biosimilaires de l'infliximab, le CEPS a imposé de diminuer de 10% le prix du princeps et a également appliqué cette diminution de prix aux biosimilaires.
C'est un des biosimilaires qui a remporté l'appel d'offre en proposant un prix diminué de 45% par rapport au tarif de responsabilité en vigueur.
Le prix est donc passé de 434,40€ à 238,92€ l'UCD. Ceci a permis à l'AP-HP de réaliser une économie de 7,31 M€.
Depuis, de nouveaux appels d'offres ont en lieu, et il y a une remise en compétition à chaque fois du princeps et de ces biosimilaires, amenant ainsi à diminuer à chaque fois le prix de chacun des produits mis en concurrence.

[23] https://www.apmnews.com/documents/201702071023100.MSD_EtudeRemicade1.pdf Consulté le 13 mars 2020.

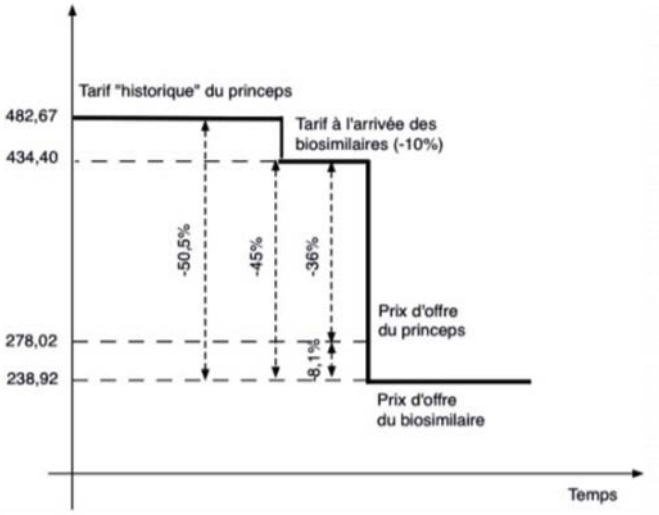


Figure 10 – Evolution du prix et des remises des différents produits mis en concurrence lors de l'appel d'offres de l'infliximab réalisé par l'AGEPS en 2015

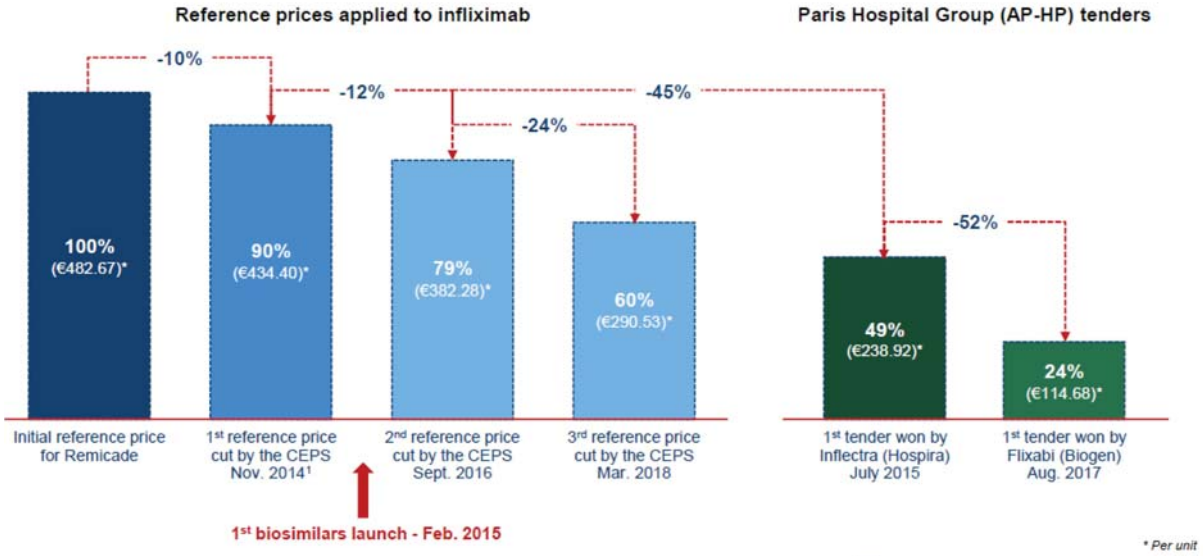


Figure 11 - Evolution du prix de l'Infliximab à l'hôpital[24]

A l'hôpital, les baisses de prix sont très conséquentes et successives.

Le deuxième cas est l'évolution à la baisse du prix d'Enbrel, médicament biologique disponible en ville et à l'hôpital, commercialisé par Pfizer, et dont le principal biosimilaire est Benepali (étanercept).
Depuis 2007, Enbrel et ses biosimilaires connaissent de nombreuses baisses de prix, aussi bien à l'hôpital qu'en ville.
On observe qu'il existe des écarts conséquents pour Enbrel entre ville et hôpital, mais également pour les biosimilaires entre ville et hôpital. Cependant, on remarque que Enbrel (hôpital) possède le même prix que les biosimilaires de l'étanercept (Benepali et Erelzi) depuis 2016.

[24] Smart Pharma Consulting - Succeeding on the French Biosimilars Market. Consulté le 15 mars 2020.

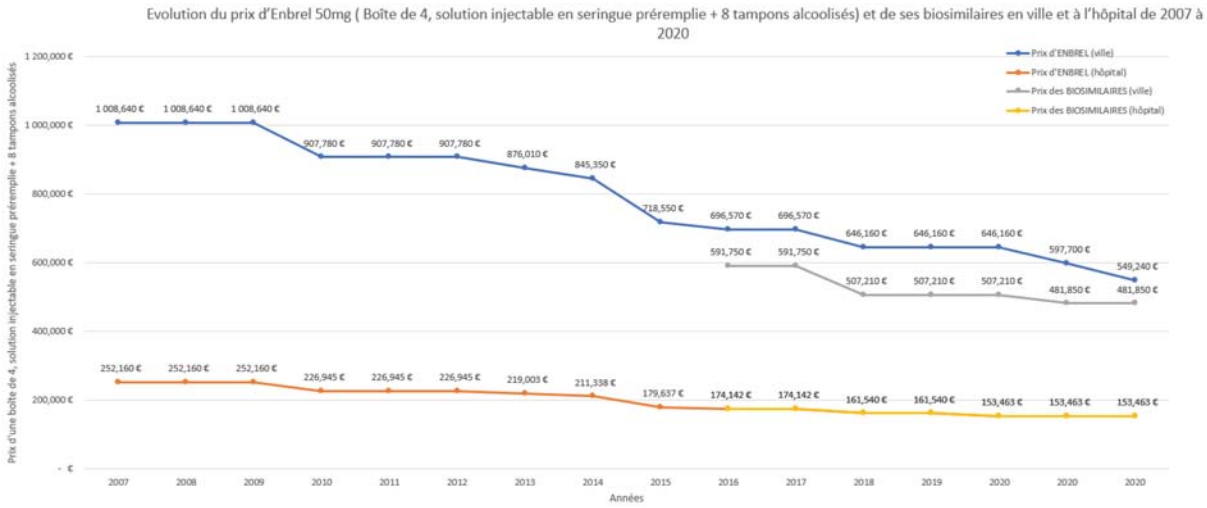


Figure 12 - Evolution du prix d'Enbrel 50 mg (Boîte de 4, solution injectable en seringue préremplie + 8 tampons alcoolisés) et de ses biosimilaires en ville et à l'hôpital de 2010 à 2018[25]

Pour les médicaments ayant un ASMR V et donc n'apportant pas d'améliorations, le prix est un argument permettant de proposer ce traitement avec ASMR V à un prix inférieur aux de référence. Ces médicaments ne seront admis au remboursement par l'assurance maladie que s'ils permettent de faire des économies sur le coût du traitement médicamenteux.

Taux de remboursement (UNCAM) :
La demande de remboursement d'une spécialité pharmaceutique se fait par l'industriel auprès du ministère de la santé. C'est le directeur général de la CNAM, directeur de l'Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie (UNCAM), qui rend une décision quant au taux de remboursement du médicament par l'Assurance Maladie. Il s'appuiera principalement sur le SMR du médicament, et la gravité de la pathologie pour rendre sa décision.

Il existe deux listes de remboursement de spécialités pharmaceutiques. Ainsi les médicaments dont les biosimilaires peuvent être inscrits sur les deux listes de remboursements :
- La liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux (médicaments remboursés sur le marché de ville)
- La liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités (médicaments remboursés sur le marché hospitalier).
Les décisions relatives au prix et au remboursement seront ensuite publiées au Journal Officiel.

La fixation du prix et du taux de remboursement est donc un processus multi-étape, impliquant de nombreux acteurs et prenant en compte de nombreux critères pour pouvoir définir de manière la plus juste le prix d'un médicament.

[25] http://www.codage.ext.cnamts.fr/codif/bdm_it/index.php?p_site=AMELI Consulté le 17 mars 2020.

2) Les Biosimilaires : états des lieux en 2020

a) Le marché des Biosimilaires

i) En France

La filière des Biosimilaires connaît un développement sans précédent et de plus en plus de laboratoires investissent le marché, motivés par l'expiration de brevets de produits biologiques majeurs. Les ventes de biosimilaires sont en constante augmentation depuis la mise sur le marché des premiers biosimilaires en 2015 et plus d'une soixantaine sont apparus. Les ventes devraient atteindre les 900 millions d'euros en 2020 soit une hausse de plus de 50% par rapport à 2018.
Et en 2022, il devrait dépasser un milliard d'euros de chiffre d'affaires selon une étude récente de Xerfi Precepta*.
En 2016, le taux moyen de pénétration des biosimilaires en France[26] était de 6,2% en volume et 0,1% en valeur sur le marché des médicaments biologiques.
Les ventes de biosimilaires ont considérablement augmenté en 2019 pour atteindre 662 millions d'euros sur les marchés combinés de la vente au détail et des hôpitaux en 2019, représentant 38% du marché des produits biologiques interchangeables au cours de cette période, selon l'analyse d'IQVIA France[27]. Les ventes de biosimilaires ont augmenté de 52% dans le secteur de la vente au détail et de 34% dans le secteur hospitalier en valeur, tandis que le volume (en unités de dosage) a augmenté de 119% et 45%, respectivement. La part de marché des biosimilaires dans le secteur hospitalier était de 33%, alors qu'ils représentaient 23% dans le secteur de la vente au détail.

L'adoption des biosimilaires en France est lente. Les grands marchés européens (et en particulier l'Allemagne et le Royaume-Uni qui font partis des plus gros marchés pharmaceutiques) sont bien devant la France.
Un des facteurs influençant la pénétration des biosimilaires est le circuit de dispensation. En France, la diffusion des biosimilaire est rapide sur le marché hospitalier mais stagne en ville. Cette croissance est à mettre à l'actif des hôpitaux dont la demande a augmenté de plus de 40% pour attendre dorénavant plus de 60% des ventes des biosimilaires.
Il faut rappeler que l'encadrement des achats à l'hôpital a catégorisé les biosimilaires comme un véritable levier d'optimisation des dépenses hospitalières. Les décisions du ministère de la solidarité et de la santé s'avèrent également favorable au marché puisqu'il a inclus les biosimilaires dans sa stratégie nationale de santé. Les biosimilaires représentent une source importante d'économie pour les pouvoirs publics. La pénétration des biosimilaires s'explique notamment par les politiques d'appels d'offres, un marché n'étant accordé qu'à un seul fournisseur.
Mais si l'adoption des biosimilaires est rapide au sein des hôpitaux, ils peinent à se faire une

[26] Cours des comptes - Comptes de la santé 2017 - étude sur la pénétration des biosimilaires. Consulté le 18 mars 2020.
[27] IQVIA - Market prognosis 2020-2024. Consulté le 22 juillet 2020.

place en ville et plus particulièrement au sein des officines. En cause, l'impossibilité pour les pharmaciens d'opérer une substitution, l'absence de dispositifs incitatifs pour les médecins libéraux ou encore les dispositions non obligatoires concernant les prescriptions hospitalières exécutées en ville (PHEV).

Cependant, l'adoption des biosimilaires s'accélère rapidement, en particulier dans le secteur hospitalier, sous l'impulsion d'une volonté croissante de basculer les patients qui ont commencé un traitement avec un princeps vers une version biosimilaire. L'objectif du gouvernement est d'atteindre un taux de pénétration global de 80% d'ici 2022.

En février 2020, l'ANSM avait créé 15 groupes biologiques similaires et répertorié 58 biosimilaires au total. Selon les données d'IQVIA France, le marché des biosimilaires a fortement progressé en valeur en 2019, de 53% dans le secteur du commerce de détail et de 34% dans le secteur hospitalier.

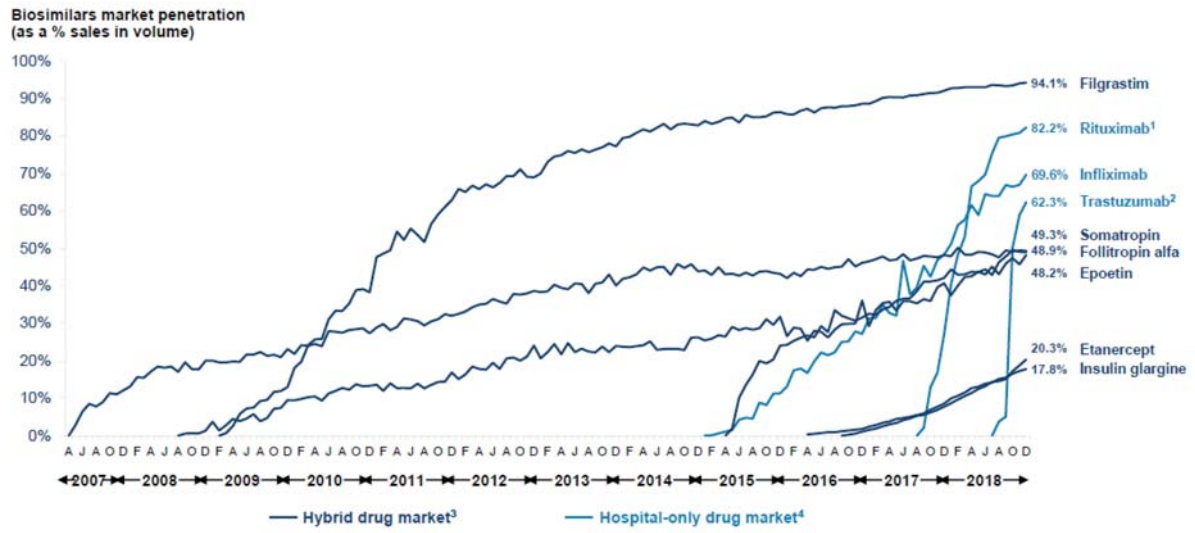


Figure 13 - Pénétration des biosimilaires en France (Pourcentage des ventes en volume)[28]

La pénétration des biosimilaires est de plus en plus rapide, notamment sur le marché hospitalier où il atteint environ 62% (pour le trastuzumab) et 82% pour le rituximab, en décembre 2018.

[28] Smart Pharma Consulting - Succeeding on the French Biosimilars Market. Consulté le 18 mars 2020.

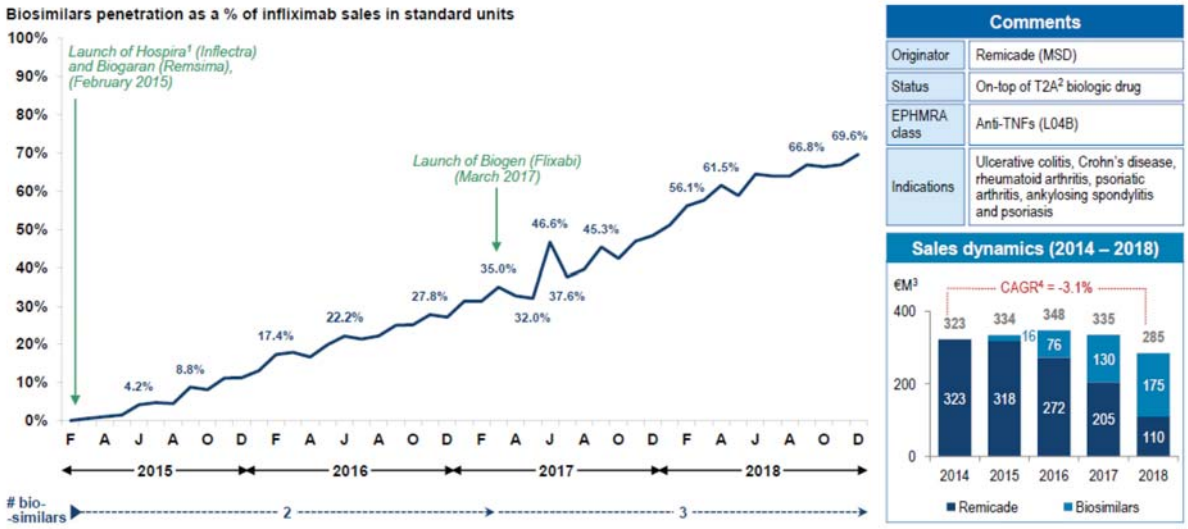


Figure 14 - Taux de pénétration (en volume) de l'infliximab en France[29]

La pénétration des biosimilaires de l'infliximab a atteint environ 70% du marché en volume, environ 4 ans après l'entrée des biosimilaires, malgré l'offre de prix compétitifs de MSD.

« La Stratégie Nationale de Santé fixe un objectif de 80% de pénétration des médicaments biosimilaires sur leur marché de référence d'ici 2022. Nous sommes très en-deçà de cet objectif : 2 molécules seulement sur 13 disponibles l'atteignent à l'hôpital, et 1 sur 9 en ville" explique Christophe Delenta, qui conclut sur le fait "qu'il faut donner à ce marché toutes les cartes pour se développer et lever les freins à son développement notamment en ville".[30]

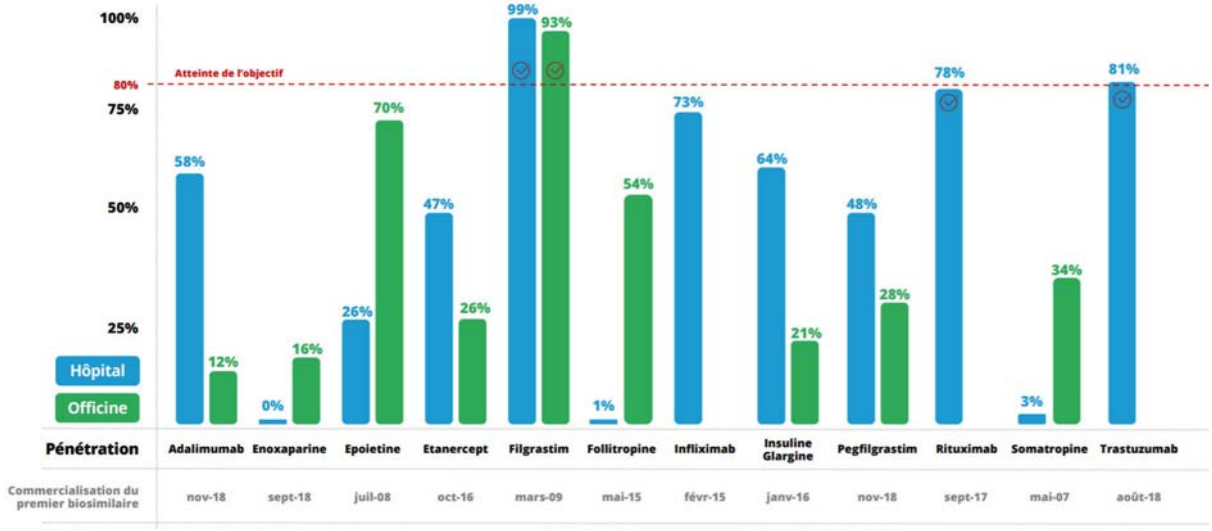


Figure 15 - En 2019, un marché bien loin des objectifs de la SNS (= 80% de biosimilaires à l'horizon 2022)[31]

[29] GERS – Smart Pharma Consulting - Succeeding on the French Biosimilars Market. . Consulté le 18/03/2020

[30] http://www.medicamentsgeneriques.info/sites/default/files/press/dossier_de_presse_-_voeux_du_gemme_28.01.20.pdf Consulté le 18 mars 2020.

[31] http://www.medicamentsgeneriques.info/sites/default/files/press/dossier_de_presse_-_voeux_du_gemme_28.01.20.pdf Consulté le 18 mars 2020.

Mais afin d'aborder de manière complète la pénétration des biosimilaires, il faut différencier le marché hospitalier et le marché de ville, car certains produits sont administrés et renouvelés à l'hôpital (délivrés par la pharmacie hospitalière) et d'autres sont prescrits à l'hôpital mais renouvelés par le spécialiste de ville et délivrés à l'officine de ville.

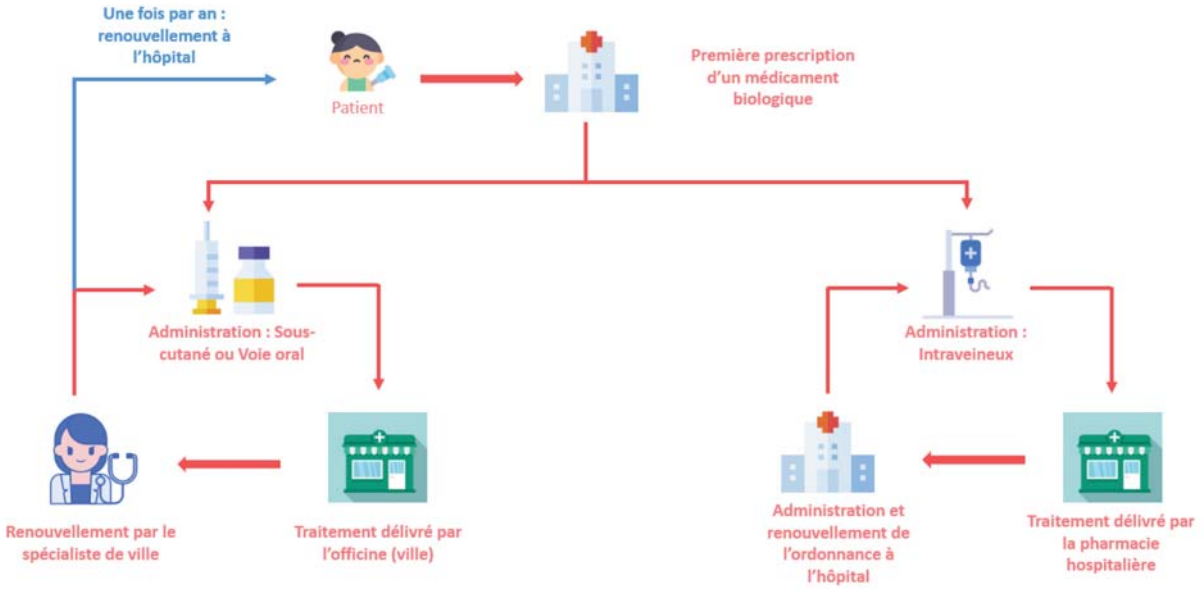


Figure 16 - Le parcours patient : le marché de ville et le marché hospitalier : deux marchés très différents

Nous verrons plusieurs cas d'application dans la partie 2)B) avec les tendances d'évolutions des biosimilaires où nous pourrons analyser l'évolution du chiffre d'affaire et l'évolution des ventes d'Enbrel et de Remicade et de leurs biosimilaires respectifs.

ii) Les acteurs principaux

Tout comme nous l'avons dit précédemment, le développement, et la mise sur le marché des biosimilaires requiert des compétences de très haut niveau.
Mais la concurrence est déjà féroce avec de nombreux intervenants sur un nombre restreint de molécules.
Le paysage des biosimilaires s'affine au fur et à mesure que les interrogations sur le business model se lèvent.
Partenariats, acquisitions ou encore sorties (partielles voire totales) des biosimilaires ont ainsi émaillé l'actualité du marché ces derniers mois.
Voici une liste non exhaustive des acteurs présents sur le marché des biosimilaires :

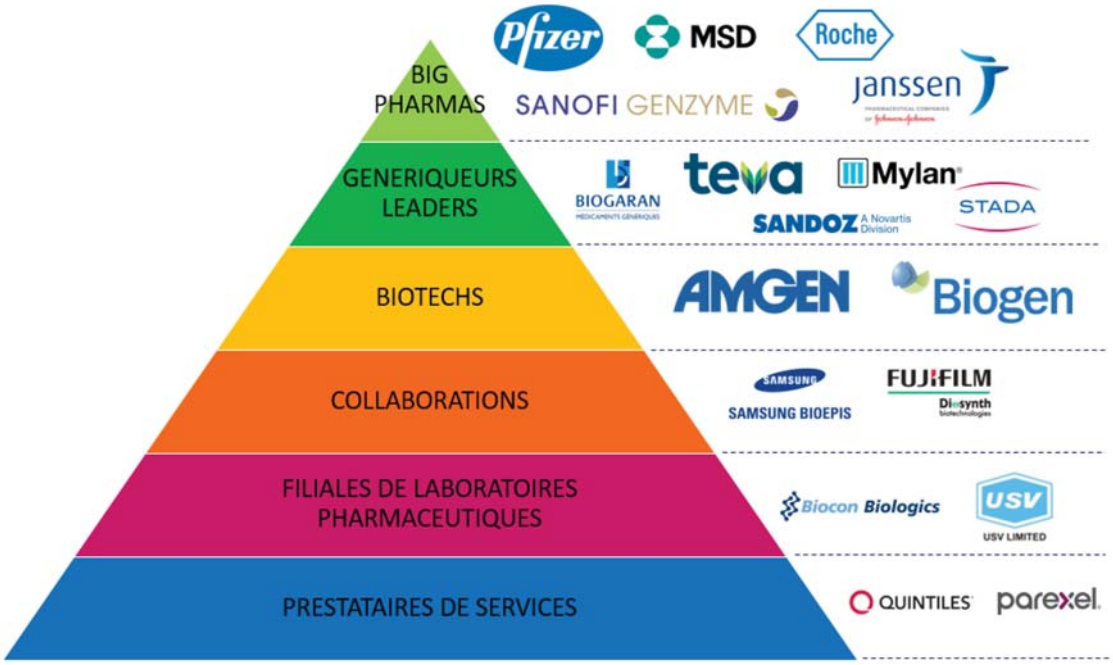


Figure 17 - Principaux acteurs présents sur le marché des biosimilaires en 2020

(1) Les génériqueurs leaders

Les principaux fabricants de génériques des pays développés tentent de tirer parti de leur savoir-faire en matière de génériques. Ces laboratoires ont initialement mis sur le marché des génériques (molécules chimiques), et se tournent désormais vers la commercialisation des biosimilaires, en s'appuyant sur leur savoir-faire dans le domaine des génériques. Ils étaient considérés comme les plus offensifs dans la matière lors des premiers lancements de biosimilaires.

En premières lignes, il y a Biogaran (Servier), Mylan, Sandoz (Novartis), Teva, Stada qui ont été parmi les premiers entrants sur le marché européen.

Atouts : ce sont des leaders reconnus, ils ont de grands moyens financiers permettant de nouer des alliances avec les fabricants de biosimilaires.

Freins : faire face à une concurrence accrue, et étoffer leurs portefeuilles de biosimilaires afin d'atteindre les objectifs de croissance prévus.

Ils ont acquis de l'expérience avec les produits de première génération et travaillent maintenant sur la prochaine génération d'anticorps monoclonaux.

Hormis Sandoz, tous les premiers entrants ont travaillé avec des partenaires, ou des organisations de fabrication sous contrat. Et bien d'autres travaillent sur des projets en partenariat (comme Amgen et Itero Biopharmaceuticals pour Actavis).

(2) Les Big Pharmas

Les firmes engagées dans ce marché possèdent une expertise reconnue et des ressources financières solides. En premier lieu elles se sont axées sur le développement de molécules chimiques et se développent en des entités commercialisant des molécules biologiques, quitte

à se détacher de leur pipeline de molécules chimiques pour se focaliser sur le développement des biologiques/biosimilaires.
Les Big Pharmas sont arrivées plutôt tard sur le marché des biosimilaires.
Voici une liste non exhaustive : MSD (NewCo), Pfizer (Hospira), Sanofi Genzyme, Roche (rachat de Genentech), Johnson & Johnson/Janssen (rachat d'Actelion).
Compte tenu de leurs ressources financières importantes et de leur expérience avec les produits brevetés, ces laboratoires sont plus susceptibles de travailler sur le développement de versions améliorées de produits biologiques innovants (et brevetables). Ils bénéficieront de leur réputation avec les parties prenantes pour l'enregistrement, la commercialisation et la vente des biosimilaires.
Cependant, les stratégies sont divergentes pour ces Big Pharmas:
- Avec Sandoz, Novartis a construit en interne le leader actuel sur le marché du biosimilaire
- Certains cherchent à développer des produits en interne, comme Pfizer avec Inflectra/Infliximab et Boehringer Ingelheim
- D'autres, comme Merck Serono et Baxter, ont établi un partenariat avec des sociétés génériques ou des prestataires de services
- Enfin, Sanofi a acheté Shanta Biotech en Inde pour se développer sur les marchés émergents, grâce aux vaccins.

(3) Les Biotechs

Leur activité repose exclusivement sur le développement de médicaments biologiques / biosimilaires et elles sont dotées d'un grand pouvoir d'investissements et fort degré de spécialisation dans les biomédicaments.
Il existe deux principaux acteurs : Amgen et Biogen.
C'est en lançant des blockbusters qu'ils ont réussis à générer des revenus très important pour pouvoir s'autofinancer et poursuivre dans ce domaine.
Atouts : un savoir-faire dans le domaine des biotechnologies (R&D, production, marketing, relations avec les KOL), Plates-formes de bio production parmi les plus importantes et sophistiquées au monde, déjà un large pipeline de biosimilaires dans le domaine des anticorps monoclonaux, et une solidité financière permettant de soutenir des objectifs de développement.
Freins : Faire face à un climat doublement compétitif (parfois des concurrences au sein de leur propres portefeuilles de biologiques), assurer le retour sur investissement de la gamme de biosimilaire dont le développement a exigé de lourds investissements (pour Amgen surtout).
Amgen, avec ses blockbusters Neulasta / Neupogen (5,4 milliards de dollars de ventes en 2012), Enbrel (4,2 milliards), Aranesp (2,0 milliards) et Epogen (2,0 milliards) - et Biogen Idec - avec son blockbuster les médicaments Avonex (2,7 milliards de dollars en 2011) et Tysabri (1,5 milliard de dollars) sont des développeurs de produits biologiques originaux.
Mais ces deux biotechs américaines sont désormais confrontées à une concurrence potentielle, et plus particulièrement en Europe.

(4) Les laboratoires génériqueurs et filiales de laboratoires pharmaceutiques issus des pays émergents

Dans cette catégorie, on retrouve généralement des entreprises issues des pays émergents industriels comme l'Inde, le Brésil ou l'Asie.
Les pays émergents ont une réglementation moins stricte avec moins de contraintes, en matière d'accès aux marchés et une faible protection des brevets. En Inde ou en Chine, le marché des médicaments biologiques non brevetés est plus développé qu'en Europe.
Cependant, ils évoluent très rapidement et plusieurs fabricants vendent des biosimilaires en dehors de leur pays d'origine, mais le plus exclusivement sur les marchés émergents pour l'instant.
Nous pouvons citer Biocon (entreprise indienne) ou USV qui rachète Juta Pharma, une société allemande qui dispose d'une AMM en Europe.
Biocon a déjà fait part de son souhait de commercialiser ses produits en Europe et aux États-Unis.
La Chine va publier un ensemble de normes réglementaires pour les entreprises qui veulent développer des biosimilaires, pour accélérer leur enregistrement.

(5) Les collaborations

Il existe de nombreuses collaborations dans l'industrie pharmaceutique concernant le développement des biosimilaires et ceci dans le but de développer des pipelines de taille importante, de faire partie des premiers sur le marché et de diminuer les coûts et les risques liés au développement de cette activité. Ces alliances ont permis : d'augmenter les marges des génériqueurs, de permettre aux Contrat Research Organisation/Contract Manufacturing Organisation (CROs et CMOs) d'être des acteurs majeurs dès les premiers stades du développement, et a permis à certains d'entrer sur ce marché (Samsung, Fujifilm) grâce à leurs supports financiers.
Cette catégorie fait partie des nouveaux entrants dans les biotechnologies. C'est un mode de croissance qui permet de partager les efforts financiers et d'accélérer le développement de biosimilaires en mutualisant les savoirs-faires, en optimisant le "time to market" pour développer le plus rapidement possible un biosimilaire et pour s'assurer de la meilleure place sur le marché.
Nous pouvons citer parmi les plus grandes collaborations celles réalisées avec Celltrion et Samsung Bioepis avec Biogen.
Samsung a décidé d'investir plus de 2,1 milliards de dollars d'ici 2020 dans son activité pharmaceutique ce qui lui permettra tout d'abord de se focaliser sur la prestation de services.
Samsung a également mis en place une coentreprise avec Biogen Idec pour développer, fabriquer et commercialiser des biosimilaires (Samsung Bioepis).
Fujifilm et Kyowa Hakko Kirin ont également créé une coentreprise dans le développement de biosimilaires. En 2011, Fujifilm avait acheté le réseau Merck BioManufacturing, l'un des principaux fournisseurs de services de fabrication et de développement sous contrat pour l'industrie biopharmaceutique.

(6) Les prestataires de services - CROs et CMOs

Les CROs sont des sociétés de recherche contractuelle, des entreprises qui fournissent des services dans le domaine de la recherche biomédicale pour l'industrie pharmaceutique. Les CROs telles que Quintiles et Parexel fournissent des conseils en développement clinique et en réglementation, en pharmacologie clinique, en gestion des essais cliniques, en formation médicale et en remboursement. Un acteur méritant d'être cité, est le sud-coréen Celltrion, un CRO pour des sociétés telles que Hospira et HIKMA qui a lancé le premier anticorps biosimilaire de l'infliximab.

Les CMOs sous-traitent ou externalisent la fabrication de produits pharmaceutiques, comme le développement des médicaments, les essais cliniques, le conseil réglementaire ou la mise en place du dossier de remboursement d'un médicament.
Les CMOs telles que Lonza peuvent utiliser leurs ressources et leur expertise depuis le développement précoce jusqu'à la fabrication commerciale pour aider les entreprises à atteindre leurs objectifs stratégiques.

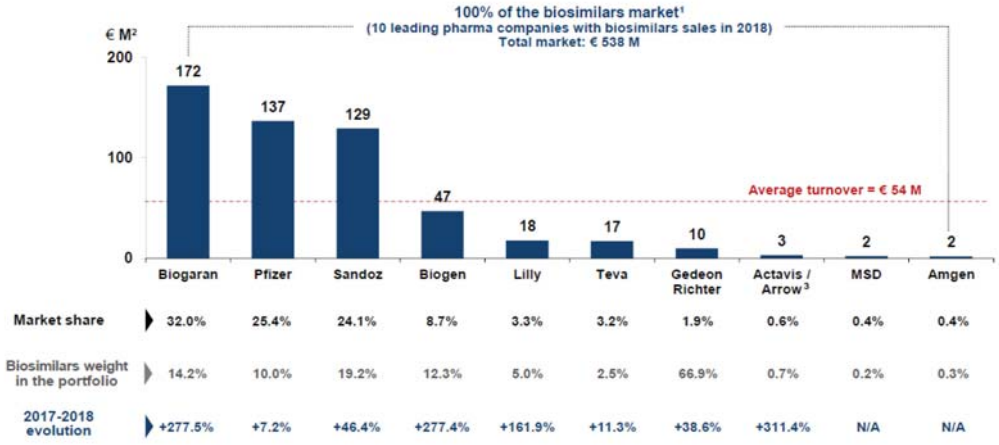


Figure 18 - Classement des 10 premiers laboratoires sur le marché des biosimilaires en France[32]

Les acteurs sont donc nombreux à se lancer dans cette course aux biosimilaires. Ci-dessus les 10 plus grandes compagnies à s'être lancées sur le marché des biosimilaires, la part de marché la plus élevée étant celle de Biogaran (32%), suivi par Pfizer (25,4%). Les évolutions les plus importantes sont pour Actavis/Arrow (+311,4%), Biogaran (+ 277,5%), Biogen (+277,4%) et Lilly (+161,9%).
En 2018, Biogaran, Pfizer et Sandoz ont généré individuellement plus de 100 M € de chiffre d'affaires et représentent ensemble environ 82% du marché français des biosimilaires en valeur.

iii) Cartographie des principaux biosimilaires

Voici une liste non exhaustive des biosimilaires présents sur le marché en Novembre 2019[33] :

[32] Source : GERS – Smart Pharma Consulting analyses. Consulté le 18 mars 2020.
[33] https://www.omedit-grand-est.ars.sante.fr/medicaments-biosimilaires Consulté le 2 mars 2020.

Substance Active	Biomédicament de référence	Médicament biosimilaire autorisé en Europe	Date d'autorisation EMA	Chute de brevet/lancement prévu en France	Médicament biosimilaire commercialisé en France *ou 26 Novembre 2019*	Chiffre d'affaire
adalimumab	Humira®	Amgevita® Solymbic® Cyltezo® Imraldi® Halimatoz® Hefiya® Hyrimoz® Hulio® Idacio®	22/03/2017 22/03/2017 10/11/2017 24/08/2017 25/07/2018 25/07/2018 26/07/2018 17/09/2018 02/04/2019	2018	Oui Non Non Oui Non Non Oui Oui Oui	197,6M€
bevacizumab	Avastin®	Mvasi® Zirabev®	14/01/2018 14/02/2019	2019	Non Non	/
énoxaparine sodique	Lovenox®	Inhixa® Thorinane® Crusia®	14/09/2016 14/09/2016 17/07/2017	2018	Non Non Oui	4,5M€
epoetine	Eprex®	Binocrit® Epoetin Alfa Hexal® Abseamed® Retacrit® Silapo®	28/08/2007 28/08/2007 28/08/2007 18/12/2007 18/12/2007	2008	Oui Non Non Oui Non	60,9M€
etanercept	Enbrel®	Benepali® Erelzi® Lifmior®	14/01/2016 23/06/2017 13/02/2017	2016	Oui Oui Non	21,3M€
filgrastim	Neupogen®	Tevagrastim® Ratiograstim® Filgrastim Hexal® Zarzio® Nivestim® Grastofil® Accofil®	15/09/2008 15/09/2008 06/02/2009 06/02/2009 08/06/2010 18/10/2013 18/09/2014	2009	Oui Non Non Oui Oui Non Oui	80,6M€
follitropine alfa	GONAL-f®	Ovaleap® Bemfola®	27/09/2013 27/03/2014	2015	Oui Oui	13,2M€
infliximab	Remicade®	Remsima® Inflectra® Flixabi® Zessly®	10/09/2013 10/09/2013 26/05/2016 18/05/2018	2015	Oui Oui Oui Non	175,5M€
insuline glargine	Lantus®	Abasaglar® Lusduna® Semglee®	09/09/2014 04/01/2017 22/03/2018	2016	Oui Non Non	17,8M€
insuline lispro	Humalog®	Insulin lispro Sanofi®	18/07/2017	2018	Non	/
pegfilgrastim	Neulasta®	Fulphila Pelgraz® Pelmeg® Udenyca® Ziextenzo® Grasustek® Cegfila®	20/11/2018 20/09/2018 20/11/2018 20/09/2018 22/11/2018 24/09/2019 19/12/2019	2018	Non Oui Oui Non Oui Non Non	80,8M€
rituximab	Mabthera® (seulement IV 100MG/10ML SOL INJ FL et 500MG/50ML SOL INJ FL)	Truxima® Blitzima® Ritamvia® Rituzena® Rixathon® Riximyo®	17/02/2017 13/07/2017 13/07/2017 13/07/2017 15/06/2017 15/06/2017	2017	Oui Non Non Non Oui Non	122,8M€
somatropine	Genotropin®	Omnitrope®	12/04/2006	2007	Oui	25,4M€
teriparatide	Forsteo®	Movymia® Terrosa®	11/01/2017 04/01/2017	2017	Non Non	/
trastuzumab	Herceptin® (la spécialité 600mg n'a pas de médicament biologique similaire associé)	Herzuma® Kanjinti® Ontruzant® Trazimera® Ogivri®	09/02/2018 16/05/2018 15/11/2017 26/07/2018 12/12/2018	2018	Oui Oui Oui Oui Oui	137,3M€

Tableau 6 - Biosimilaires présents sur le marché en Novembre 2019

Cette liste de biosimilaires est incluse dans la LFSS depuis 2014. Nous remarquons que certains biosimilaires ont déjà une AMM alors que le brevet du médicament biologique princeps n'est toujours pas tombé. Ceci est la preuve de l'enjeu des brevets et de leur perte pour l'industrie pharmaceutique.

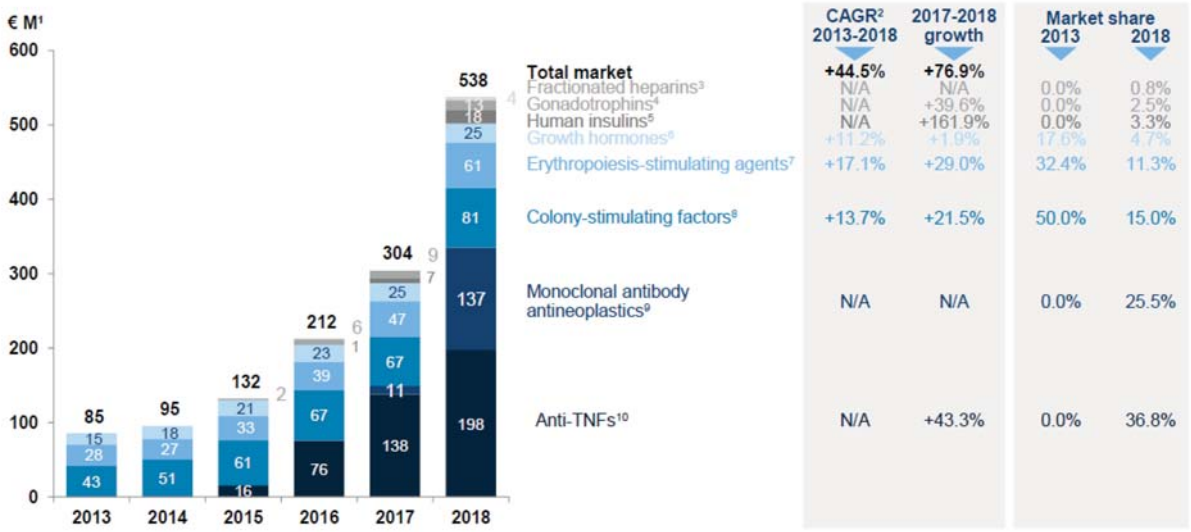


Figure 19 - Distribution du marché des biosimilaires par classe thérapeutique[34]

b) Tendances d'évolutions du marché des biosimilaires

Afin de permettre aux laboratoires de suivre les indicateurs clés du marché, le Groupement d'Intérêt Économique GERS (Groupement pour l'Élaboration et la Réalisation de Statistiques) a été créé. Le GIE GERS agit comme un tiers de confiance et collecte auprès des laboratoires, les ventes réelles que établissements de santé ont réalisées. Ces données sont mutualisées puis retransmises aux laboratoires.
Elles sont la donnée de référence pour les pouvoirs publics et permettent de construire les politiques de prix des médicaments à partir du niveau des ventes réalisées par classe thérapeutique et par produit.

En complément, des entreprises privées se sont spécialisées dans l'analyse de données telles IQVIA, et proposent des données spécifiques aux laboratoires pharmaceutiques.

Les principales données analysées sont les volumes de ventes d'un marché pharmaceutique et s'analysent : en Chiffre d'affaires (CA) et en nombre d'UCD (Unités Commune de Dispensation) vendues.
L'UCD est utilisée pour comptabiliser les dispensations hospitalières qui, contrairement aux ventes officinales, ne sont pas à la boîte mais à l'unité.

[34] GERS - Smart Pharma Consulting - Succeeding on the French Biosimilars Market. Consulté le 18 mars 2020.

Médicaments biologiques ville / l'hôpital
(prix fabricant HT)

millions d'euros	CA CMA oct'18		UCD CMA oct'18	
Total des ventes des produits biologiques	**7 358**	**-1,0%**	**261**	**+0,5%**
Marché ville	4 026	+2,9%	201	+0,5%
Marché hôpital*	3 332	+47,8%	60	+0,9%

* Le chiffre d'affaires à l'hôpital est valorisé au prix catalogue

Figure 20 - Médicaments biologiques ville / l'hôpital (prix fabricant HT)[35]

Médicaments biologique en ville
(prix fabricant HT)

Chiffre d'affaires

millions d'euros	Oct'18		Jan à oct'18		CMA oct'18	
Ventes sur prescription en ville (Spécialités d'origines + Biosimilaires)	**124**	**+3,4%**	**1 160**	**-0,6%**	**1 394**	**-0,7%**
Médicaments d'origines	106	-2,0%	1 011	-4,5%	1 221	-4,4%
Biosimilaires	18	+51,0%	149	+0,0%	173	+36,7%
Poids biosimilaires / total ville	14,7%	+4,6 pt	12,8%	+3,6 pt	12,4%	+3,4 pt

UCD

millions d'ucd	Oct'18		Jan à oct'18		CMA oct'18	
Ventes sur prescription en ville (Spécialités d'origines + Biosimilaires)	**5**	**+2,9%**	**49**	**-0,8%**	**58**	**-1,0%**
Médicaments d'origines	5	-4,9%	45	-4,4%	54	-4,5%
Biosimilaires	1	+188,5%	3	+110,2%	4	+109,6%
Poids biosimilaires / total ville	11,3%	+7,3 pt	6,8%	+3,6 pt	6,4%	+3,4 pt

Figure 21 - Médicaments biologique en ville (prix fabricant HT)[36]

Le constat est clair, le marché des biosimilaires à l'hôpital est dynamique mais encore trop peu limité en ville.

	2015	2016	2017	2018	Jan-juil 2019
Médicaments biologiques*	593,8 M€ (+191,1%)	1 008,3 M€ (+69,8%)	1 287,8 M€ (+27,7%)	2 275,9 M€ (+76,7%)	1 272,5 M€ (+88,6%)
dont biosimilaires	124,5 M€ (+36,4%)	205,8 M€ (+65,3%)	297,8 M€ (+44,7%)	530,4 M€ (+78,1%)	446,8 M€ (+61,7%)
Part des biosimilaires dans le marché hôp. des méd. biol.* (UCD)	20,7%	21,2%	30,3%	4,7%	6,4%
Part des biosimilaires dans le marché ville des méd. biol.* (UCD)	51,1%	4,8%	9,7%	9,9%	19,6%

* Médicaments de référence et biosimilaires / à périmètre courant

Figure 22 - Evolution du chiffre d'affaire des médicaments biologiques dont biosimilaires (en ville et à l'hôpital), de 2015 à juillet 2019[37]

Le chiffre d'affaires des médicaments biologiques a atteint 2 275,9 M€ en 2018 et a augmenté de plus de 76% grâce à l'arrivée sur le marché du biosimilaire d'Humira® : l'adalimumab, de l'enoxaparine (Lovenox®) et de trastuzumab (Herceptin®).
En revanche, à l'hôpital, le poids des biosimilaires en UCD par rapport au marché des médicaments biologiques a fortement baissé passant de 30,3% en 2017 à 4,7% en 2018. Cette baisse est liée au développement encore limité des biosimilaires de Herceptin® et de Lovenox®

[35] https://www.ims-pharmastat.fr/marche-du-medicament-en-france# Consulté le 18 mars 2020.
[36] https://www.ims-pharmastat.fr/marche-du-medicament-en-france# Consulté le 18 mars 2020.
[37] Le baromètre du médicament - Indicateurs GERS GIE – Octobre 2019. Consulté le 18 mars 2020.

(commercialisation au cours du second semestre 2018) qui ne contrebalancent pas encore le poids de leurs médicaments biologiques princeps.
De janvier à Juillet 2019, le chiffre d'affaires des médicaments biologiques continue de progresser (+88,6%). On observe également une augmentation en ville du poids des biosimilaires (19,6% versus 9,9% en 2018).

Prenons l'exemple du marché des rhumatismes inflammatoires chroniques (RIC), il existe 3 principaux leaders sur ce marché : Humira (biosimilaire : adalimumab), Enbrel (biosimilaire : étanercept) et Remicade (biosimilaire : infliximab).
Humira et Enbrel sont des médicaments appartenant au marché de ville, alors que Remicade est un produit hospitalier.
Il est important d'effectuer une analyse séparée de ces deux marchés car ils correspondent à des parcours patients différents et donc à des business différents.
Ci-dessous des cas d'application avec Infliximab (marché hospitalier) et étanercept (marché de ville).

i) Pénétration des biosimilaires à l'hôpital - Cas d'application de l'Infliximab

Comme nous avons pu le voir précédemment, la pénétration des biosimilaires sur le marché hospitalier dépend des modalités d'achats et des appels d'offre à l'hôpital principalement, mais également des mesures d'incitations qui ont été mises en place pour l'établissement de santé, et pour les services des hôpitaux.
Comment cela fonctionne ? Le système de santé français est distribué sur 13 régions avec un secteur public qui concentre 80 % des besoins en médicaments en France et un secteur privé qui représente 20 %. Il existe 3 groupements nationaux (UniCancer, UniHA et l'AP-HP), 20 groupements hospitaliers régionaux et 5 groupes privés. 9 des groupements représentent 80% du marché global.
→ Comment fonctionne le public ? Lancement d'une procédure d'Appels d'Offres par groupements : taille variable (selon le nb d'adhérents); durée variable (2 à 4 ans); date de début variable (selon calendrier des marchés) et relance de plusieurs procédures selon aires thérapeutiques.
Certains critères sont à respecter et un système de point avec une note finale sont attribués : critères produit (Dossier Technique, tolérance, sécurité, packaging, reconstitution et administration…) + critères qualité (données cliniques documentation supply, contribution au bon usage et détails livraison) et services = 65% et prix (conditions commerciales) = 35%.
Comment se prépare un appel d'offres public ? à M-6 mois : rédaction du Cahier des Charges, évaluation des besoins et discussions préparatoires avec les acheteurs/coordinateurs. Au Mois 0, publication de l'appel d'offres au Bulletin Officiel des Annonces des Marchés Publics (BOAMP), ainsi qu'au Journal Officiel de l'Union Européenne. Le but d'avoir un appel d'offre, est de permettre une "pression concurrentielle". Ainsi que le médicament en concurrence soit un biologique princeps ou un biosimilaire, le prix et les remises qui lui seront accordées, seront en fonction de critères de choix décisifs. A M+1 mois : construction et transmission de l'offre. à M+3 mois : notification des résultats puis ensuite analyse des résultats et suivi contractuel.

→ Comment fonctionne le privé ? Les centrales d'achats et des cliniques indépendantes (CAHPP, Helpevia et Cacic) mettent en place des négociations nationales et retiennent 2 ou 3 fournisseurs. Les groupements d'achat et les propriétaires de cliniques mettent en place une négociation nationale et retiennent 1 fournisseur préférentiel.
Taille variable (selon le nb d'adhérents) ; Durée variable (1 à 2 ans) ; date de début variable (selon calendrier des marchés) ; mono ou bi référencement ; travail de fond à réaliser pour développer l'interchangeabilité.

Lorsque le prix d'achat est inférieur au tarif de remboursement, la différente entre ces deux tarifs sera répartis équitablement, entre l'Assurance Maladie et l'hôpital.
Et si le prix d'achat est supérieur au tarif de remboursement, le différentiel sera à la charge de l'établissement de santé. Celui-ci aura donc tout intérêt à choisir le produit proposant le prix le plus faible.

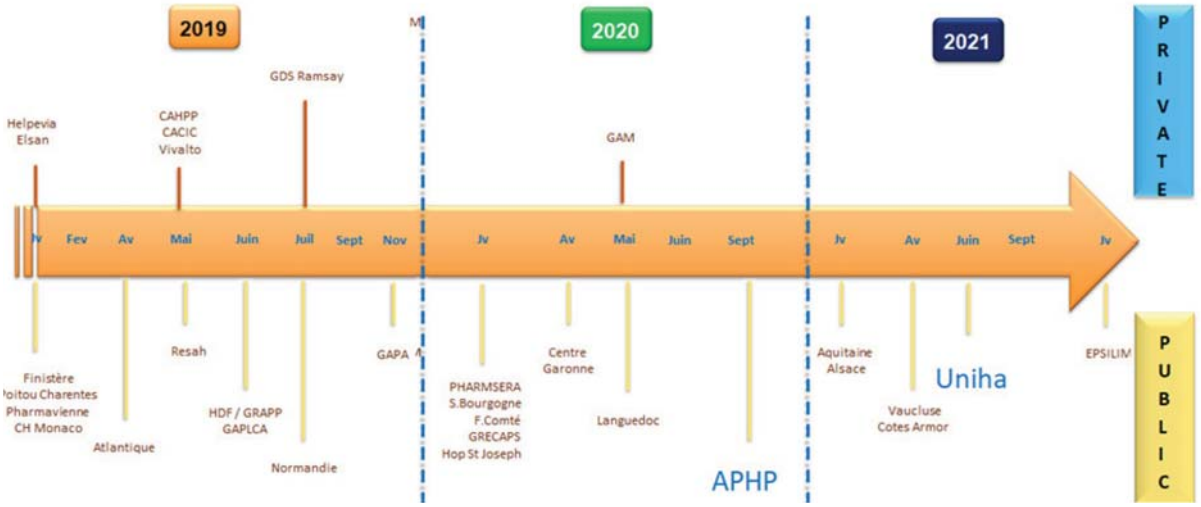


Figure 23 - Répartitions des appels d'offres entre le privé et le public

Dans le but d'illustrer l'évolution de la pénétration des biosimilaires sur le marché hospitalier, prenons l'exemple de l'Infliximab, un anticorps monoclonal anti TNF-alpha, indiqué chez des patients ayant une maladie chronique inflammatoire comme par exemple : la maladie de Crohn, la rectocolite hémorragique, la polyarthrite rhumatoïde, la spondylarthrite ankylosante, psoriasis et rhumatisme psoriasique.
L'infliximab est administré par voie intra-veineuse et est donc réservé à un usage hospitalier.

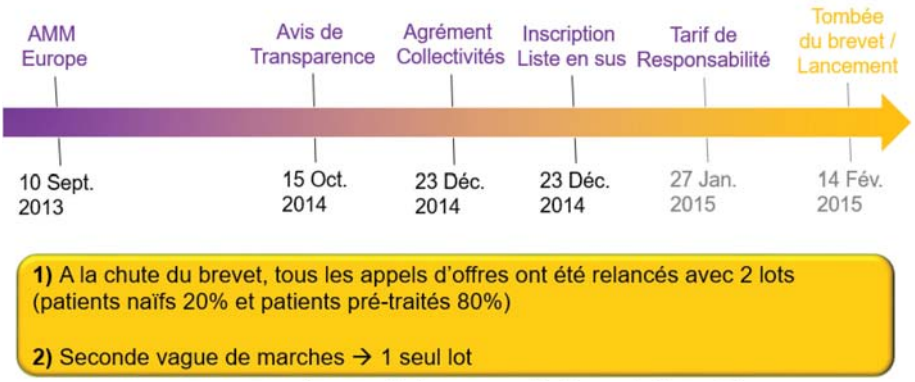


Figure 24 - L'histoire du lancement d'Inflectra (infliximab)

A savoir que 50% du marché Infliximab repose sur 2 acteurs UniHA et l'AP-HP et que la majeure partie des ventes se concentrent à UniHA et dans le Privé.

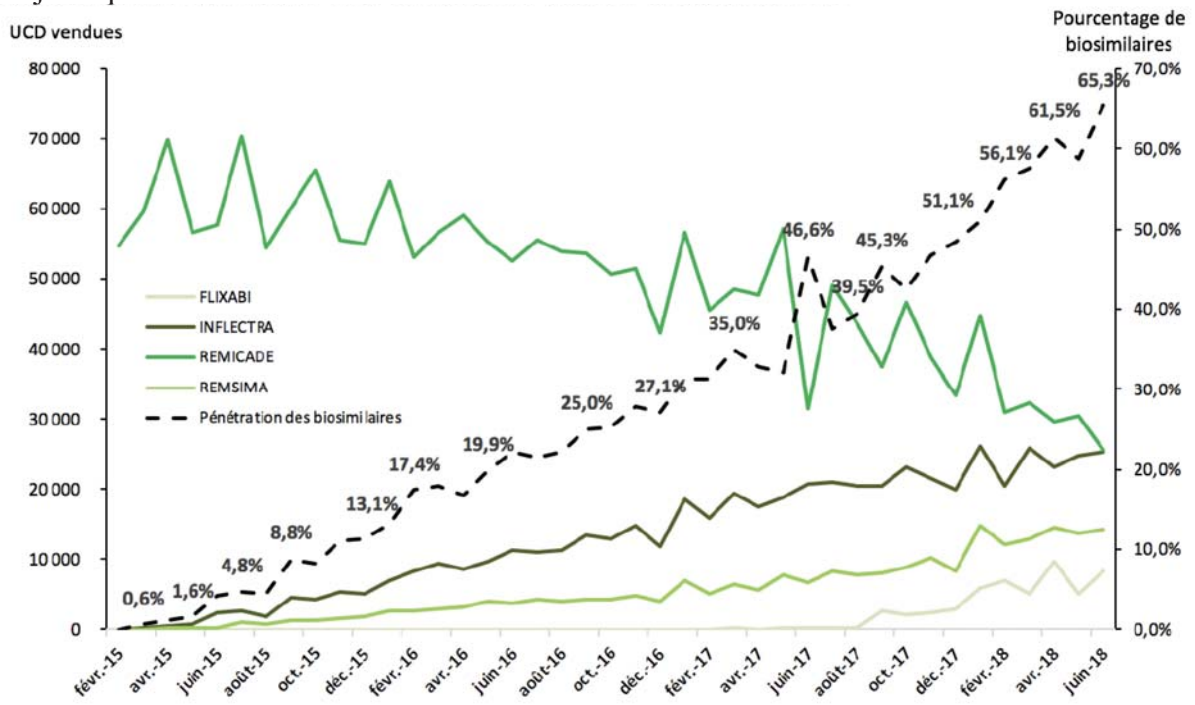


Figure 25 - Evolution dans le temps de la pénétration des biosimilaires de l'infliximab à l'hôpital (en UCD vendues)[38]

Il existe 3 biosimilaires : Inflectra, Flixabi et Remsima, Remicade étant le médicament biologique princeps. Avec ce graphique, on observe qu'en trois ans et demi, les biosimilaires (ensemble des 3), ont réussis à pénétrer le marché à hauteur d'environ 65%. Cependant, même si la pénétration est considérable, on observe que l'interchangeabilité/switch du biologique princeps vers le biosimilaire ne possède pas les mêmes taux de conversion dans tous les hôpitaux français. Certains services/Hôpitaux font partis de l'expérimentation, dans laquelle des incitations financières sont versées en fonction du taux de prescription de biosimilaires.

[38] Données GERS 2018 - Consulté le 18 mars 2020.

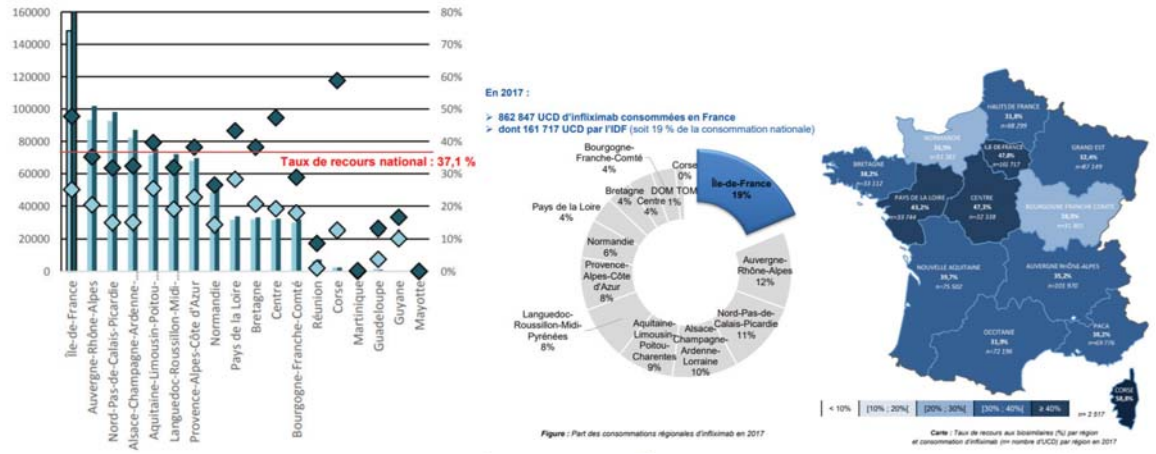


Figure 26 - Taux de recours aux biosimilaires de l'infliximab selon différents établissements de santé en France (classement régional)[39]

On observe sur cette figure que la région ile de France, est la plus grande utilisatrice de biosimilaire. La dynamique de recours aux biosimilaires est bien plus importante en Ile de France et influence le niveau national.
Le taux de recours aux biosimilaires régional > national (47,8% versus 37,1% en 2017) (76,9% versus 59,9% en 2018).
Cette dynamique est due à la présence en Ile de France d'établissements publics comme l'AP-HP qui fait partie des acteurs majeurs dans le recours aux biosimilaires. 27 établissements de santé d'Ile de France concentrent environ 95% de l'utilisation d'infliximab : 18 publics (dont le CHU), 5 ESPIC et 4 privés.

On remarque également qu'à la suite de l'adoption de l'article 51, essais sur 45 hôpitaux recevant une incitation financière suite à la prescription de biosimilaire, le taux de prescription de biosimilaire d'infliximab a tendance à augmenter.

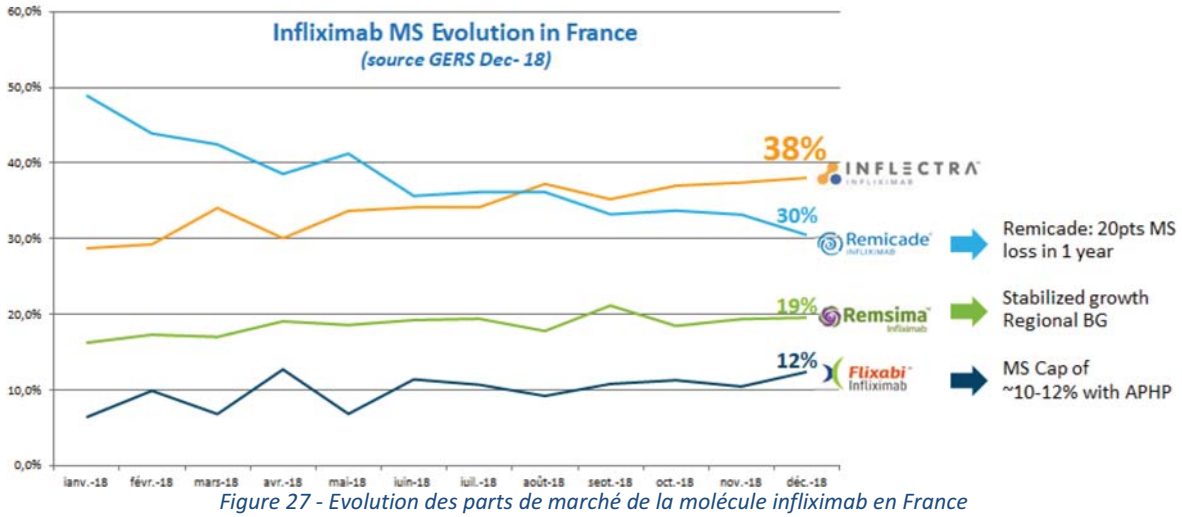


Figure 27 - Evolution des parts de marché de la molécule infliximab en France

[39] http://www.omedit-idf.fr/wp-content/uploads/2019/06/4a_Donnees-regionales-relatives-aux-consommations-des-medicaments-biosimilaires-VD-diapos.pdf Consulté le 22 mai 2020.

ii) Pénétration des biosimilaires en ville - cas d'application de l'étanercept

La pénétration des biosimilaires en ville ne possède pas du tout la même dynamique. Il existe encore de trop nombreux freins pour que la prescription se fasse aussi "facilement" qu'à l'hôpital comme par exemple une mauvaise formation/information des médecins spécialistes, la non-substitution par le pharmacien de ville, l'absence d'incitations financières pour le médecin de ville etc.

Dans le but d'illustrer l'évolution de la pénétration des biosimilaires sur le marché de ville, prenons l'exemple de l'étanercept, un anticorps monoclonal anti TNF-alpha, indiqué chez des patients ayant une maladie chronique inflammatoire comme par exemple : la polyarthrite rhumatoïde, la spondylarthrite ankylosante, le psoriasis et un rhumatisme psoriasique. L'étanercept est administré en sous-cutanée et n'est donc pas réservé qu'à un usage hospitalier puisqu'il existe des formes préremplies (stylo, seringue, flacon avec poudre) permettant au patient d'être autonome avec son traitement. Le patient pourra lui-même s'occuper de réaliser ses injections, ou il pourra demander à une infirmière de réaliser cet acte, et il pourra récupérer son traitement et le renouveler directement en officine de ville.

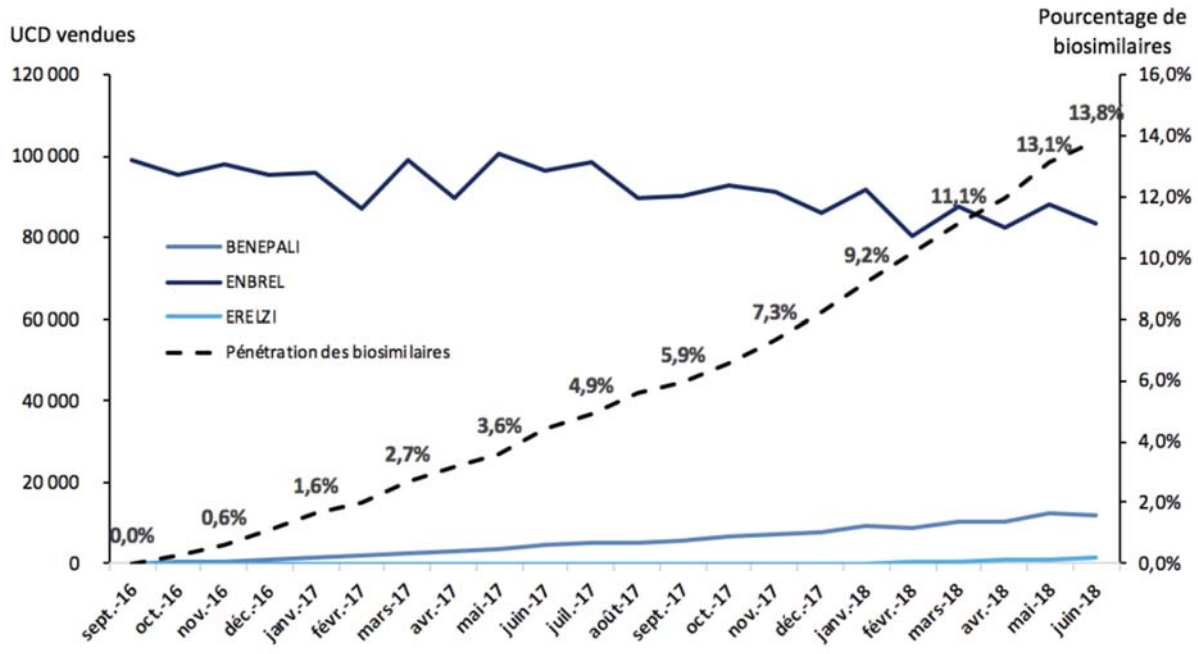


Figure 28 - Evolution dans le temps de la pénétration des biosimilaires de l'étanercept en ville (en UCD vendues)

Il existe 2 biosimilaires de l'étanercept : Benepali et Erelzi, Enbrel étant le médicament biologique princeps. Avec ce graphique, on observe qu'en deux ans et demi, les biosimilaires (ensemble des 2), ont réussis à pénétrer le marché à hauteur de seulement 14%. Ces biosimilaires ont une pénétration linéaire, et on voit que Enbrel perd 1% de part de marché par mois en 2018.
Les raisons de la faible pénétration sont environnementales : la décision de la prescription reste

celle du médecin spécialiste, et les patients doivent aller à l'hôpital s'ils veulent switcher de traitement.
Et elles sont aussi dû aux réactions des autorités de santé avec la mise en places d'incitations financières sur la prescription de biosimilaires (article 51 - mise en place d'un plan expérimental dans 45 hôpital).
On voit qu'après la mise en place de l'article 51, il y a une augmentation sensible de l'utilisation des biosimilaires d'Enbrel - étanercept dans les hôpitaux où une incitation financière a été mise en place. Et la moitié des prescriptions est issue des cabinets de médecins spécialistes. Le reste provenant de l'hôpital.

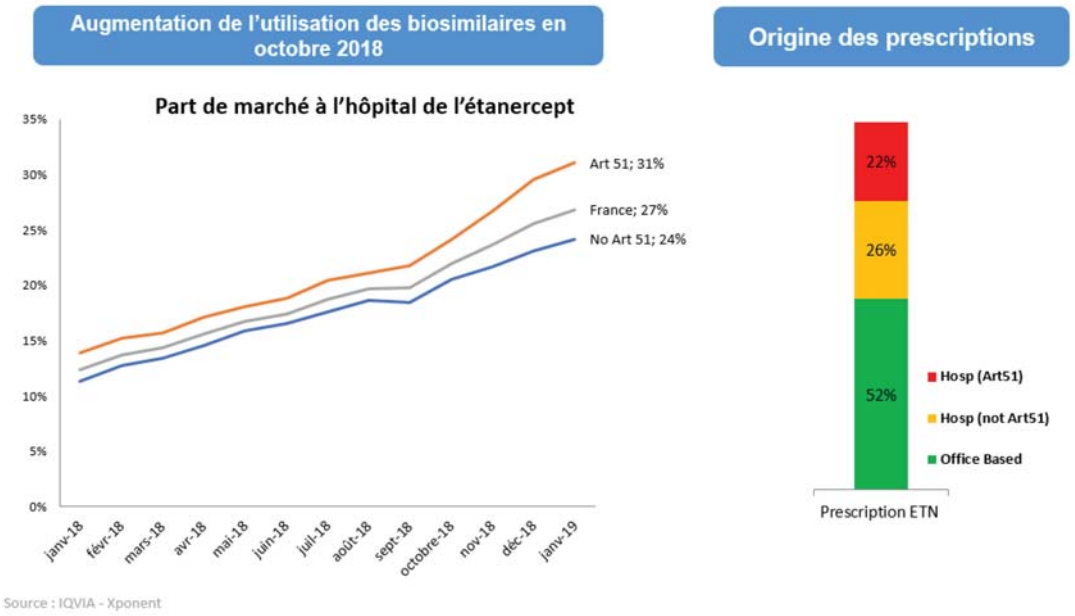


Figure 29 - Evolution des parts de marché de l'étanercept (biosimilaire) en 2018

Cette faible pénétration des biosimilaires en ville, surtout comparé aux autres pays européens est principalement dû à la non-substitution par le pharmacien de ville et par le manque de formation et d'informations des professionnels de santé de ville.
Il existe donc un fort potentiel de progression pour l'adoption des biosimilaires et cela fait partis des enjeux d'ici 2020 de favoriser la progression de la prescription des biosimilaires.

iii) La place des biosimilaires dans le parcours de soin : des stratégies différentes entre l'hôpital et la ville

Le développement des biosimilaires sur le marché français est porté par la prescription des médecins spécialistes qui sont encouragés par des mesures incitatives mises en place par les autorités de santé et certains directeurs d'hôpitaux.

Les autorités de santé et les payeurs ont introduit une série de mesures pour inciter les médecins des hôpitaux et des cabinets à prescrire plus de biosimilaires, soit en tant que traitement initial, soit lors d'une interruption de traitement.
L'objectif de pénétration des biosimilaires à été fixé à 80% d'ici 2020 selon le ministère de la santé.

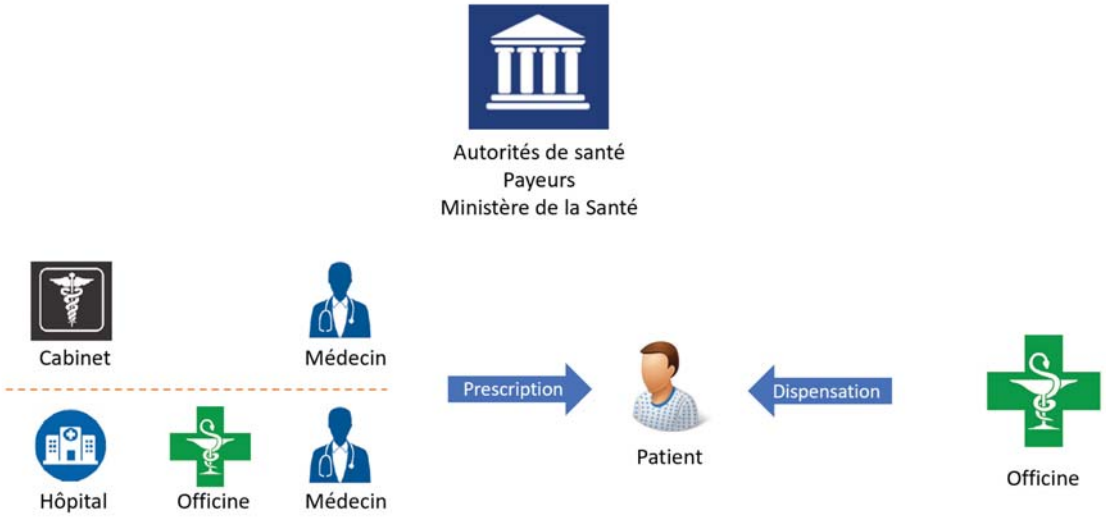


Figure 30 - Acteurs dans le parcours de soin de prescription d'un biosimilaire

La prescription de biosimilaires est très différentes selon le biosimilaires à prescrire, et selon le type de pathologie.
Les pharmacies d'hôpitaux vont jouer un rôle essentiel dans l'achat de ces biosimilaires, la présence dans les stocks de l'hôpital et donc dans les produits disponibles à la recommandation et dispensation à l'hôpital.

Après dix ans d'implantation en France, la pénétration des biosimilaires se fait à deux vitesses. En milieu hospitalier, ce type de solution thérapeutique connaît un bon dynamisme et est largement plébiscité par la majorité des spécialistes concernés (rhumatologie, oncologie, etc.). A l'inverse, dès que l'on sort "en ville", leur développement est très faible.

Le marché français des biosimilaires est donc divisé en deux segments différents qui nécessitent, de la part des sociétés pharmaceutiques, différentes stratégies, tactiques et modèles d'organisation pour réussir.

A l'hôpital :
- Prescrit, acheté et délivré dans les hôpitaux (infliximab, rituximab, trastuzumab).
- Tarification gratuite pour les médicaments inclus dans le système T2A - Tarif de responsabilité fixé par le CEPS pour les médicaments en tête de liste T2A (infliximab et rituximab)
- Principalement acheté via des appels d'offres et dans une moindre mesure par le biais d'accords négociés
- Possibilité d'accorder des remises aux hôpitaux
- Forte pression sur les prix
- Activité médicale réalisée par les MSL pour rassurer les prescripteurs sur la qualité des biosimilaires
- Activité de gestion des grands comptes réalisée par les KAM pour remporter les appels d'offres et mettre en place un plan de suivi
- Taille du marché 2018 : 164 millions d'euros (prix net)

- Croissance du marché de 2007 à 2008 : + 119% (ventes nettes)
- Rentabilité des principaux acteurs : moyenne à élevée

En ville :

-Prescrit par des spécialistes hospitaliers et de ville, achetés et livrés par les pharmacies hospitalières et de ville (époétine, filgrastim) ou les pharmacies de ville uniquement (follitropine alfa, somatropine)
- Prix de départ fixé par le CEPS initialement à -30% ou -40 % en dessous du produit biologique d'origine sur les segments de l'hôpital et du marché de détail, respectivement
- Le niveau des remises aux pharmacies de ville est limité à un maximum de 2,5% du prix départ qui est généralement accordé par les grossistes
- Pression limitée sur les prix des ventes au détail
- Activité médicale réalisée par les MSL pour rassurer les prescripteurs sur la qualité des biosimilaires - Activité promotionnelle exercée par les marketeurs et les médecins
- Taille du marché en 2018 : 194 millions d'euros (prix net = liste de prix)
- Croissance du marché de 2007 à 2018 : + 62% (ventes nettes)
- Rentabilité des principaux acteurs : élevée

iv) Pourquoi une telle différence de pénétration des biosimilaires entre le marché de l'hôpital et de la ville ?

Comme vu précédemment, les marchés de ville et hospitalier sont très différents et ne fonctionnent pas de la même manière.

Le marché hospitalier est un marché très concurrentiel. Les laboratoires produisant le biologique princeps ont la possibilité d'avoir une stratégie qui concurrence sur le prix, les services et le produit ; et tout dépendra de la place stratégique du produit, dans la maladie et dans le portefeuille du laboratoire. Alors que les laboratoires produisant un biosimilaire, n'ont pas pu bénéficier dès le départ d'un prix fort, permettant de gros bénéfices pour réinvestir en R&D ou dans la mise en place de services. Dans les appels d'offres, les laboratoires produisant le princeps, peuvent remporter car ils ont un prix qui est aligné sur le biosimilaire et en plus ils ont un nom connu par le médecin, leurs coûts ont été amortis et ils proposent déjà toute une gamme de services.
Les laboratoires commercialisant les biosimilaires vont produire avec un risque très faible (ils profitent de la notoriété et des études des biologiques princeps) ; ils produisent à très faible coût ce qui leur permettra de vendre moins cher (et toujours avec une grosse marge qui sera dégagée) mais ils vont donc devoir s'imposer sur le marché en proposant un prix plus bas que leurs concurrents, mais tout en gardant un prix juste et non pas en "bradant" le prix de leurs biosimilaire.
En baissant trop le prix d'un biosimilaire, tout comme pour les génériques, il existe un risque que les coûts pour le biosimilariseur (maintien d'une filiale dans un pays, mise en place d'un système de pharmacovigilance ad hoc, respects de multiples exigences légales), ne soient pas

couverts par les revenus générés par la vente de leurs biosimilaires.

Dans le marché de la ville, les laboratoires maîtrisent moins la concurrence qu'ils ont sur la ville, et ce seront plutôt des décisions stratégiques s'apparentant à celles prises avec les génériques - quelles sont les attentes en terme de promotion, quels efforts doivent être mis en place, la protection grâce à la non substitution du pharmacien, la difficulté des pharmaciens à approvisionner et les incitations sont différentes (moins élevées). Le fait d'être sur un marché de ville est également un avantage pour le laboratoire princeps, car comme le renouvellement peut se faire en ville, le patient ne se déplacera pas à l'hôpital et il n'y aura donc pas de switch vers un biosimilaire.

A l'hôpital, il y a donc eu de nombreux changements facilitant l'adoption et l'utilisation des biosimilaires, avec la présence des laboratoires biosimilaires dans les appels d'offres, quotas, mises en place d'incitations et conciliation médicamenteuse (rôle du pharmacien) permettant d'aller vers un biosimilaire. Lors d'une consultation à l'hôpital, le médecin pourra initier et/ou réévaluer le traitement et il sera plus facile d'initier ou switcher vers un biosimilaire. Et pour rappel, la prescription initiale d'un biosimilaire se fait toujours à l'hôpital. Alors qu'en ville, les acteurs ne bénéficient pas d'incitatifs financier, les pharmaciens n'ont pas de rôle majeur et ne peuvent pas substituer et sensibilisent très peu le patient aux biosimilaires.

De plus, les prix entre l'hôpital et la ville diffèrent :

Biosimilar Pricing Rules

Category	Rule
Hospital biosimilars	The biosimilar's price cannot exceed 70% of the pre-patent expiry price of the reference biological. The reference drug's price is cut by at least 30%. After 24 months and 48 months, prices are cut by between 10% and 30%, depending on the difference between the actual price paid by hospitals and the price set by the CEPS. A price cut of more than 30% may be applied if the price paid by hospitals is 50% or less of the CEPS price.
Retail biosimilars	The biosimilar's price cannot exceed 60% of the pre-patent expiry price of the reference biological, and the reference product's price is cut by at least 20%. Subsequent price cuts are based on the relative market share of the biosimilar and reference drug.

Source: IQVIA research

Tableau 7 - Le Prix des biosimilaires : des règles différentes entre l'hôpital et la ville

Les graphiques ci-dessous permettent d'analyser les différences d'évolution entre des biosimilaires présents sur le marché de ville (étanercept) et de l'hôpital (infliximab).

Cas d'application de l'étanercept (ville) :

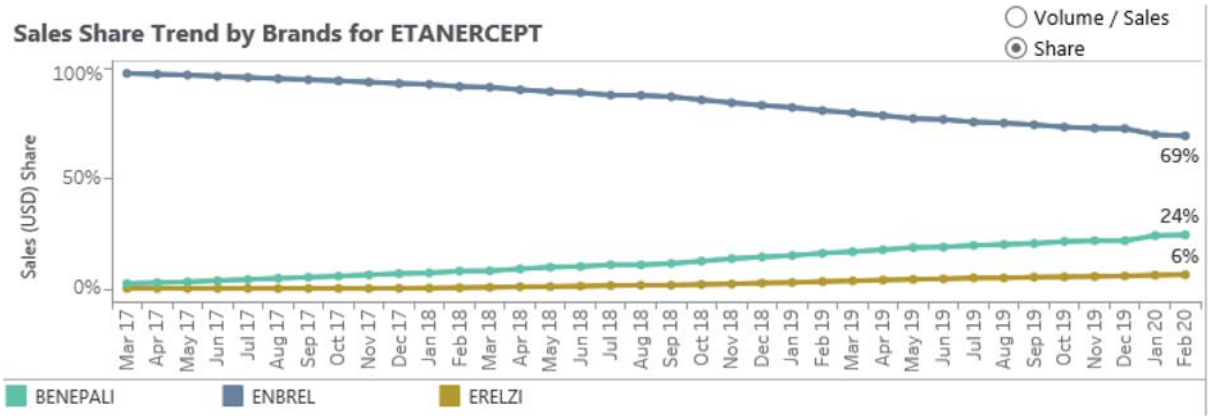


Figure 31 - Part de marché de l'étanercept (marché de ville)

On observe en effet, que Enbrel, le princeps, arrive à conserver sa place de leader par rapport aux biosimilaires entrant sur le marché. La décroissance est là mais très faible.

Cas d'application de l'infliximab (hôpital) :

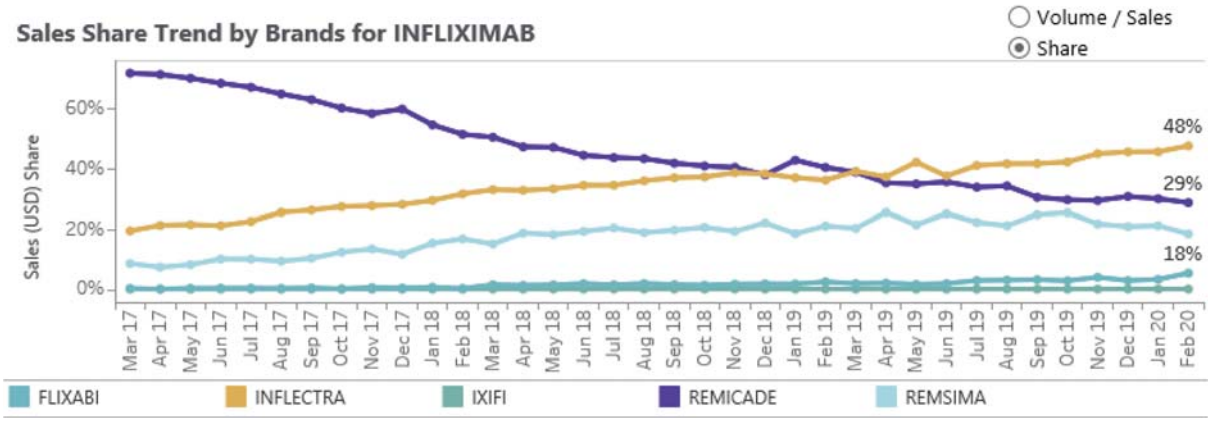


Figure 32 - Part de marché de l'infliximab (marché hospitalier)

Pour l'infliximab (hôpital), on voit que la pénétration sur le marché de ce biosimilaire a été très rapide, et Remicade (princeps) a vu ses parts de marché chuté dès l'arrivé de ce biosimilaire et ceci s'explique par le fait que Inflectra a remporté l'appel d'offres de l'AP-HP, ce biosimilaire est arrivé avec un prix bien plus bas que le princeps.

c) Etat des lieux des mesures législatives en France

i) Substitution et interchangeabilité (switch)

La prescription initiale est la première prescription d'un médicament à un patient. Celle-ci peut être restreinte. Par exemple, pour des médicaments « à prescription initiale hospitalière », elle est réservée aux praticiens exerçant dans des établissements de santé publics ou privés. Cela signifie que seul le praticien hospitalier pourra initier le traitement, et cela nécessitera une ordonnance particulière. Elle pourra cependant être renouvelée en ville.
Avec les biosimilaire cette prescription initiale hospitalière aura toute son importance car cela permettra au patient d'accéder directement à un médicament à plus faible coût et cela évitera toute interchangeabilité ou switch par la suite s'il est bien stabilisé avec ce biosimilaire.

La substitution consiste à délivrer (officine ou PUI) un médicament à la place d'un autre ayant la même dénomination commune internationale, et sans avoir à consulter le prescripteur.
La substitution par le pharmacien, d'un biologique par un autre figurant sur la liste des médicaments biosimilaires de l'ANSM, n'est pas possible à ce jour[40].

L'interchangeabilité ou switch [41] est « un acte médical qui consiste, à l'initiative du prescripteur, à remplacer un médicament biologique par un autre similaire.
Elle peut avoir lieu à tout moment au cours du traitement.
Elle doit être raisonnée et tenir compte de l'intérêt du patient. Les trois conditions suivantes doivent être respectées : 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). »
L'interchangeabilité est possible lors que les deux médicaments possèdent la même efficacité et sécurité.

Le cross switching correspond à l'interchangeabilité entre deux biosimilaires. Le reverse switching correspond à changer un biosimilaire par son médicament princeps.

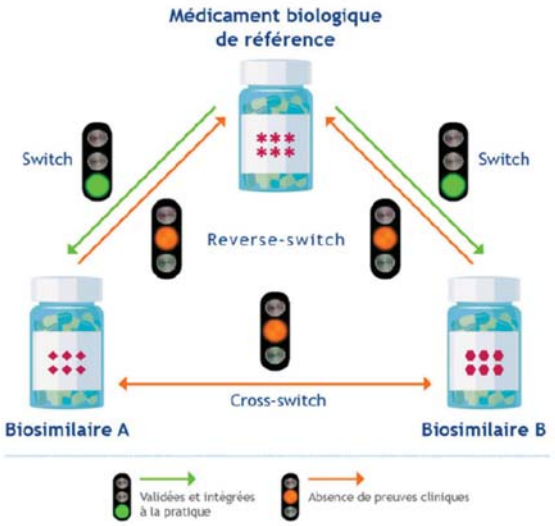


Figure 33 - Mécanisme du switch d'un biologique princeps vers un biosimilaire

Voici ci-dessous quelques éléments de contexte.
En France en 2014, interchangeabilité et substitution sont possibles seulement à l'initiation[42] [43]:

[40] https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-11/bum_medicaments_biosimilaires_v1.pdf Consulté le 24 juillet 2020.
[41] https://www.ansm.sante.fr/Activites/Medicaments-biosimilaires/Les-medicaments-biosimilaires/(offset)/0 Consulté le 24 juillet 2020.
[42] Vidal. Médicaments biosimilaires. Infos pratiques juillet 2015. Disponible sur : https://www.vidal.fr/infos-pratiques/id13307. Consulté le 28/02/2020.

[43] Ministère des Affaires Sociales et de la Santé. Décret no 2016-960 du 12 juillet 2016 relatif à l'inscription des médicaments biologiques similaires sur la liste de référence des groupes biologiques similaires. JO de juillet 2016. Consulté le 28/02/2020

	Initiation de traitement par un médicament biologique	Renouvellement ou poursuite du traitement
Médecin Prescripteur et décisionnaire	Le prescripteur porte sur la prescription la mention expresse **"en initiation de traitement"**. Dans tous les cas, le prescripteur peut exclure, pour des raisons particulières tenant au patient, la possibilité de substitution par la mention expresse "non substituable" portée sur la prescription sous forme exclusivement manuscrite.	Sauf dans l'intérêt du patient, le même médicament biologique que celui initialement délivré au patient est prescrit et le prescripteur porte sur la prescription la mention expresse **"non substituable, en continuité de traitement"**.
Pharmacien Un droit de substitution fortement encadré	La substitution est autorisée sous 3 conditions : - le médicament biologique similaire délivré doit appartenir au même groupe biologique similaire* que le médicament prescrit. - le prescripteur ne doit pas avoir exclu la possibilité de cette substitution. - lorsque le pharmacien délivre, par substitution au médicament biologique prescrit, un médicament biologique similaire du même groupe, il inscrit le nom du médicament qu'il a délivré sur l'ordonnance et informe le prescripteur de cette substitution. **A ce jour, la substitution n'est pas possible, le décret n'ayant pas été publié.**	Le pharmacien assure la dispensation de ce même médicament biologique lors du renouvellement de la prescription ou d'une nouvelle ordonnance de poursuite de traitement.
Sur le plan économique, si la spécialité est inscrite sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux, la substitution ne doit pas entraîner une dépense supplémentaire pour l'assurance maladie supérieure à la dépense qu'aurait entraînée la délivrance du médicament biologique similaire le plus cher du même groupe.		

Tableau 8 - Modalités de substitution de la prescription à la délivrance

* Regroupement d'un médicament biologique princeps et de ses médicaments biologiques similaires.

En 2017, les règles en vigueur ont évolué permettant à l'interchangeabilité d'être possible à tout moment du traitement. La loi de financement de la sécurité sociale (LFSS) 2017 a fait évoluer les règles de recours aux médicaments biosimilaires permettant de remplacer à n'importe quel moment du traitement de remplacer le biologique par un biologique similaire (article L. 5125-23-2 du code de la santé publique). Depuis octobre 2017[44],[45],[46],[47], la liste de référence des groupes biologiques similaires comprenant les médicaments biologiques princeps et leurs biosimilaires, est disponible sur le site internet de l'ANSM.

La prescription des biosimilaires est désormais encouragée : l'Instruction n°DGOS/PF2/DSS/1C/DGS/PP2/CNAMTS/2017/244 du 3 août 2017 relative aux médicaments biologiques, à leurs biosimilaires, et à l'interchangeabilité en cours de traitement résume la position du Ministère de la santé sur ces points et encourage la prescription de biosimilaire :

[44] ANSM. Etat des lieux sur les médicaments biosimilaires. Rapport Mai 2016. Consulté le 28 février 2020.
[45] HAS. Les médicaments biosimilaires. Bon usage du médicament. Novembre 2017. Consulté le 28 février 2020.
[46] Ministère des solidarités et de la santé, Ministère de l'action et des comptes publics. Instruction N° DGOS/PF2/DSS/1C/DGS/PP2/CNAMTS/2017/244 du 3 août 2017 relative aux médicaments biologiques, à leurs similaires ou « biosimilaires », et à l'interchangeabilité en cours des traitements. Consulté le 28 février 2020.
[47] ANSM. Liste de référence des groupes biologiques similaires. Disponible sur : http://ansm.sante.fr/Activites/Medicamentsbiosimilaires/Les-medicaments-biosimilaires/(offset). Consulté le 28 février 2020.

“1) Un médicament biosimilaire peut être prescrit à tout moment du traitement. Il est désormais possible de remplacer à tout moment du traitement un médicament biologique par un médicament biologique similaire.
2) La prescription d’un médicament biosimilaire induit la même obligation d’information du patient ou de traçabilité que les médicaments biologiques princeps, mais aucune obligation supplémentaire. La prescription de tout médicament s’accompagne d’une information adaptée au patient. Elle concerne notamment la spécificité des médicaments biologiques, qu’ils soient biosimilaires ou non. En cas de changement entre deux médicaments biologiques, le prescripteur informe le patient. La prescription d’un médicament biologique comporte la dénomination commune du médicament, ainsi que son nom de marque ou nom de fantaisie.”

Cette disposition a permis de lever les contraintes administratives concernant l’interchangeabilité par les médecins, mais également les freins au référencement et à l’utilisation de biosimilaires au sein des structures hospitalières.

	Traitement par un médicament biologique
Médecin	Interchangeabilité possible à tout moment du traitement sous conditions d’information du patient et de traçabilité dans le Dossier Médical Personnel (DMP). Le suivi du patient doit être effectué. La prescription d’un médicament biosimilaire n’induit aucune obligation supplémentaire.
Pharmacien	La traçabilité du médicament biologique délivré doit être assurée dans le Dossier Pharmaceutique (DP). La substitution lors de la délivrance d’un médicament biologique par un autre figurant sur la liste des médicaments biosimilaires de l’ANSM, n’est pas possible à ce jour, en l’absence de décret d’application.
Patient	Doit être informé par le prescripteur et donner son accord. Un consentement écrit n’est à ce jour pas requis.
Pour un produit administré à un patient plus d’une fois, les risques en termes de sécurité et l’efficacité du traitement en cas d’alternance entre médicament interchangeable ne doivent pas dépasser les risques d’utiliser le médicament de référence ou le biosimilaire sans alternance.	

Tableau 9 - Modalités d’interchangeabilité de la prescription à la délivrance

La loi de financement de la Sécurité sociale pour 2020 (PFSS 2020)[48] a supprimé le droit de substitution des officinaux pour les médicaments biologiques.
Le médecin est le seul levier du développement et de l’adoption des biosimilaires. La possibilité pour le pharmacien de substitué prévue depuis 2014, et uniquement en initiation de traitement, n’avait jamais été mise en place en absence de décret d’application. La décision d’abroger cette mesure est motivée par l’impossibilité, « pour des raisons de traçabilité et de sécurité sanitaire de mettre en œuvre une substitution au moment de la délivrance du produit ».
Dans le cas où la prescription est libellée en DCI, sans nom de marque, le pharmacien doit

[48] http://www.assemblee-nationale.fr/dyn/15/amendements/2296/AN/1368 Consulté le 28 février 2020.

prendre contact avec le prescripteur pour déterminer la spécialité qui doit être délivrée aux patients.

ii) Dispositifs d'incitations à la prescription

Les autorités de santé sont déterminées à accélérer la pénétration des biosimilaires, mais ils restent prudents pour éviter tout risque potentiel de santé publique. En effet, la prescription des biosimilaires constitue un enjeu très important pour le système de santé français ; et l'un des axes les plus important dans l'amélioration des prescriptions de médicaments consiste à favoriser l'adoption et l'utilisation des biosimilaires.
Depuis 2016, plusieurs mesures d'acceptions/d'incitations ont été mises en place concernant les biosimilaires.

(1) Le contrat d'amélioration de la qualité et de l'efficience des soins (CAQES)[49]

Le CAQES (créé par l'article 81 de la LFSS 2016 et entré en vigueur en janvier 2018) est un contrat qui alliant les Agences Régionales de Santé, les organismes locaux d'assurance maladie et les établissements de santé.
Il est constitué[50] :

- « D'un volet obligatoire pour tous les établissements de santé relatif au bon usage des médicaments, des produits et prestations.
- De volets additionnels concernant les transports, la pertinence et l'amélioration des pratiques. Ces volets additionnels sont conclus avec les établissements identifiés dans le cadre du dialogue annuel, du plan pluriannuel régional de gestion du risque et d'efficience du système de soins (PPRGDRESS) et du plan d'actions pluriannuel régional d'amélioration de la pertinence des soins (PAPRAPS).

Le volet obligatoire relatif au bon usage des médicaments, des produits et des prestations s'applique à tous les établissements de santé quel que soit leur secteur d'activité. Il regroupe les dispositions des anciens CBU, CAQOS PHMEV-LPP et liste en sus.
Ce volet socle fixe des obligations aux établissements de santé, qui sont déclinées en plan d'actions dont la réalisation est mesurée sur la base d'indicateurs.
Deux types d'indicateurs :
- Indicateurs obligatoires : fixés au niveau national et applicables à tous les établissements
- Indicateurs complémentaires : définis au niveau régional, en collaboration avec l'Assurance Maladie, l'ARS, l'OMEDIT et les représentants des établissements et des professionnels de santé.

La volonté nationale et régionale est d'adapter le plan d'actions à la situation et à l'activité de

[49] https://www.occitanie.ars.sante.fr/contrat-damelioration-de-la-qualite-et-de-lefficience-des-soins-caqes Consulté le 19 mars 2020.
[50] https://www.occitanie.ars.sante.fr/contrat-damelioration-de-la-qualite-et-de-lefficience-des-soins-caqes Consulté le 19 mars 2020

chaque établissement au regard notamment des indicateurs, y compris ceux obligatoires, et de la disponibilité des données.

C'est un dispositif contractuel fusionnant 4 dispositifs existants :

1. Le contrat de bon usage des médicaments, produits et prestations (CBU)
2. Le contrat pour l'amélioration de la qualité et de l'organisation des soins sur les prescriptions hospitalières de médicaments exécutées en ville, la liste des produits et prestations et les dépenses de transport (CAQOS PHEV, liste en sus, transport)
3. Le contrat de pertinence des soins
4. Le contrat d'amélioration des pratiques en établissement de santé (CAPES)

Objectifs :

L'objectif est de simplifier les dispositions contractuelles existantes pour l'amélioration de la qualité, la sécurité et la pertinence des soins et des prescriptions et pour favoriser la maîtrise des dépenses d'Assurance Maladie. Ce dispositif a pour but de mettre en place un environnement de confiance avec une communication claire et transparente qui facilitera l'adhésion aux biosimilaires, aussi bien par les PDS que par les patients.

5 grandes thématiques sont abordées au sein du volet obligatoire :

- Amélioration et sécurisation de la prise en charge médicamenteuse et du circuit du médicament et des produits et prestations (LPP)
- Développement des pratiques pluridisciplinaires ou en réseau, déploiement de la pharmacie clinique (conciliation médicamenteuse)
- Promotion de la prescription des produits du répertoire des génériques ou biosimilaires
- Engagements relatifs aux dépenses PHEV
- Engagements relatifs aux dépenses et au respect des référentiels pour les médicaments et dispositifs médicaux de la liste en sus

Le volet additionnel pertinence a pour objectif d'accompagner les professionnels dans la démarche d'amélioration de la pertinence des soins.
Les programmes inscrits dans ce volet doivent avoir été publiés au préalable dans le plan d'actions pluriannuel régional d'amélioration de la pertinence des soins (PAPRAPS), élaboré en concertation avec l'instance régionale d'amélioration de la pertinence des soins (IRAPS).
- Le volet additionnel transports remplace l'ancien contrat d'amélioration de la qualité et de l'organisation des soins (CAQOS). Son objectif est à la fois de maîtriser les dépenses de transport de patients prescrits par l'établissement, financés sur l'enveloppe des soins de ville et d'inciter et accompagner les établissements dans l'évolution de leurs pratiques de prescription et de commande des transports (évolution des modes de transport, mise en œuvre d'une plateforme centralisée…)
- Le volet additionnel amélioration des pratiques (CAPES) a pour objectif d'accompagner les établissements les plus en retard sur le plan de la qualité et de la sécurité de certaines pratiques médicales. Les risques identifiés sont le risque infectieux, le risque médicamenteux et le risque de rupture dans le parcours de soins.

Le CAQES est donc un contrat progressif qui fixe des objectifs aux établissements de santé déclinés en plan d'actions, dont la réalisation est mesurée sur la base d'indicateurs, permettant d'engager ainsi des actions considérées comme prioritaires, soit par le niveau national, soit par le niveau régional.

Un nouveau CAQES est prévu pour 2021 :
L'article 64 de la LFSS 2020 a modifié les dispositions législatives s'appliquant au CAQES.
Le nouveau CAQES applicable au 1er janvier 2021 s'articulera autour d'une quinzaine d'indicateurs nationaux et régionaux centrés sur l'amélioration de la pertinence et de l'efficience des soins. La distinction entre le volet obligatoire relatif aux produits de santé et les volets additionnels est supprimée.
Les textes réglementaires d'application sont prévus pour le printemps 2020.
2020 est donc une année transitoire 2020.
En amont de l'application des nouveaux CAQES en 2021, il est proposé de tester en 2020 avec les établissements ciblés et volontaires, quatre indicateurs nationaux.
Les 4 premiers indicateurs offriront la possibilité aux établissements volontaires de récupérer 20 à 30% des économies générées en 2021 sur les résultats constatés en 2020 ».

(2) Ordre Ministériel

Ordre Ministériel (lancés en 2017) : DGOS, DSS, DGS et UNCAM ont publié un ordre en Octobre à l'attention de l'Agence Régionale de la Santé (ARS) pour qu'elle encourage l'utilisation des biosimilaires via l'information des patients, via une harmonisation des prescriptions des prescripteurs en faveur des BS, en aidant les hôpitaux à organiser des appels d'offres dès qu'un biosimilaire arrive sur le marché et en développant des outils financiers pour mesurer les économies relatives aux BS.
Cet ordre a pour but de suivre les recommandations de l'ANSM et de favoriser l'interchangeabilité d'un médicament biologique par un biosimilaire et ceci à n'importe quel stade du traitement du patient, et dans le respect des conditions données par l'ANSM.
Cet ordre contient également des objectifs de taux de prescription de biosimilaire à atteindre selon les modalités de délivrance (prescription hospitalière ou prescription hospitalière exécutée en ville) : en ce qui concerne les prescriptions hospitalières exécutées en ville, il est préconisé que les initiations de traitement comportant un médicament biologique soient réalisées dans plus de 70% des cas avec le biosimilaire. Et de même pour la poursuite de traitement, un taux de 70% de recours au biosimilaire est fixé en ville.
Et enfin, cet ordre encourage le changement de prescription d'un médicament biologique princeps vers un biosimilaire, lorsque le traitement est en cours, et que le prescripteur se trouve face à deux stratégies thérapeutiques équivalentes.

(3) Loi de Financement de la Sécurité Sociale - PLFSS

PLFSS et article 51 : L'arrivée des biosimilaires sur le marché français a nécessité la mise en place d'un cadre législatif afin d'assurer le contrôle de leur utilisation.
La LFSS 2014 a introduit deux nouvelles dispositions importantes :
- Élaboration d'un répertoire de groupes biologiques similaires par l'ANSM

- L'octroi du droit de substitution

Ceci a permis la création d'une liste de référence des groupes biologiques similaires. Cette liste est présentée par dénomination commune de la substance. Lors de l'application en 2016, il y en avait 11 : adalimumab, énoxaparine, époétine, étanercept, filgrastim, follitropine alfa, infliximab, insuline glargine, rituximab, somatropine, tériparatide. Avec en regard le nom du médicament princeps et celui des médicaments biologiques similaires, dont certains ne sont pas encore commercialisés.

Pour chaque médicament est précisé : le nom, le dosage, la forme pharmaceutique, le nom du titulaire de l'AMM et le nom de l'entreprise exploitant le médicament, les indications thérapeutiques, la posologie et les excipients à effet notoire si besoin.

Ces médicaments sont interchangeables. Le prescripteur décidera de remplacer un médicament biologique par un autre similaire et à n'importe quel moment du traitement.

La LFSS 2017 fait suite à la publication de l'Article L-5125-23-2 du Code de la Santé Publique (remplacement à tout moment du traitement d'un médicament biologique par un biosimilaire) et à l'analyse en continue des données d'efficacité et de sécurité concernant les biosimilaires dans l'Union Européenne, et de l'évolution des connaissances concernant les biosimilaires. La LFSS 2017 a par ailleurs mis en place des dispositifs d'informations/formation et de promotions de l'utilisation des biosimilaires. Ces actions ont pour but de sensibiliser les professionnels de santé, qui prescrivent des médicaments biologiques, sur les économies potentielles pouvant être réalisées grâce à l'utilisation des biosimilaires mais également d'améliorer la confiance de tous (spécialistes, médecins et patients) envers les biosimilaires. L'outil principal développé par la HAS est la fiche de bon usage des biosimilaires.

Dans le cadre de la LFSS 2018, un dispositif incitatif a été mis en place pour valoriser les efforts des établissements de santé qui prescrivaient certains médicaments biosimilaires (des prescriptions hospitalières exécutées en ville (PHEV)). Ce dispositif a été appliqué à tous les établissements ayant signé le CAQES.

Ce dispositif offre un intéressement de 20% de l'écart de prix entre le biosimilaire et son princeps.

La dotation versée à l'établissement de santé dépendra donc du taux de recours réalisé aux médicaments biosimilaires, et du volume de prescription de l'établissement, soit Volume de prescription x rémunération marginale x taux de recours.

Voici les rémunérations marginales des produits concernés :

- 30 € pour l'étanercept
- 1,15 € pour l'insuline glargine
- 31,30€ pour l'adalimumab

Dans le cadre de la LFSS 2020[51] a supprimé le droit de substitution des officinaux pour les médicaments biologiques.

Le médecin est le seul levier du développement et de l'adoption des biosimilaires.

[51] http://www.assemblee-nationale.fr/dyn/15/dossiers/plfss_2020 Consulté le19 mars 2020

La possibilité pour le pharmacien de substitué prévue depuis 2014, et uniquement en initiation de traitement, n'avait jamais été mise en place en absence de décret d'application. La décision d'abroger cette mesure est motivée par l'impossibilité, « pour des raisons de traçabilité et de sécurité sanitaire de mettre en œuvre une substitution au moment de la délivrance du produit ».
Afin d'accompagner et d'encourager le développement des biosimilaires, le PLFSS 2020 incite les établissements de santé à acheter et prescrire davantage de ce type de médicaments, en substitution des médicaments biologiques princeps.

(4) Expérimentation nationale en 2019

En février 2019, le Ministère des Solidarités et de la Santé et la Caisse nationale d'assurance maladie ont lancé un appel à candidature incitant les prescriptions hospitalières de biosimilaires délivrés en ville. La démarche repose sur le volontariat et le but est de tester un nouveau système d'intéressement pour encourager, et valoriser la prescription des biosimilaires par les établissements de santé, lorsque celle-ci est exécutée en ville (PHEV).
Ceci consiste en une incitation des services hospitaliers prescripteurs et non pas de l'établissement de santé, à la différence de ce qui avait été mis en place avant, ce qui permettra d'assurer une plus grande diversité d'approvisionnement.
L'adalimumab a été retenu pour cet appel à projet pour la classe des anti-TNF alpha.

(5) La rémunération sur objectifs de santé publique (ROSP)[52]

La ROSP a été mise en place en 2012 et a subi une réévaluation en 2016 lors de la convention médicale.
La ROSP est un système mis en place par l'Assurance Maladie pour compléter le paiement à l'acte et la rémunération socle en médecine libérale. Son but est de contribuer à faire évoluer les pratiques médicales pour atteindre les objectifs de santé définis par la convention médicale et ceci grâce à la fixation d'objectifs comme par exemple des objectifs de suivi de pathologies chroniques, de prévention et d'efficience.
L'ensemble des indicateurs représente un maximum de 940 points et la valeur d'un point est de 7 euros.
C'est donc une rémunération complémentaire pour les médecins généralistes en fonction d'objectifs fixés par l'Assurance maladie.
La ROSP prend en compte l'efficience et l'effort de prescription d'un biosimilaire par le médecin et plus particulièrement de la prescription du biosimilaire de l'antidiabétique Lantus (Insuline glargine).
Initialement, en 2016, l'objectif cible était > à 10%, avec un seuil minimal de 10 boîtes. Mais ces objectifs ont évolué en 2017 dans le cadre de la ROSP 2017-2021, et dans le cadre de l'optimisation du volet de l'efficience des prescriptions, l'objectif cible à atteindre est

[52] https://www.ameli.fr/medecin/exercice-liberal/remuneration/remuneration-objectifs/medecin-traitant-adulte Consulté le 20 mars 2020.

désormais supérieur à 20% de prescription du biosimilaire, et le seuil minimal est de 20 boites ce qui rapporte 30 points.

Prescriptions de biosimilaires (en nombre de boîtes) parmi les prescriptions d'insuline glargine			
Objectif intermédiaire	Objectif cible	Seuil minimal	Points
5 %	≥ 10 %	10 boîtes	30

Tableau 10 - Indicateurs consacrés à l'optimisation et l'efficience des prescriptions - Prescriptions de biosimilaires (en nombre de boîtes) parmi les prescriptions d'insuline glargine

D'après le rapport publié par la CNAM[53], la prescription de biosimilaires parmi les prescriptions d'insuline glargine en ville est en progression : +0,2 points fin 2016 et +2,8 points fin 2017 mais ces résultats restent nettement en-dessous des objectifs fixés.
On peut donc se demander pourquoi cette évolution est si faible. Est-ce un manque de motivation et d'efforts de la part des médecins de ville, l'incitation financière est-elle trop faible, existe-t-il toujours un manque d'informations et de formations quant aux résultats d'efficacité et de qualité des biosimilaires ?

(6) Autres incitations

Il existe également d'autres dispositifs d'incitation mais d'ordre réglementaire. Beaucoup d'entre eux sont des initiatives régionales consistant en des sessions de formations/information sur les biosimilaires, comme par exemple l'organisation de tables rondes, de colloques, formations en ligne, et ceci dans le but d'émettre des recommandations pour favoriser la pénétration des biosimilaires.
Nous pouvons citer les "Ateliers de Giens" en 2014[54] qui a permis de proposer une procédure simplifiée : le médecin prescripteur est l' acteur de l'information et de la confiance, et c'est à lui de mettre en place un suivi des patients traités par biomédicaments ; cela accélèrera l'accès au marché des biosimilaires.
Également, la formation en ligne sur le site de Vidal pour tester ses connaissances, regarder des témoignages de médecins expert concernant leurs retours suite à la prescription de biosimilaires.
Et aussi, le séminaire organisé par la région Grand Est et promu par l'ARS/Omedit/Assurance Maladie/Université de Strasbourg, donnant les éléments nécessaires pour promouvoir la prescription par les professionnels de santé, partager les connaissances et élaborer une réflexion sur le développement de l'utilisation des biosimilaires ne négligeant pas les enjeux économiques considérables.

[53] https://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/CNAM_-_Dossier_de_presse_Rosp_2017_-_25_Avril_2018.pdf Consulté le 20 mars 2020.

[54] https://www.researchgate.net/publication/273487414_Biosimilaires_de_la_technique_au_medicoeconomique Consulté le 20 mars 2020.

Ces actions sont donc très nombreuses à être mises en places et permettent indirectement de favoriser la pénétration des biosimilaires sur le marché.

d) Intérêts et enjeux de l'utilisation des biosimilaires

Les biomédicaments représentent un enjeu crucial pour la France, car la recherche qui a été associé à leur développement à impliquer le recours à des qualifications élevées et ayant de nombreuses retombées positives sur la croissance économique du pays (emplois, productivité, dynamique économique) et sont depuis, au cœur de la recherche et du développement industriel.
Cependant, la durée de leur développement est longue et les procédés mis en place pour leur fabrication sont complexes menant ainsi à un prix élevé de ces biomédicaments, et à un poste de dépense très important pour l'assurance maladie.
Ce poste de dépenses est devenu une grande préoccupation pour les pouvoirs publics interrogeant ainsi sur la question de la pérennité du système de protection sociale en France, mais aussi sur l'équité et l'optimisation de l'accès à ces thérapeutiques coûteuses par tous les patients.

Le fait de voir les brevets des biomédicaments chuter ou expirer à brève échéance, a permis à d'autres laboratoires de rentrer sur ce marché dans le but de développer des biosimilaires.

i) Enjeux économiques

La mise sur le marché des biosimilaires est un véritable enjeu économique et offre un nouveau levier de maîtrise des dépenses de santé en France. Premièrement, le coût plus faible des biosimilaires, 20% à 30% moins cher que le biologique princeps, permet des économies colossales pour les services hospitaliers ainsi qu'en ville, permettant ainsi de réinvestir cet argent économisé ailleurs, comme par exemple dans de nouvelles ressources humaines ou matérielles.
Deuxièmement, le fait d'avoir un biosimilaire avec un faible coût permet de stimuler l'offre et la concurrence tout en induisant une diminution des prix et des marges des princeps, et tout en garantissant la qualité, l'efficacité et la sécurité des médicaments → cela permet donc un accès moins onéreux aux traitements.
L'hôpital pourra adapter les appels d'offre et faire jouer la concurrence entre les médicaments disponibles, et tout en trouvant des marges d'efficience efficaces.
Les économies réalisées contribuent à optimiser la prise en charge des patients en leur permettant d'avoir accès à l'innovation, en traitant la majeure partie des patients et sans dépenser plus d'argent. Le montant des économies réalisées dépendra étroitement de l'adhésion de tous les professionnels de santé et des patients à cette démarche d'adoption des biosimilaires.
A savoir : en 2018, les dix médicaments les plus onéreux ont coûté 3,3 milliards d'euros à la Sécurité sociale, soit 12 % des dépenses totales. Et parmi ces 10 médicaments, 8 sont des biologiques.

VILLE

Rang	Produit	DCI	CA CMA	Evol (%)	PdM (%)
1	LUCENTIS	RANIBIZUMAB	375	2,2%	1,8%
2	HUMIRA	ADALIMUMAB	363	-15,2%	1,7%
3	ELIQUIS	APIXABAN	356	33,1%	1,7%
4	IBRANCE	PALBOCICLIB	333	69,6%	1,6%
5	EYLEA	AFLIBERCEPT	311	6,9%	1,5%
6	XARELTO	RIVAROXABAN	289	6,7%	1,4%
7	DOLIPRANE	PARACETAMOL	236	-2,0%	1,1%
8	IMBRUVICA	IBRUTINIB	226	16,9%	1,1%
9	XTANDI	ENZALUTAMIDE	210	12,4%	1,0%
10	ZYTIGA	ABIRATERONE ACETATE	208	13,1%	1,0%

(en millions d'€)
CA valorisé en PFHT

HOPITAL

Rang	Produit	DCI	CA CMA	Evol (%)	PdM (%)
1	KEYTRUDA	PEMBROLIZUMAB	466	64,6%	4,1%
2	OPDIVO	NIVOLUMAB	462	13,6%	4,0%
3	REVLIMID	LENALIDOMIDE	340	25,4%	3,0%
4	AVASTIN	BEVACIZUMAB	246	-0,1%	2,1%
5	PRIVIGEN	IMMUNOGLOBULINES HUMAINES	227	-8,1%	2,0%
6	CLAIRYG	IMMUNOGLOBULINES HUMAINES	220	25,3%	1,9%
7	DARZALEX	DARATUMUMAB	183	25,5%	1,6%
8	PERJETA	PERTUZUMAB	166	13,2%	1,4%
9	LOVENOX	ENOXAPARINE SODIQUE	163	3,0%	1,4%
10	IMNOVID	POMALIDOMIDE	153	7,0%	1,3%

(en millions d'€)
CA valorisé en prix tarif

Tableau 11 - Les 10 médicaments les plus générateurs de chiffre d'affaires en janvier 2020[55]

C'est également un enjeu financier pour l'industriel, car celui-ci devra mettre en œuvre son propre système de production et de contrôle. Il devra assurer la démonstration de la bioéquivalence et réaliser des essais cliniques. Le développement d'un médicament biosimilaire dure en moyenne 5,5 ans soit 2 fois plus de temps que celui d'un générique (2,5 ans). Les investissements en recherche et développement s'élèveraient entre 50 à 100 millions de USD. A cela il faudra ajouter le coût de la construction d'infrastructures spécifiques avoisinant les 150 à 200 millions de USD.

Voici un cas illustrant les économies réalisées grâce à l'utilisation des biosimilaires. Sur ce graphique, on peut observer les dépenses de l'assurance maladie pour les médicaments biologiques (indiqués dans maladies inflammatoires en rhumatologie/gastro-entérologie/dermatologie) en 2016/2017 (données de l'assurance maladie).

[55] Sell In GERS - http://www.gie-gers.fr/wp-content/uploads/2020/02/Présentation-TDBM-GIE-GERS-2020_01.pdf Consulté le 20 mars 2020.

PRODUITS	Montant remboursé Année 2016	Montant remboursé Année 2017	Croissance €	Croissance %
TOTAl ENBREL	237 469 903	220 384 652	- 17 085 251 €	- 7 %
TOTAL BIOSIMILAIRES Etanercept	8 711 713	8 711 713 €		
TOTAL Etanercept	237 732 020	229 096 365	- 8 635 655 €	- 4 %
Total HUMIRA	465 245 755	482 762 416	17 516 662 €	4 %
TOTAL CIMZIA	42 317 877	47 106 412	4 788 536 €	11 %
TOTAL ANTI-TNF SC	839 203 962	854 902 347	15 698 385 €	2 %
ORENCIA + ROACTEMRA SC	60 462 316	72 398 341	11 936 025 €	20 %
TALZ+OTEZLA	1 131 050	17 063 325	15 932 275 €	1 409 %
TOTAL COSENTYX	12 290 935	61 244 902	48 953 967 €	398 %
TOTAL STELARA	62 139 867	77 453 155	15 313 289 €	25 %
TOTAL JAK Inh		630 421	630 421 €	
TOTAL DÉPENSES AMBULATOIRES	975 228 130	1 083 692 491	108 464 361 €	11 %

Tableau 12 - Dépenses de l'assurance maladie en ville 2016-2017[56]

Dépenses hospitalières de médicaments 2016-2017 valorisés TR (source GERS)				
PRODUITS	Montant remboursé Année 2016	Montant remboursé Année 2017	Croissance €	Croissance %
REMICADE	271 931 923	205 147 922	- 66 784 001	- 25%
Biosimilaires infliximab	75 691 461	129 827 029	54 135 568	72%
Total infliximab (TR)	347 623 384	334 974 951	- 12 648 433	- 4%
Infliximab Estimé prix net	250 000 000	200 000 000	- 50 000 000	- 20%
Anti-TNF SC	7 684 852	7 265 455	- 419 397	- 5%
ORENCIA IV+ ROACTEMRA IV	61 965 108	62 926 447	961 339	2%
MABTHERA 10%	30 904 515	30 104 864	- 799 651	- 3%
TOTAL HÔPITAL (prix TR)	448 177 859	435 271 717	- 12 906 142	- 3%

Tableau 13 - Dépenses de l'assurance maladie à l'hôpital en 2016-2017[57]

En 2014, d'après les données de l'Assurance Maladie, les dépenses annuelles de remboursement des anti-TNF s'élevaient à pratiquement 1 milliard d'euros : 280 millions d'euros pour l'infliximab (Remicade®), 395 millions pour l'adalimumab (Humira®) et 264

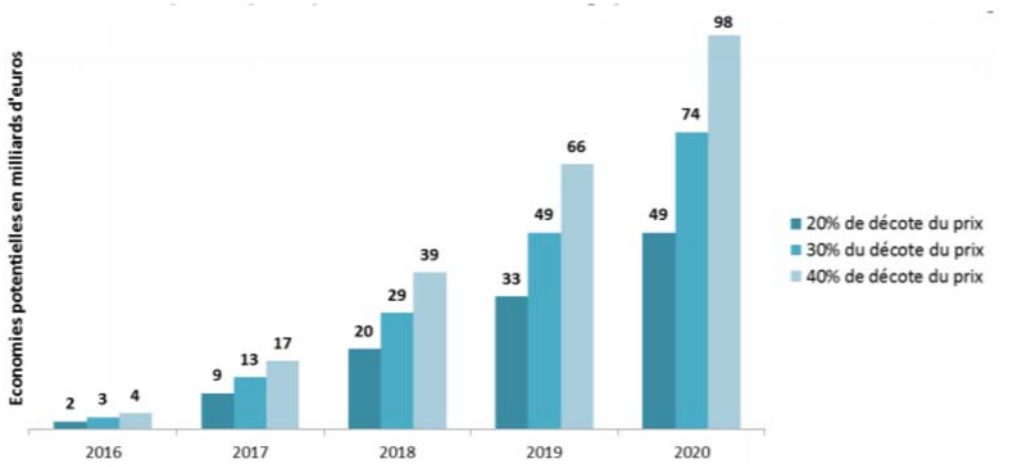
[56] https://www.medecinesciences.org/en/articles/medsci/full_html/2019/12/msc190225/T2.html Consulté le 23 mars 2020.

[57] https://www.medecinesciences.org/en/articles/medsci/full_html/2019/12/msc190225/T2.html Consulté le 23 mars 2020.

millions pour l'étanercept (Enbrel®).
En 2017, ces dépenses avaient atteint un total de pratiquement 1,5 milliard d'euros. On peut donc considérer que si l'on substituait l'utilisation d'Enbrel® et Humira®, des économies colossales pourraient être réalisées, ce qui répondrait à l'objectif fixé par le PLFSS 2018 fixant un objectif de 40 millions d'euros d'économies grâce l'utilisation des biosimilaires.

L'association GEMME relève que « les médicaments biologiques qui vont perdre leur brevet d'ici à 2030 représentent un chiffre d'affaires de 3,5 milliards d'euros (ville + hôpital) »

Le système de santé peut ainsi économiser plus de 680 millions d'euros, pour une dépense actuelle de près d'1,5 milliard d'euros par an - d'après la cour des comptes, interviewée dans les Echos en 2017



Source : IMS Health, MIDS, IMS Health Market Prognosis ; IMS Insitute for Healthcare Informatics, Dec 2015 – Delivering on the Potential of Biosimilar Medecines, The Role of Functioning Competitive Markets. March 2016.

Figure 34 - Potentielles économies générées par les biosimilaires combinées dans l'UE 5 et les Etats-Unis pour 8 principaux médicaments biologiques entre 2015 et 2020

ii) Enjeux cliniques

Le deuxième enjeu que nous pouvons citer est clinique et réside dans la maîtrise du profil moléculaire, dans la variabilité intrinsèque et dans la reproductibilité, tous ces critères permettant d'assurer la similarité entre le biologique princeps et son biosimilaire. Cette équivalence est importante car elle conditionne deux paramètres importants du profil clinique :
- Le profil d'efficacité et la réponse thérapeutique, reliés à la structure tridimensionnelle de la molécule, à son profil de glycosylation.
Ainsi, si le profil de glycosylation est différent, si la protéine est mal glycosylée ou partiellement dégradée lors d'une des étapes (purification ou mise en forme pharmaceutique) alors la molécule pourra être moins efficace et ce ne sera pas détecté par les méthodes analytiques appliquées lors des contrôles de lot de médicament.
- Le risque de réaction immune : ces macromolécules sont des substances immunogènes.

Ci-dessous, un graphique présentant les modifications pouvant être apportées non

intentionnellement lors du développement de molécules biologiques de manière générale. Il existe trois catégories de modifications : à risque faible, à risque modéré, à risque élevé.

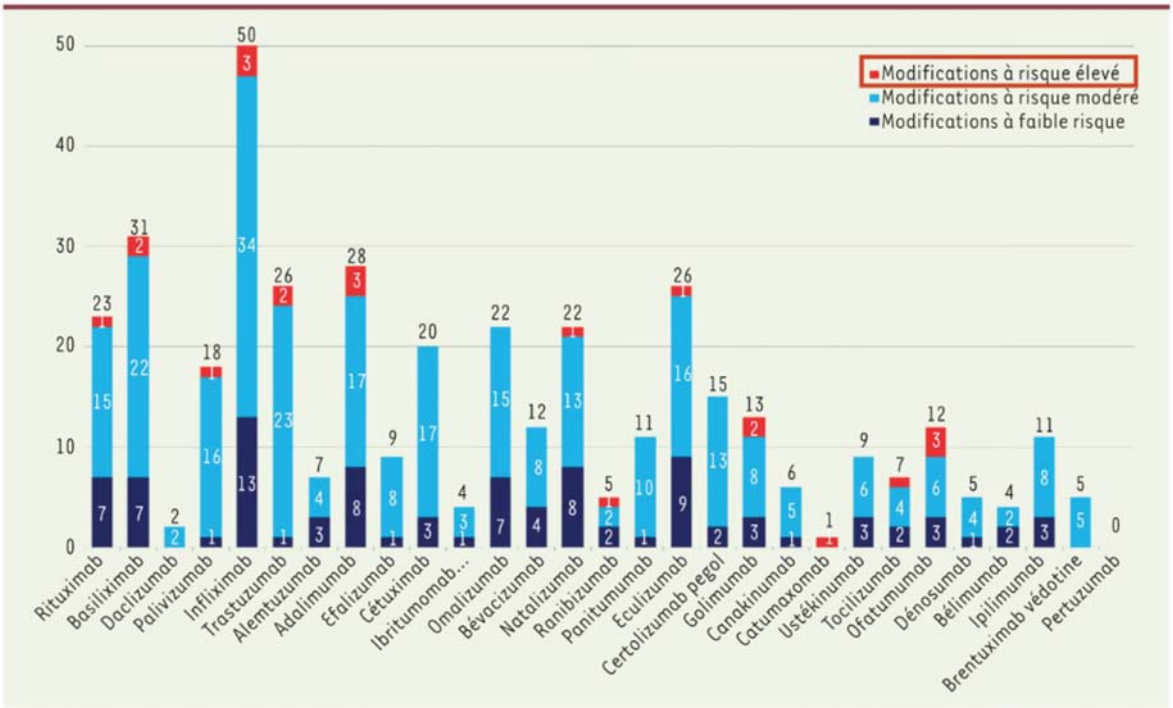


Figure 35 - Modifications apportées aux biomédicaments au cours de leur développement[58]

Il est important de garder en mémoire que la plupart des biologiques princeps actuellement commercialisés font déjà l'objet de modifications, parfois majeures, lors de leur production, ce qui est à chaque fois signalé aux Chambres d'enregistrement des biomédicaments. Si nous prenons l'exemple de l'infliximab, il y a eu 50 modifications notifiées entre 1998 et 2016 dont 3 à risque élevé et 34 à risque modéré.

iii) Enjeux juridiques

Le nombre de médicaments biologiques approuvés par les autorités de santé ne cesse d'augmenter. Rien qu'en 2019, 38 nouveaux médicaments biologiques ont été approuvés en Europe.

L'enjeu juridique est donc de taille car d'ici 2025-2030 de nombreux médicaments biologiques vont perdre leur brevet et donc les opportunités de se lancer sur ce marché des biosimilaires sont très importantes.

[58] https://www.medecinesciences.org/en/articles/medsci/full_html/2019/12/msc190225/msc190225.html Consulté le 23 mars 2020.

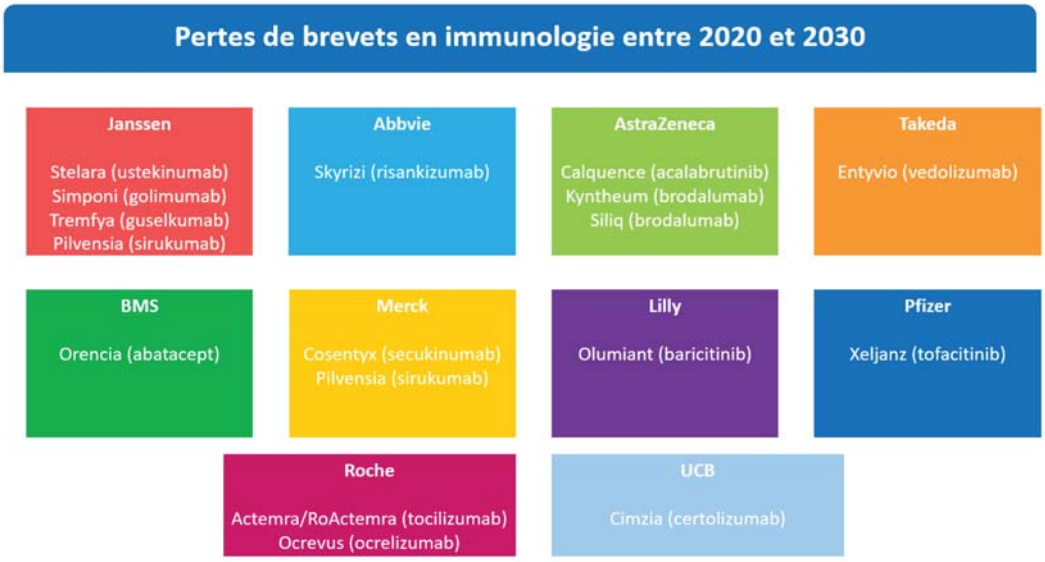


Figure 36 - Pertes de brevets en Immunologie entre 2020 et 2030 - liste non exhaustive

iv) Enjeux pour le système de santé français : accès aux soins et Santé Publique

Garantir des niveaux d'efficacité et de sécurité à 100% comparables à ceux des biologiques princeps déjà commercialisés sur le marché est un enjeu de taille et c'est la première question que se posent toutes les acteurs. C'est d'ailleurs pour cela que des process stricts ont été mis en place tout du long du développement des biosimilaires. Mais beaucoup de questions se posent encore quant à cette efficacité et sécurité pour le patient.

Il faut noter également que l'adoption des biosimilaires va permettre de limiter les tensions lors de l'approvisionnement et de prévenir les ruptures de stocks et les accidents de production. Ainsi cela va permettre de garantir aux patients le maintien de l'accès à leurs traitements.

Nous pouvons aussi parler de l'engagement de tous les acteurs impliquées (professionnels de santé, patients, pharmaciens, industries pharmaceutiques et payeurs) dans une démarche visant à pérenniser le système de santé français, en améliorant l'accès aux soins et en informant mieux les patients, avec une démarche de qualité tout au long de son parcours.

Et enfin, tout en sachant que parmi les 10 médicaments les plus couteaux en France, 8 sont des biologiques, les économies qui seront réalisées grâce aux biosimilaires permettront de traiter une majorité de patients, voir plus de patients, sans dépenser plus d'argent.

Il figure comme l'une des priorités du plan ONDAM 2018-2022 en matière d'amélioration de la pertinence et de l'efficience des prescriptions de produits de santé. Un objectif de 80 % de pénétration de biosimilaires sur leur marché de référence a ainsi été fixé à l'horizon 2022.

v) Enjeux d'innovations

Les biosimilaires en induisant des pertes de marché, obligent l'industriel à constamment innover pour reconstituer ses marges, et permet par la même occasion, de proposer des traitements novateurs.
Cela permet également de dégager des économies pour financer les innovations en santé (que ce soit le développement de nouvelles molécules pour les laboratoires pharmaceutiques, le lancement de nouveaux programmes pour les hôpitaux par exemple).

vi) Enjeux de formes disponibles et sécurité d'approvisionnement du marché global

Les différentes formes de biosimilaires disponibles élargissent les possibilités d'approvisionnement pour pallier les ruptures de médicaments. Ainsi, non pas une seule, mais plusieurs formes sous différents noms sont disponibles laissant ainsi le choix aux hôpitaux et aux officines pour s'approvisionner.
Lors d'accident de production, il existera ainsi plusieurs alternatives pour dispenser au patient le bon traitement et dans des délais respectables.

vii) Enjeux d'acceptation et de reconnaissance

L'enjeu réside également dans l'acceptation de ce nouveau produit (aussi bien par les professionnels de santé que par les patients). Il faudra installer une confiance dans ces nouveaux produits. Cela donc devra passer par une information éclairée, transparente et juste. Différentes recommandations concernant le recours aux biosimilaires et notamment concernant les actions à mettre en place pour gagner la confiance et la reconnaissance des biosimilaires par les médecins et patients seront proposées dans la partie 2)F) de cette thèse.

Les enjeux à la pénétration des biosimilaires sur le marché français sont donc nombreux, et tous les acteurs de la chaîne sont impliqués. Les biosimilaires représentent une réelle chance pour les patients et des économies pour la collectivité.
Et comme l'a souligné par le Professeur René Marc Flipo (Chef du service de rhumatologie – CHU de Lille) " Le principal enjeu pour les médicaments biosimilaires est d'acquérir la reconnaissance totale de leur équivalence par l'ensemble des médecins et des patients".

e) Représentation auprès des professionnels de santé et des patients : freins et intérêts

A l'inverse des génériques qui ont réussis à se faire accepter par le corps médical et à pénétrer le marché, les biosimilaires ont plus de mal à se faire accepter et tout particulièrement en France. Les obstacles sont considérables, et les réglementations ne sont pas encore bien délimitées quant à leur prescription, substitution et délivrance.
Cependant il existe une multitude de leviers et d'intérêts à l'utilisation des biosimilaires. C'est ce que nous allons étudier dans cette partie.

i) Les freins

(1) Les freins perçus par les professionnels de santé [59]

- Développement, Production et Clinique : Il y aura tout d'abord l'exercice de comparabilité avec le princeps sur le plan de la qualité pharmaceutique, la démonstration de la similarité avec le princeps sur le plan clinique (efficacité et sécurité), l'évaluation continue de l'immunogénicité du produit, la bio production avec des procédés complexes et des coûts importants.
  Le recul sur les données d'efficacité, tolérance et de sécurité des biologiques princeps est considéré comme un avantage thérapeutique au détriment des biosimilaires. Ce sont des freins cliniques liés à la connaissance des biosimilaires qui entraîne un manque de reconnaissance et de confiance dans les biosimilaires.
  Il existe également une carence en données cliniques disponibles et des difficultés d'accès à ces données. La carence en canaux de disséminations d'informations joue également sur la prescription des biosimilaires. Les PDS ayant la volonté de prescrire des BS ne trouve pas le moyen facilement de se tourner vers des personnes compétentes répondant à leurs questions, délivrant une information précise et pertinente.
  La nature de la pathologie traitée va également impacter la pénétration des biosimilaires : dans le cas de traitement aigus (ex : facteurs de croissance), les durées de traitement sont courtes et les patients changent souvent et il est donc facile de changer de traitement. Mais dans des cas de pathologies chroniques (MICI par exemple), il est plus difficile de changer de molécules en cours de traitement.
- Habitudes de prescriptions des médecins et attachement à un produit princeps (voir fidélité à une marque) : peuvent conditionner le fait qu'il préfère opter pour le biologique princeps qu'il a l'habitude de prescrire depuis une dizaine d'années. Cette loyauté ne pourra pas être détournée pour des biosimilaires. Ainsi la percée des biosimilaires dépendra de leur acceptabilité par les professionnels de santé, cela passera par la confiance des PDS et celle des leaders d'opinions (KOL) sur les caractéristiques d'efficacité et sécurité du BS. C'est sur leur conviction que repose la prescription.
  De plus certains biosimilaires ne sont pas référencés dans certains hôpitaux. Le médecin n'a donc pas le réflexe de le prescrire.
  Le packaging, s'il est moins pratique, moins optimal, prenant plus de place dans les réserves, ne sera pas à l'avantage du biosimilaire par rapport au princeps.
  Accès au marché : les conditions d'accès au marché vont influencer la prescription : le référencement, les modalités de prescription, la dispensation.
  Par exemple, il existe également un fort taux de refus de prescriptions, lié à l'extrapolation des indications, les médecins ne considérant pas valable que l'efficacité et la tolérance d'une indication à une autre est valable pour les biosimilaires.
  Les modalités concernant la prescription en DCI n'est pour le moment pas bien définie ni claire pour tous les médecins. L'absence d'harmonisation internationale sur la DCI

[59] https://kce.fgov.be/sites/default/files/atoms/files/KCE_199Bs_Biosimilaires_synthese%20FR_0.pdf Consulté le 28 mars 2020.

des biosimilaires pourrait renforcer la méfiance des professionnels de santé à l'égard des biosimilaires et alimenter la confusion pour les patients. Cependant, d'ici à 2026, les médecins vont intensifier leurs prescriptions de médicaments en dénomination commune internationale, facilitant ainsi l'adoption des médicaments biosimilaires par les patients.

- Incitations : disparités voire absences d'incitations (financières et de services, campagnes de sensibilisation) pour les hôpitaux, prescripteurs et dispensateurs.
- Réglementaire avec des exigences scientifiques et techniques contraignantes pour leur enregistrement, la problématique de la substitution, la question de leur DCI, la mise en place de plans de gestion des risques lourds et leur traçabilité, le retard dans l'élaboration d'une réglementation comme aux Etats-Unis . 'absence de dossier pharmaceutique : l'absence d'une traçabilité complète (comme ce qui a été fait pour les médicaments dérivés du sang) empêche, du point de vue du médecin, de confirmer l'innocuité et l'efficacité des biosimilaires
- Freins administratifs et législatifs : Le cadre législatif reste encore mal défini concernant les biosimilaires et il y a une insuffisance de la communication des autorités de santé concernant les biosimilaires. Cela suscite la méfiance de tout le corps médical et peut être transmis de manière indirecte et non verbale aux patients (doute concernant l'efficacité, sécurité, iatrogénie des biosimilaires principalement).
- Substitution par le pharmacien : La non-substitution par le pharmacien d'officine freine également la pénétration et l'utilisation des biosimilaires de manière significative. Il existe également, en parallèle, une réticence, voire un désaccord de la part des prescripteurs, quant à la mission de substitution du pharmacien.
- Économique : la non-sensibilisation aux économies réalisables avec les biosimilaires ne suscite pas l'intérêt des professionnels de santé pour cette nouvelle ressource et ne leur permet pas d'imaginer tout ce qui serait possible de faire avec cet argent économisé.

  La faiblesse des baisses de prix risque également de limiter le développement des biosimilaires, seulement -25% environ en France.
- Communication : Il existe un manque d'information et de formation des professionnels de santé (manque d'expérience). Ceci impacte toute la chaîne descendante. C'est à dire que les prescripteurs ayant peu d'informations ne s'attardent pas auprès de leurs équipes et de leurs patients pour leur expliquer ce que sont les biosimilaires. De plus, expliquer au patient ce qu'est un biosimilaire prend trop de temps pour le médecin. Ce manque de temps pour expliquer correctement et de manière rassurante aux patients ce qu'est un biosimilaire, les différences et les intérêts est une réelle barrière qui freine la pénétration des biosimilaires (surtout lors d'un switch, interchangeabilité). [60]

[60] Jean-David Cohen - Preconceived notions about biosimilars—a French experience. Consulté le 22 juillet 2020.

(2) **Les freins perçus par les patients :**

- Communication : Inquiétude face au manque d'informations, informations fausses ou peu précises, communiquées sur les BS.
  Voici le témoignage d'une association de patient : "Les produits biologiques ne pouvant être strictement identiques aux princeps, leur emploi ne peut être le même que celui de génériques des médicaments chimiques ; de plus les prises de paroles sous-entendent des confusions gênantes entre interchangeabilité et substitution, biosimilaire et générique, switch".
  Les recommandations des autorités de santé et des associations de patients sont aussi trop peu nombreuses pour rassurer les patients.
- Les croyances : Les croyances existantes selon lesquelles un médicament coûtant moins cher sera moins efficace, persistent et il y a perception que le biosimilaire est un traitement au rabais.
  Le manque de confiance des patients vis à vis des génériques est repris ici avec les biosimilaires qu'ils considèrent comme un "générique".
- Besoins : Désir d'être traités par le princeps, un patient avec une maladie chronique n'a pas besoin d'être déstabilisé pendant son traitement ou d'en prendre le risque, un risque qui serait inutile.
- Les habitudes : Attachement au traitement prescrit depuis plusieurs années, qui marche bien et ne se pose pas la question de savoir s'il y a mieux ou équivalent.
- Les conditions d'administrations : Le forme pharmaceutique est importante pour le patient. Or avec un biosimilaire il existe quelque situation ou d'un produit princeps à un biosimilaire, il peut exister des différences de réactions à l'administration (douleurs à l'injection, durée d'administration).
  Exemple avec l'insuline où l'auto-injecteur est très important, et compte pour le patient qui y est attaché. Or pour une injection type Infliximab, il n'y aura pas de différence entre le biologique et le biosimilaire.

(3) **Les freins perçus par les laboratoires pharmaceutiques**

- Économique : La recherche, le développement et la pharmacovigilance ont un coût : il faut être capable de financer la recherche, les essais cliniques, et les dispositifs de surveillance post-marketing. Seuls les laboratoires ayant de gros moyens financiers ou uniquement dédiés aux biosimilaires se lancent.
  Il est également indispensable de mettre en place des équipes support comme une service juridique et des canaux de distribution très compétent pour faire face à la commercialisation d'un biosimilaire suite à une perte de brevet, cela demande de l'anticipation et des moyens financiers conséquents.
  Avoir un réseau de représentants en vente et en marketing qui puisse communiquer sur le produit - cela demande des investissements colossaux.
  Une politique de prix trop stricte : la fixation d'un prix très bas par rapport au prix du princeps à sa commercialisation → Une telle politique pourrait dissuader des laboratoires à s'engager dans le développement de biosimilaires du fait d'un retour sur

investissement plus long, plus difficile car plus dépendant du taux de pénétration de leur biosimilaire.

- Recherche et développement : Il faut être capable de produire des biomédicaments car cela demande une grande expertise, des chaînes de production et une main d'œuvre hautement qualifiée.
  Certains fabricants délaissent la recherche et l'innovation au profit des marchés des biosimilaires assez profitables.
  De même, le temps nécessaire au développement d'un biosimilaire est plus long, plus coûteux et beaucoup plus exigeant sur le plan réglementaire, que pour un générique. La démonstration de la similarité entre le biosimilaire et le princeps sur le plan clinique est difficile car il existe de fortes variabilités inter et intra molécules, il faut évaluer de manière continue l'immunogénicité du médicament. La bio production implique des procédés complexes et des coûts importants et par conséquent, des compétences techniques et scientifiques.
- Position et image des laboratoires pharmaceutiques : Être capable de convaincre les principaux acteurs, les instances et les leaders d'opinions de l'intérêt du produit - besoin de tisser des liens forts avec l'ensemble des acteurs
- Référencement à l'hôpital et prix : évaluation par la COMEDIMS et référencement : Celle-ci devra de déterminer les modalités d'appréciation de l'équivalence thérapeutique entre le biosimilaire et le princeps.
  Tout en sachant que pour les établissements hospitaliers privés, c'est le pharmacien hospitalier, qui par délégation du directeur général est responsable de l'achat des médicaments et donc de l'application des décisions du COMEDIMS.
  il existe une bataille des prix féroces surtout lors des appels d'offres.
  Une firme distribuant plusieurs médicaments, et surtout lorsqu'il s'agit de médicaments princeps, peut octroyer de généreuses remises dans les hôpitaux.
  Les hôpitaux disposent d'un plus grand pouvoir de négociation et de choix des produits.
  Afin d'être choisi comme dans les appels d'offres et d'être l'alternative la moins chère, les biosimilaires doivent proposer des prix plus faibles pour rivaliser avec les prix diminués par les laboratoires princeps. Mais jusqu'où et à quel prix les fabricants sont-ils prêts à vendre le produit ?
  La bataille des prix est si rude, les prix tellement revus à la baisse que les laboratoires pharmaceutiques ont tendance à privilégier la vente de très gros volumes, pour un faible prix.
  Il existe également une mise en place de quotas de distributions de biosimilaires dans les hôpitaux. Selon les établissements, les régions, il y aura des disparités de distribution des biosimilaires en France. Et donc en fonction des campagnes de sensibilisation et des recommandations de bonnes pratiques en matière de prescriptions, les médecins auront tendance à plus ou moins prescrire un biosimilaire.
- L'accès au marché des biosimilaires est fonction de deux conditions indispensables : le choix de la COMEDIMS qui doit préalablement se prononcer favorablement sur leur utilisation, puis de leur capacité à remporter l'appel d'offre contre un médicament biologique princeps déjà bien installé et dont l'usage est rentré dans les habitudes des

médecins. Afin d'anticiper au mieux ces deux prérequis et ainsi permettre leur accès au marché hospitalier, le lancement commercial des biosimilaires à l'hôpital devra être accompagné de formations et de programmes pédagogiques de sensibilisation à destination des professionnels de santé et des patients.

- Réglementaire : Les exigences scientifiques et techniques restent strictes et contraignantes pour l'enregistrement des biosimilaires.
  Les incertitudes quant à l'évolution des cadres réglementaires risquent de freiner les investisseurs à parier sur les biosimilaires
  La question de la DCI des biosimilaires renforcerait la transparence de la nature exacte des produits administrés aux patients afin, en particulier, d'imputer correctement les effets indésirables survenus au cours du traitement.
  La mise en place d'un Plan de Gestion des Risques (PGR) lourd et une traçabilité est une charge en plus pour les laboratoires pharmaceutiques.
  Les notions d'interchangeabilité, de switch, de substitution restent encore floues pour le corps médical.
- Promotion : des produits à tropisme hospitalier aux règles de prescription particulière, des lancements commerciaux plus proche de ceux d'un princeps que d'un générique, l'absence de position des associations de patients, des réductions de prix en ville inférieures à celles pratiquées avec les génériques.
- Concurrence : Les stratégies concurrentielles de la part des laboratoires titulaires d'AMM de médicaments biologiques princeps pour permettre l'allongement de la durée de protection de leur médicament princeps empêchent l'arrivée des biosimilaires ou la retardent. Il y a donc un risque de renforcement des stratégies de défense des brevets.

ii) Les intérêts

(1) Les intérêts perçus par les professionnels de santé

- Rassemblement et groupe de partages entre médecins : l'arrivée sur le marché des biosimilaires a permis la mise en place d'encore plus de groupes de travail pluridisciplinaires permettant une cohésion des différents professionnels de santé et favorisant une meilleure transmission des informations et une meilleure formation des différents acteurs.
- Économique : les biosimilaires sont les alternatives à prix abordable permettant à tous l'accès aux soins, permettant de faire des économies importantes ou de réinvestir l'argent économisé dans d'autres projets voir de soigner plus de patients.
  Dans certains services, l'effort de prescription des BS est une opportunité pour transformer les économies réalisées et obtention de temps infirmier en plus, ou d'attaché de recherche clinique supplémentaire, de nouveaux projets et action permettant d'améliorer la prise en charge des patients.
  Les laboratoires commercialisant des biosimilaires soutiennent financièrement la recherche clinique en mettant à disposition du matériel, des services éducationnelles et des réunions scientifiques, un avantage pour les hôpitaux et pharmaciens désireux de soutenir les biosimilaires.

Les remises sont très avantageuses au moment des négociations et des appels d'offres et cela permet également de faire diminuer le prix des biologiques

- Accès aux soins : cela a permis un accès des pays émergents aux biologiques (brésil, chine, inde) qui n'avaient pas forcément les moyens auparavant d'avoir accès aux médicaments biologiques princeps
- Perception : les biosimilaires sont perçus comme une innovation et qui dit innovation dit "meilleur que ce qui existe", "nouveau", et donc les jeunes médecins (surtout) sont plus aptes à adopter ce genre de médicaments.
- Prescription : Désormais, il est possible au médecin de ville de renouveler pour 1 an le traitement par biosimilaire.
  Les conditions de prescription et de délivrance de certaines biothérapies (adalimumab, étanercept, golimumab, certolizumab pegol et anakinra) ont été revues par l'ANSM. Même si l'initiation de ces traitements est réservée à un médecin hospitalier spécialiste de la pathologie concernée, il n'est plus nécessaire que le traitement soit réévalué annuellement en milieu hospitalier par ce même spécialiste.[61]
- Clinique : la bioéquivalence au princeps, et les études réalisées prouvant une efficacité, une qualité, une sécurité et une tolérance identiques.
- Packaging : la forme, la présentation identique, ou optimisé par rapport au biologique princeps, voir optimisé.
- Santé publique : C'est un avantage pour les professionnels de santé de prescrire le biosimilaire car cela rentre dans les objectifs du CAQES (challenges proposés, les buts à atteindre).

(2) **Les intérêts perçus par les patients**

- Économique : Les patients sont sensibles aux coûts de leur traitement et surtout aux économies de santé réalisées grâce à l'utilisation des biosimilaires.
- Innovation : Le côté nouveau/innovations des biosimilaires a permis de cibler les jeunes patients, généralement plus réceptifs aux nouveautés et arrivant à trouver beaucoup plus de canaux de communications pour répondre à leurs questions.
- Communication : la communication mise en place par les laboratoires se tourne de plus en plus vers des canaux digitaux, vers les nouvelles technologies. Ces moyens de communication sont plus clairs et adaptés à leurs besoins, plus facile d'accès et permet de leur donner une meilleure perception de la qualité/efficacité/sécurité du médicament - information et bon usage. De nombreux outils d'éducation thérapeutiques sont développés et mis à la disposition des patients.

(3) **Les intérêts perçus par les laboratoires pharmaceutiques**

- Économique : D'ici 2025, de nombreux brevets vont tomber laissant ainsi place à de nombreuses opportunités de lancer des biosimilaire. Les dépenses concernant les

[61] https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Modification-des-conditions-de-prescription-et-delivrance-de-certaines-biotherapies-utilisees-dans-le-traitement-de-maladies-inflammatoires-chroniques-en-rhumatologie-gastroenterologie-dermatologie-ophtalmologie-Point-d-information Consulté le 6 avril 2020.

médicaments biologiques sont en forte expansion et la prescription de ces biomédicaments est de plus en plus importante par les professionnels de santé. D'ici 2025, plus de 30 médicaments biologiques devraient voir tomber leur brevet, représentant des millions voire milliards de chiffre d'affaires.
Les marges réalisées par les biosimilaires permettent de réinvestir dans la R&D : la marge bénéficiaire d'exploitation du médicament biologique d'origine est d'environ 30%, mais pour l'exploitation, le produit biosimilaire, la marge bénéficiaire est d'environ 40%.

- Réglementaire : les réglementations concernant les médicaments biologiques et biosimilaires n'est pas encore bien établie dans les pays émergents, les AMM sont donc plus facilement obtenues grâce à des exigences moindres concernant la conduite des essais cliniques ; et les prix de production sont plus faible qu'en Europe. En Inde, un sondage a été réalisé par la société Deloitte et il a été démontré que les médecins étaient prêts à prescrire en première intention des biosimilaires à conditions mais seulement si ceux-ci étaient proposé à un prix 60 à 70% moins cher que le princeps.
- Présence multiple : cela permet également aux laboratoires d'être présents sur tous les fronts pour toucher les médecins. Nous pouvons prendre l'exemple de Pfizer qui est présent sur le marché avec des médicaments biologiques et des biosimilaires. C'est un acteur connu et reconnu qui fait valoir son expertise dans les biologiques au service des biosimilaires. Cela a donc un côté rassurant pour tout le corps médical.

(4) Les intérêts perçus par les institutions

- Économique : Les économies réalisées vont financer les innovations du futur. Les biosimilaires vont permettre également de réduire de manière colossale les dépenses de l'état.
  Cela contribuera à l'équilibre financier des systèmes de santé.
- Réglementaire : le cadre réglementaire rigoureux mis en place par l'EMA a été mis en faveur de l'adoption des biosimilaires. De nombreuses réglementations et révisions des textes ont été mise en place depuis, permettant ainsi de supprimer les freins pouvant exister à la pénétration des biosimilaires.

La disponibilité des médicaments biosimilaires peut ainsi[62] :

[62] Commission Européenne. Ce qu'il faut savoir sur les médicaments biosimilaires. Document consensuel d'information 2013. Disponible sur : https://www.google.fr/?gfe_rd=cr&ei=7ENEWKfzLcb38AeS1am4Dw#q=+Commission+Européenne.+Ce+qu'il+faut+savoir+sur+les+médicaments+biosimilaires.+Document+consensuel+d'information+2013, consulté le 28 février 2020.

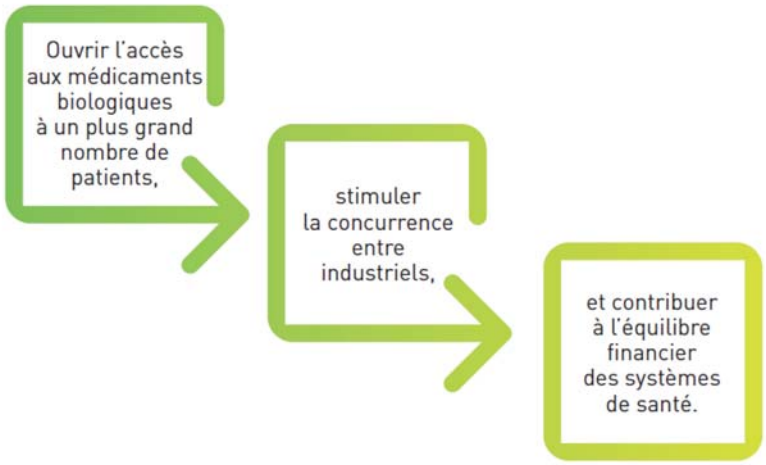


Figure 37 - Intérêt des biosimilaires

f) Recommandations concernant la valorisation du recours aux biosimilaires

Le marché des biosimilaires a connu un fort développement en 2019 (55% en 2019 versus 71% en 2018) mais cela reste encore trop faible en France, surtout par rapport à l'évolution observable dans d'autres pays (Allemagne, Angleterre).
Ces effets encourageants sont probablement dus aux politiques incitatives lancées par le ministère de la Santé et de la Solidarité visant à instaurer de nouveaux mécanismes d'intéressements pour encourager et valoriser la prescription de biosimilaires par les établissements de santé, lorsque la prescription est exécutée en ville. Et également dû à la guerre des prix à l'hôpital pour remporter les appels d'offres.
Cependant, la Stratégie Nationale de Santé fixe un objectif de 80% de pénétration des médicaments biosimilaires sur leur marché de référence d'ici 2022 et à ce jour, les résultats sont très en-dessous de cet objectif : seulement 2 molécules sur 13 disponibles atteignent l'hôpital, et 1 sur 9 en ville.
Il faut donc donner à ce marché toutes les cartes pour se développer et lever les freins à son développement notamment en ville.

i) Recherche & Développement et mise sur le marché du biosimilaire

Sur le plan du développement clinique, il sera nécessaire de démontrer un degré de similarité maximum avec la molécule dont ils sont issus afin de pallier les doutes des médecins sur ce point. Le profil de sécurité devra également être au moins identique et démontré par la suite en vie réelle.
C'est pour cela qu'en 2013, le gouvernement norvégien a financé à hauteur de 2,2 millions d'euros la mise en place de l'étude de phase IV : NOR-SWITCH. Le but de cette étude était d'évaluer l'impact de l'interchangeabilité de Remicade® (infliximab) vers Remsima® (son biosimilaire) chez des patients stables sous leur traitement actuel (et dans 6 indications

différentes).
L'objectif était également de rassurer les professionnels de santé et les patients. Ainsi avoir des études cliniques en vie réel, démontrant la biosimilaritée et la faible immunogénicité, et communiquer largement dessus auprès de tous, sera indispensable, avec idéalement une étude pour chaque classe de biologique.

La procédure de prix et de remboursement devra être lancée dès que le CHMP donnera un avis positif. La stratégie de définition du prix des biosimilaires, devra se montrer différenciante car c'est tout l'objet des biosimilaires, mais sans forcément entrer dans une guerre des prix. Le tout est de savoir quelle stratégie nous voulons appliquer : rationaliser les coûts et mettre en place une véritable politique de diminution des coûts de santé (pour faire des économies ou pour réinvestir dans la santé), ou si l'on préfère continuer dans cette perspective d'une adoption lente et progressive des biosimilaires, et où la préférence des médecins pour un biologique princeps est importante → la diminution du prix n'est pas le seul levier pour l'accès au marché des biosimilaires.

Un plan d'actions spécifique à l'arrivée de chaque nouveau biosimilaire devra être élaboré pour motiver les patients et les équipes soignantes à l'utiliser tant que possible, tout comme ceci est fait le National Health service en Angleterre. Les économies réalisées par l'assurance maladie grâce au recours aux biosimilaires pourrait être reversée aux patients ou à l'hôpital, en vue d'améliorer l'organisation des soins et de la mise en place de nouveaux projets thérapeutiques.

ii) Référencement des biosimilaires

Un autre levier est la relation à un niveau locorégional plutôt que national ou européen avec les autorités responsables des commandes, des appels d'offres et des recommandations d'usage des médicaments. Il faudra référencer le produit se différenciant le plus en termes d'efficacité, d'immunogénicité, de prix mais également de services.
Les stratégies intra-hospitalière de référencement et d'utilisation des biosimilaires sont des leviers sur lesquels agir, auxquelles la problématique des prescriptions hospitalières exécutées en ville doit être intégrée. Il sera donc indispensable de travailler avec les groupements d'achats pour un meilleur référencement et de favoriser la disponibilité dans tous les hôpitaux
Il existe 3 situations majoritaires différentes : le recours majoritaire au(x) biosimilaire(s), le multi-référencement (biologique princeps et biosimilaire) avec recours majoritaire au biologique princeps et le recours majoritaire au biologique princeps.
Trois sources d'informations vont donner lieu à des facteurs d'influence : la veille scientifique & réglementaire, les échanges avec les professionnels et le suivi des consommations.
Les facteurs d'influence étant : Code de financement (Intra GHS - Hors GHS - Impact PHEV), pathologie (Aigüe - Chronique), Type de séjour (Ambulatoire - Hospitalisation), Prescripteurs (Spécialité médicale - Conviction), Politiques (Nationales - Régionales - Locales), Recul scientifique (Indication étudiée pour l'obtention d'AMM du biosimilaire - Étude en vie réelle).
Ainsi, il sera important d'informer activement les hôpitaux et leurs comités médico-pharmaceutiques, des bénéfices du 'gain partagé' lors de la mise en compétition des différents fournisseurs de médicaments biologiques en organisant des appels d'offres publics (la relation

avec le pharmacien hospitalier sera un point clef).
Il serait intéressant que les établissements de santé organisent, lors de l'arrivée pour la première fois d'un biosimilaire, d'une procédure appropriée d'appel d'offres. Et il faudrait demander, aux hôpitaux qui restent nettement sous la moyenne d'utilisation des biosimilaires, de donner des explications sur leurs choix (pourquoi un biologique princeps plutôt qu'un biosimilaire) et qu'ils soient soumis à un suivi spécifique.

iii) Faire évoluer les réglementations

(1) Actualisation du Contrat d'Amélioration de la Qualité et de l'Efficience des Soins (CAQES)

Il serait intéressant de mettre en place de nouveaux indicateurs qualitatif et quantitatif du CAQES, comme par exemple : l'utilisation de logiciels d'aide à la prescription, l'informatisation et la traçabilité de la prise en charge thérapeutique, l'utilisation du volet médicamenteux de la lettre de liaison (assurer la continuité du traitement pendant tout le parcours de soin), le taux de prescription dans le répertoire des biosimilaires, la part d'achat de biosimilaires en intra-hospitalier, le taux d'évolution des dépenses sur la liste en sus (médicaments).

En 2020, de nouvelles dispositions ont été votées comme par exemple : l'abattement forfaitaire. Il a été proposé un renforcement des leviers de l'ARS avec la fixation des volumes cibles attendus pour certains des actes, prestations et prescriptions concernées dans les établissements identifiés.
Et s'il persiste des écarts avec les volumes cibles, à l'issue des deux ans, les ARS pourraient décider d'appliquer un abattement sur les tarifs nationaux (dont liste en sus), dans la limite de 50 % en deçà de ces tarifs.

(2) Déployer l'analyse pharmaceutique des traitements médicamenteux

La mise en place au sein de tous les centres hospitaliers d'un processus de conciliation médicamenteuse (à l'initiation mais aussi au cours du traitements) permettrait de ré-évaluer le traitement en cours et de favoriser le switch d'un biologique princeps à un biosimilaire lorsque le patient est stable.

On pourrait également envisager un format de conciliation médicamenteuse directement à l'officine avec le pharmacien sous forme d'une consultation de 20 minutes. Cette consultation inclurait des questions concernant la stabilité du patient sous traitement, les points positifs et négatifs de son quotidien, ses besoins et pourrait intégrer le Plan de Gestion des Risques s'il n'a pas été réalisé avec le médecin spécialiste. La mise en place de PGR approfondis afin de surveiller la tolérance du produit tout au long de son cycle de vie.

(3) Mise en place du Dossier Pharmaceutique

Afin d'améliorer l'adoption des biosimilaires, généraliser la mise en place du dossier pharmaceutique (DP) et réaliser une traçabilité totale, comme c'est le cas pour les médicaments

dérivés du sang (MDS) qui bénéficient d'un suivi complet de traçabilité, serait une piste de réflexion intéressante.
Un système équivalent à celui des MDS pourrait être mis en place avec par exemple une ordonnance nominative, un bordereau de délivrance et d'administration et un exemplaire pour le dossier patient. Ce système de traçabilité permettrait de rassurer les prescripteurs sur l'utilisation des biosimilaires, et permettrait un meilleur suivi dans le temps des effets indésirables.
Toutes ces données sur la traçabilité pourraient être enregistrées dans le DP, et permettrait à l'ensemble des professionnels de santé (Ville et hôpital) d'avoir un accès pendant plusieurs années à toutes ces informations.
Ainsi tout patient à qui est prescrit un biomédicament (biologique princeps ou biosimilaire), pourrait être inscrit dans un registre prospectif[63] (ceci est déjà mis en place dans les pays nordiques).
Cependant, il faut l'accord de la Commission Nationale Informatique et Libertés (CNIL) pour mettre en place un registre comme celui-là, c'est une lourde procédure. Mais cela vaut le coup, car les registres et études observationnelles, sont comparables aux études post-AMM, et permettent de fournir des données d'efficacité et de sécurité d'emploi en conditions de vie réelle, ce qui est très utile pour comparer biosimilaire et princeps. Avoir des données comme celles-ci pourraient permettre d'améliorer la confiance des professionnels de santé et des patients au regard de l'utilisation des biosimilaires.

iv) La promotion : mise en place de plans d'actions régionaux de promotion des biosimilaires et de maîtrise des dépenses de santé, communiquer et former sur les médicaments biosimilaires

La mise en place, au sein du laboratoire pharmaceutique, d'équipes marketing, ventes et relations institutionnelles sera également un facteur clef de succès pour ces médicaments. Comme nous l'avons vu auparavant, l'acceptabilité des biosimilaires par les médecins est difficile, et ceci est lié à l'attention quant à l'immunogénicité de ces molécules, et au manque de communication concernant l'efficacité et la biosimilaritée de ces molécules.
Ainsi, avoir un réel positionnement de marque, des équipes pour relayer l'information et communiquer de façon active, faire des formations auprès de tous les professionnels de santé seront de véritables leviers pour la pénétration sur le marché de ces molécules et pour obtenir des recommandations spécifiques aux biosimilaires. La promotion et la communication concernant les biosimilaires devra se faire auprès : de tous les professionnels de santé (médecins, infirmiers et pharmaciens), mais également auprès des patients et associations de patients. C'est par ces biais que les PDS et les associations de patients deviendront plus confiants.

63 https://www.researchgate.net/publication/273487414_Biosimilaires_de_la_technique_au_medicoeconomique Consulté le 5 mai 2020.

Il faudra prévoir des modules de formation spécifiques pour les médicaments biosimilaires dans le processus d'accréditation des médecins/pharmaciens/infirmiers.
La mise en place de "patient program", de "pactes pharmaceutiques" permettant de suivre le patient, de réévaluer et d'adapter son traitement tout en le tenant informé des nouveautés concernant le biosimilaires et son traitement, sont des axes de promotion à mettre en place. Par exemple : mise en place d'outils digitaux (application smartphone, interface web patient), consultation pharmaceutique trimestrielles etc.

(1) Des dispositifs de formations et d'informations de tous les professionnels de santé

Le maillon indispensable à la promotion des biosimilaires est le prescripteur. L'adhésion aux biosimilaires, des prescripteurs et de tous les acteurs de la chaîne de prise en charge des patients, pourrait être davantage favorisée par des initiatives régionales à défaut de démarches centralisées.
Ainsi, associer les professionnels de santé aux réflexions autour des biosimilaires et les inviter à prendre part à l'élaboration de recommandations locales sur le sujet est un moyen d'améliorer leur acceptation et recommandation.

Actions nationales : La mise en place de dispositifs de communication au niveau national a pour principal but de lutter contre le manque d'informations et d'augmenter le gain de connaissances et d'expériences au sujet des biosimilaires : cycles de formation continue des professionnels de santé, brochures à destination des prescripteurs (information complète et transparente sur le développement des biosimilaires, plan de gestion des risques, études d'efficacité, mode d'action, bilan pré-thérapeutiques, données de sécurité, en clarifiant les réglementation en vigueur concernant l'interchangeabilité et la substitution en France ..)
Les médecins qui auront reçu une formation complète sur les biosimilaires pourront ainsi rétablir certaines vérités que les nouveaux moyens de communication ont pu déformer.
La qualité de l'information délivrée au patient dépendra donc de la formation des professionnels de santé.
Les laboratoires auront également un rôle à jouer avec la mise en place d'actions de formation et des programmes d'information afin de rassurer sur l'efficacité et la sécurité de l'utilisation des biosimilaires.

Actions locales et régionales : Le but sera de rassembler sur des sujets de réflexion les différents acteurs de la chaîne de promotion du médicament.
Il pourrait être proposé un système collaboratif identique à celui de la COMEDIMS, où serait mis en place une collaboration entre l'ARS, les médecins hospitaliers et de ville, ainsi que les représentants médecins régionaux des laboratoires pharmaceutiques.
Il pourrait également être décliné en région, des formations et des programmes pédagogiques de sensibilisation à destination des professionnels de santé.

Le Professeur René-Marc Flipo s'exprimait en 2017 pour dire que « Aujourd'hui nous avons les preuves de l'équivalence des biosimilaires par rapport au médicament princeps dans les études cliniques. Mais dans la vraie vie l'effet « nocebo » notamment lié à la confusion entre

les médicaments biosimilaires et les génériques, ou l'absence de connaissances, impacte considérablement l'opportunité de changement en cours de traitement ».
Ainsi, même les médecins les plus susceptibles de recommander les biosimilaires restent réservés quant à la prescription des biosimilaires. Ils auront tendance à utiliser les biosimilaires pour des initiations de traitement afin d'éviter de déstabiliser les patients.
Lors du congrès de l'EULAR à Madrid en 2017 (congrès européen de Rhumatologie), plusieurs études[64] ont révélées que lorsque les équipes soignantes prennent le temps nécessaire pour expliquer aux patients, le switch d'un biologique princeps vers le biosimilaire, la continuité du traitement se fait dans les meilleures conditions.

Le succès de l'adoption des biosimilaires dans les pratiques de soins ne pourra se concevoir sans une communication à 100% transparente auprès des acteurs de santé, et sans une relation de confiance auprès du personnel soignant, notamment dans le contexte de pathologies invalidantes (immunologie, cancérologie) où les choix et alternatives thérapeutiques peuvent être limités. Une formation de tous les professionnels de santé intervenant dans le parcours patient, pour expliquer aux patients l'intérêt des médicaments biosimilaires sera nécessaire, et notamment au moment de l'initiation du traitement.

(2) Communiquer et former les patients et associations de patients

Le temps passé par les équipes soignantes à exposer au patient ce qu'est un biosimilaire, l'intérêt de passer d'un biologique à un BS, les changements pour lui, l'équivalence en termes de qualité/sécurité/efficacité, et les économies réalisées, sont primordiales pour obtenir son adhésion. Les soignantes doivent prendre le temps d'expliquer aux patients tout ceci pour éviter tout effet psychologique négatif.
Pour faciliter le dialogue avec les patients, divers supports pourraient être mis à disposition des associations de patients et patients et seraient élaborés en partenariat avec les sociétés savantes et avec les associations de patients, lorsqu'elles existent, afin de répondre au mieux aux attentes de chacun.
La mise en place de programmes de soutien aux patients est également indispensable pour avoir leur ressentie quant à l'utilisation des biosimilaires et connaître leurs besoins.

En 2018, l'ANDAR, l'AFS et France Psoriasis (associations présidées par des malades), impliquant plus de 78 bénévoles, ont décidé de prendre position pour permettre une utilisation des biosimilaires en toute transparence et toute confiance. Leur travail collaboratif a permis de proposer 10 positions pour une utilisation respectueuse des biosimilaires en rhumatologie :

1) "Les biosimilaires représentent une opportunité pour réduire les dépenses dans un système de santé contraint. Les patients sont sensibles à l'argument économique
2) La proposition d'un biosimilaire en initiation de traitement relève de la décision de prescription, avec les mêmes obligations que toute autre prescription

[64] https://www.ljcom.net/biogen-developpement-medicaments-biosimilaires-chance-patients-economie-collectivite/ Consulté le 22 mai 2020.

3) Le statut de biosimilaire n'est pas honteux et ne doit pas être dissimulé au patient pour éviter les questions qu'il est en droit de se poser
4) Le biosimilaire ne doit pas faire l'objet d'une information supplémentaire à celle donnée sur les biomédicaments référents tout comme il ne fait pas l'objet d'une traçabilité différente, cependant sa nature similaire doit être précisée pour permettre au patient d'exercer son choix libre et éclairé.
5) Être informé et donner son accord représente pour les malades un facteur d'adhésion au traitement
6) Le changement de médicament en cours de traitement doit se faire en accord avec le patient, avec une information préalable claire et loyale
7) Les incitations mises en place en France ne doivent pas empêcher les PDS de mettre en place le processus de décision partagée qui comprend le choix de la molécule et son coût mais aussi la maniabilité/adaptation du dispositif médical et des accompagnements de patients proposés
8) Les prescripteurs doivent avoir une attitude cohérente entre l'Intraveineuse et la sous-cutanée pour transmettre un message clair sur la place du BS dans l'actuelle stratégie thérapeutique des RIC
9) Si les malades sont majoritairement ouverts à l'utilisation des BS pour des raisons sociétales sans retour individuel, les prescripteurs doivent également adopter une attitude équivalente sans nécessairement attendre un retour financier au niveau local.
10) Les BS ont fait l'objet de travaux sur un potentiel effet nocebo. Les PS devront malgré tout systématiquement tenir compte des PRO pour évaluer l'efficacité et la tolérance du traitement sans jugement et sans les disqualifier à cause de leur subjectivité."[65]

Les associations ayant participé à cette proposition ne sont pas contre l'utilisation des biosimilaires mais estiment indispensable d'être transparent et de proposer une décision médicale partagée sans ambiguïté quelle que soit la stratégie thérapeutique proposée.

En 2019, un collectif de 5 associations de patients (AFA, ANDAR, Europa Donna France, France Psoriasis et la ligue française contre la sclérose en plaque) et soutenu par dix autres associations s'est opposé à la substitution des médicaments biologiques par des biosimilaires en officine estimant que la "substitution en officine ne pourra se faire qu'au dépend de la sécurité et du bien-être des malades."
Selon eux, "Les biomédicaments sont des médicaments complexes. Nous nous opposons à la substitution des biosimilaires en pharmacie de ville. L'initiation et une possible interchangeabilité doivent uniquement être réservées aux prescripteurs !"[66]

Les associations de patients et les patients ont donc un rôle majeur dans le développement et le recours aux biosimilaires, car sans eux, sans leur confiance, sans leur accords, l'initiation d'un traitement avec un biosimilaire ne pourra pas avoir lieu. Il ne faut pas oublier que la mise en

[65] https://www.spondylarthrite.org/biosimilaire-en-rhumatologie/ Consulté le 22 mai 2020.
[66] https://www.spondylarthrite.org/wp-content/uploads/2019/10/Tribune_associations_substitution_Vdef.pdf Consulté le 20 mai 2020.

place d'un traitement restera toujours issue d'une décision conjointe entre le patient et son équipe soignante.

v) Le rôle indispensable du Pharmacien

Le pharmacien d'officine (ville) n'est pas intégré comme il le devrait dans le processus de recommandation et d'information des biosimilaires auprès du patient car la réglementation ne l'autorise pas à substituer le biologique princeps par un biosimilaire ou à faire un switch.

Il faut savoir que le pharmacien d'officine est perçu comme le premier interlocuteur santé du patient[67]. Les officinaux tout comme les patients, pensent que les responsabilités du pharmacien devraient être élargies, de manière générale, pour faciliter une prise en charge plus efficace et pérenne des patients (prévention, accompagnement, conciliation médicamenteuse). Le pharmacien est le garant d'une information et d'une communication éclairée envers le patient, il collabore avec tous les autres professionnels de santé inclus dans le circuit de soin du patient, et il est le garant de la sécurité et de la traçabilité des produits de santé, de la bonne observance, et de l'amélioration de l'état de santé des patients.

Les pharmaciens, ont donc un rôle majeur concernant le développement du marché des biosimilaires et leur adoption par les médecins tout comme les patients. Comme ils sont les professionnels de santé les plus facilement accessibles et à proximité des patients en ville, mais également proches des médecins hospitaliers, ils représentent un maillon de la chaîne indispensable pour promouvoir une information qualitative, claire, et précise concernant la sécurité et l'efficacité des biosimilaires.

En février 2016, la Société Française de Pharmacie Clinique a publié les résultats d'une étude qui a été menée au sein de l'OMEDIT Alsace de juin à août 2015 : Perceptions et attitudes des pharmaciens hospitaliers et pharmaciens d'officine vis-à-vis des médicaments biosimilaires[68]. Cette étude a consisté en un questionnaire qui a été diffusé en ligne pendant 8 semaines à près de 3000 pharmaciens hospitaliers, et relayé à plus de 6 500 pharmacies d'officine.
Il y a eu : 802 réponses : 77% provenaient d'établissement de santé, 22% de pharmaciens d'officine et 1% provenaient d'autres structures.
Le but était de : d'évaluer les connaissances et l'expérience des pharmaciens vis-à-vis des biosimilaires, de faire un état des lieux de l'opinion des pharmaciens vis-à-vis des biosimilaires, et enfin d'identifier les attentes, les freins et les leviers à l'utilisation des médicaments biosimilaires.
D'une manière générale, 62,2% des pharmaciens ont admis connaître "peu" les médicaments biosimilaires, et 7,1% les connaître "très bien".
23,8% admettent n'être "pas du tout bien informés" des biosimilaires , 47,5% le sont "un peu"

[67] https://www.celtipharm.com/Pages/Actualites/2018/04/Le-pharmacien-premier-interlocuteur-sante-du-public.aspx Consulté le 11 mai 2020.
[68] https://www.omedit-grand-est.ars.sante.fr/system/files/2017-10/Poster_congr%C3%A8s_SFPC_2016v6.pdf Consulté le 11 mai 2020.

et seulement 5,2% le sont “très bien”.
Quatre inconvénients pouvant empêcher la prescription des biosimilaires ont été mis en exergue :
L’extrapolation de l’efficacité établie dans une indication thérapeutique à toutes les indications (61,8%), la volonté du patient d’avoir le médicament biologique princeps (61,8%), le manque de données sur la tolérance (56,7%) et le risque d’augmenter les craintes du patient (55,5%).
Concernant les informations nécessaires pour délivrer un biosimilaire : 36,5% des pharmaciens estiment de pas disposer des informations nécessaires concernant la qualité d’un biosimilaire, 43,1% ne disposent pas des informations nécessaires concernant la tolérance, et 33,4% ne disposent pas des informations nécessaires concernant l'efficacité. Mais 47,3% ont les informations nécessaires concernant la qualité, 40,1% ont les informations concernant la tolérance et 51,1% ont les informations concernant l'efficacité. On peut donc conclure que le manque d’adhésion et de confiance des pharmaciens est principalement lié à un manque d’information concernant ces critères.
Il a été mis en avant que les pharmaciens sont demandeurs d’informations complémentaires concernant : les modalités de substitution, la tolérance/iatrogénie, les procédés de fabrication, la prescription en DCI et les critères d’obtention de l’AMM.
Sur les 802 pharmaciens ayant répondu à ce questionnaire, 25% sont “tout à fait d’accord” pour le développement de la prescription des biosimilaire, 46% sont “ plutôt d’accord” , 5% sont “plutôt pas d’accord” et 2% sont “pas du tout d’accord”.
Et enfin, concernant les économies réalisées avec les biosimilaires, celles-ci sont considérées comme “importantes” par 58% des pharmaciens, “très importantes” par 17% et peu importantes par 21%.

La conclusion a donc été qu’il y a un réel besoin de connaissance et d’expériences supplémentaires des pharmaciens vis-à-vis des médicaments biosimilaires, et qu’un travail sera nécessaire pour améliorer les connaissances et la communication interprofessionnelle sur les médicaments biosimilaires.

En plus du rôle d’information/formation du pharmacien auprès des patients, la substitution d’un biosimilaire par le pharmacien représente une opportunité décisive dans le développement du marché des biosimilaires.
Les médicaments biologiques qui vont perdre leur brevet d’ici 2030 représentent un chiffre d’affaires de 3,5 milliards d’euros (ville + hôpital)[69]. Il y a donc de nombreuses opportunités pour les biosimilaires d’ici de pénétrer ce marché, d’où l’objectif clair et ambitieux fixé par le gouvernement, qui prévoit une pénétration des biosimilaires de 80% d'ici 2022.
La substitution, qui actuellement est limitée au cadre d’une primo-délivrance et pour certains types de biologiques, permettrait donc de faire évoluer ce marché et de lever les freins à la pénétration des biosimilaires, plus particulièrement en ville.
Deux approches pourraient être privilégiées pour encadrer la substitution des biosimilaires :
- une “approche produit”, par classe thérapeutique des médicaments visant à rechercher une

[69] http://www.medicamentsgeneriques.info/medicaments-biosimilaires-le-gemme-confirme-sa-position-en-faveur-de-l-interchangeabilite-par-le Consulté le 11 mai 2020.

équivalence thérapeutique entre princeps et "bio équivalents" et à établir une liste positive de produits jugés substituables entre eux.
- une "approche patient" distinguant les patients naïfs n'ayant jamais reçu un biosimilaire, pour qui une substitution est envisageable, et les patients en suite de traitement chez qui celle-ci ne peut pas être envisagée.

L'association GEnérique Même MEdicament (GEMME) représente les professionnels et industriels français du médicament générique et du médicament biosimilaire. Ce groupe de travail[70] « participe aux réflexions et aux actions aux côtés des pouvoirs publics des professionnels de santé dans le domaine du médicament générique et du médicament biosimilaire ou de la politique de santé, pour développer des solutions de santé plus abordables pour la pérennité du système de soins français ».
D'après le GEMME " Favoriser la pénétration des médicaments biosimilaires permettrait de faire des économies colossales et ainsi de diminuer la pression économique concernant les médicaments génériques et l'industrie pharmaceutique. Le marché des biosimilaires constitue ainsi un véritable relai de croissance."
Les membres du GEMME soulignent que "les modalités économiques et pratiques restent à définir et insistent sur la nécessité d'adopter un modèle différent de celui des médicaments génériques. La définition de ce modèle passe nécessairement par une concertation avec les pouvoirs publics, les pharmaciens et les médecins. Sa mise en place pourrait être progressive afin de remporter l'adhésion de l'ensemble des acteurs.". Le GEMME a également mis en avant "que la seule mise en place de mesures d'incitation à la prescription hospitalière a eu jusqu'ici un rapport coût/efficacité limité ». Par ailleurs, les principaux représentants des pharmaciens officinaux ont d'ores et déjà confirmé leur accord pour un modèle économique différent de celui des génériques, basé sur une rémunération à l'acte, et qui permettrait un équitable partage de l'économie générée entre le pharmacien, le prescripteur et l'Assurance-maladie." [71]

Le Comité pour la Valorisation de l'Acte Officinal (CVAO)[72] a également engagé une réflexion concernant le droit de substitution des biosimilaires par les pharmaciens. Ils ont réfléchi au fait que cette substitution ne doit pas être mise en place sur les mêmes fondements que pour les génériques et que la substitution doit faire suite à une volonté conjointe (prescripteur et dispensateur) de la mettre en place tout en gardant le patient dans son état stable.
De plus est abordé le fait que l'effort de promotion des biosimilaires par le pharmacien (les limites logistiques, faible rotation des produits, respect de la chaîne du froid, achat en grande quantité pour avoir un prix de lot) implique une charge de travail supplémentaire pour le pharmacien et le CVAO suggère donc une "rémunération" pour les prescripteurs et dispensateurs.

[70] http://www.medicamentsgeneriques.info/l-association Consulté le 24 juillet 2020.
[71] http://www.medicamentsgeneriques.info/sites/default/files/press/gemme_-_communique_de_presse_-_position_sur_les_biosimilaires.pdf Consulté le 11 mai 2020.
[72] https://www.theragora.fr/acteurs-de-ma-sante/professionnels-de-sante/pharmaciens/le-cvao-prescrit-des-biosimilaires.html Consulté le 11 mai 2020.

Il est donc essentiel de mettre le pharmacien d'officine à contribution pour favoriser l'acceptation des biosimilaires, pour favoriser l'adhésion aussi bien par les patients que les médecins.
Tout en sachant qu'il aura un rôle prépondérant dans la croissance des biosimilaires dans le marché de ville, car les biosimilaires attendus d'ici 2025 sur le marché seront disponibles par voie sous-cutanée et ainsi dispensés majoritairement en ville.

vi) Mise en place de quotas et incitations financières

Il existe déjà plusieurs types d'incitations financières, mais afin de développer le recours aux biosimilaires, ce système d'incitations financières pourrait être élargi et il serait intéressant de mettre en place :

- Incitation financière pour le médecin hospitalier lorsqu'il initie un traitement par biosimilaire (première prescription pour un patient d'un médicament biologique).
- Incitation financière pour le médecin hospitalier lorsqu'il switch/interchange un biologique princeps pour prescrire un biosimilaire lors du renouvellement d'une ordonnance ou lors d'une visite de contrôle.
- Incitation financière pour le médecin de ville lorsqu'il switch/interchange un biologique princeps pour prescrire un biosimilaire.
- Incitation financière pour le service de l'hôpital afin de valoriser les efforts accomplis suite à la mise en place d'un quota de prescription biosimilaire sur l'année.

En parallèle de ces incitations financières, il faudrait mettre en place un système de quotas de prescription, tout comme le système de santé allemand qui a mis en place une politique de quotas de biosimilaires au niveau régional avec un quota minimal fixé pour chaque prescripteur : il est par exemple de 20 % à 40 % pour les EPO.
Le but serait donc d'inciter les établissements hospitaliers à référencer au moins un médicament biosimilaire par classe, et d'avoir un taux de prescription par classe d'au moins 20%. Cela permettra principalement de développer la recommandation des biosimilaires à l'hôpital, mais également de générer des économies (et de sensibiliser les équipes soignantes aux économies générées par les biosimilaires pour une efficacité équivalente), et permettra également de montrer que la France demeure un marché intéressant pour les firmes susceptibles de développer et proposer des biosimilaires.

Ainsi, la mise en place d'incitations financières et de quotas sous l'autorité de la HAS correspondrait donc au lancement d'une ROSP pour les biosimilaires (concernerait l'hôpital et la ville).

3) Quel avenir pour les biothérapies ?

a) Etats des lieux

Les médicaments biologiques représentent des avancées thérapeutiques majeures et sans précédent dans le traitement de pathologies pour lesquelles il y avait peu, voire pas de traitement. Les biothérapies et notamment les anticorps monoclonaux continuent leur ascendance fulgurante malgré l'arrivée des biosimilaires. De plus en plus de nouvelles classes arrivent sur le marché, comme par exemple en immunologie avec les anti-IL23, les anti-IL17, les anti-JAK, anti-CD20, inhibiteurs de PDE4 etc, et les indications dans lesquelles des biothérapies peuvent être utilisées sont également de plus en plus nombreuses (par exemple la dermatite atopique, l'asthme, le lupus, la rhinosinusite, l'alopécie...).
En France, 20 millions de patients souffrent de maladies chroniques[73], soit un tiers de la population, d'après La communauté ComPaRe qui réunit les patients atteints de "toute affection nécessitant une prise en charge (suivi régulier ou traitement) de 6 mois ou plus".
Voici quelques exemples de maladies chroniques :
- les maladies non-transmissibles comme le diabète, l'asthme, l'insuffisance rénale chronique, les maladies cardiovasculaires, certains cancers, la sclérose en plaques ou l'endométriose …
- les maladies transmissibles, comme l'infection par le VIH/Sida, l'hépatite C …
- les maladies rares ou orphelines, comme la mucoviscidose, la drépanocytose et les myopathies, la maladie de Verneuil …
- les maladies psychiques de longue durée comme la dépression, la schizophrénie …

En 2015, à l'échelle mondiale, il existait déjà plus de 200 produits biologiques sur le marché, et plusieurs centaines étant en cours d'élaboration. Autant de produits biologiques qui devraient voir leur brevet expirer dans les années à venir.
Mais c'est également un défi pour la recherche, un défi pour continuer de découvrir de nouvelles molécules capables de guérir chaque maladie chronique, chaque patient. Le but de ces futurs traitements ne sera pas seulement d'améliorer le taux de guérison mais également d'aller plus loin en améliorant la qualité de vie du patient.
Et c'est grâce aux biosimilaires et aux économies réalisées que l'on pourra investir dans les biothérapies et les innovations de demain.

Même si l'on peut penser que les biosimilaires font du tort aux biologiques princeps (en termes de part de marché, de chiffre d'affaire), il ne faut pas oublier que les biologiques princeps survivent en s'alignant sur les prix des biosimilaires.

b) Manœuvres de défense des fabricants de biothérapies

La durée de vie du brevet est spécifique dans le secteur pharmaceutique : il dure 20 ans en théorie mais plutôt 10 ans en pratique et avec la possibilité d'un allongement grâce aux certificats complémentaires de protection, dans la limite maximale de 15 ans. Pendant cette période, le brevet donne un pouvoir de marché (une exclusivité commerciale) mais pas un monopole. De la même

[73] https://compare.aphp.fr/ Consulté le 6 avril 2020.

façon, la concurrence ne devient pas forcément plus intense lorsque le brevet expire car il n'y a pas toujours de générique produit.

Il y a une **multiplicité de stratégies post-brevet[74] :**

Ces stratégies sont d'une efficacité plus ou moins grande et certaines ont été sanctionnées, pour détournement de procédures réglementaires et informations trompeuses (AstraZeneca 2005), pour dénigrement d'un générique (Plavix 2013, Subutex 2013), ou pour accords de report d'entrée (Lundbeck 2013, Servier 2014, Jannsen-Cilag 2013).

i) Allonger la durée de vie du brevet : obtention d'un certificat volontaire de protection ou développement de nouvelles indications[75]

Il existe deux titres propriété intellectuelle de haute importance pour les entreprises du médicament : le brevet et la marque.
Le brevet a une durée limitée à 20 ans à compter du jour de dépôt de la demande. Une nouvelle molécule, dont le brevet est tout juste déposé, fera l'objet de recherches, de mises au point et d'essais pendant plus de dix avant que les autorités autorisent sa mise sur le marché. Le médicament est donc protégé par le brevet pendant une dizaine d'année.
Pour compenser cette durée longue due à la recherche et développement, le médicament bénéficie d'un certificat complémentaire de protection (CCP) qui permet de prolonger la durée du brevet, pendant, au maximum, 5 ans complémentaires.

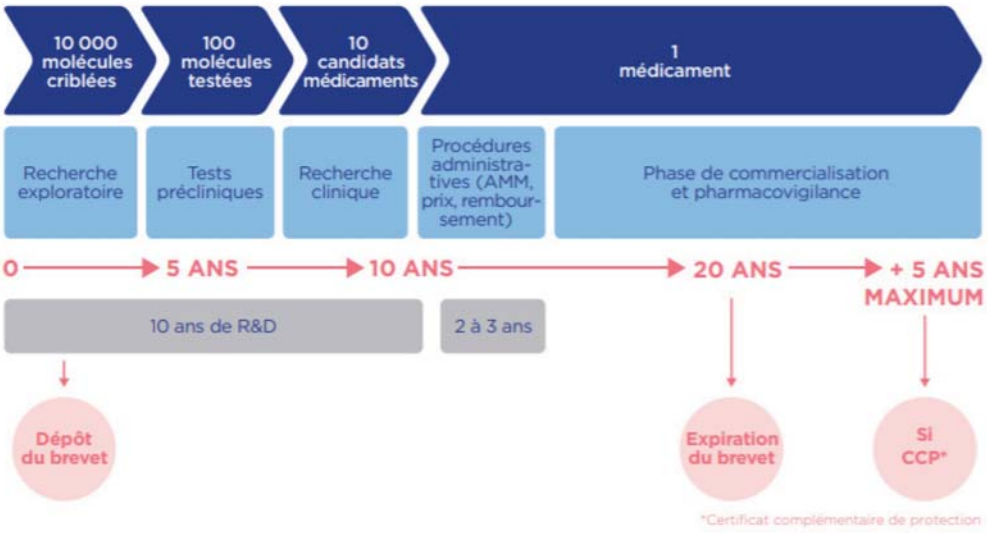


Figure 38 - Période d'exclusivité garantie aux nouveaux médicaments en Europe au titre de la propriété intellectuelle[76]

La durée d'exclusivité sur le marché peut donc être allongée lorsque e brevet expire, de manière à rattraper la totalité du temps des traitements de dossiers de mise sur le marché et la moitié du temps consacré aux essais cliniques.

[74] https://www.irdes.fr/Publications/Qes/Qes84.pdf Consulté le 2 avril 2020.
[75] https://www.leem.org/le-brevet-et-la-marque-deux-precieux-sesames Consulté le 2 avril 2020.
[76] https://www.leem.org/sites/default/files/2019-10/BilanEco2019corrig%C3%A9.pdf Consulté le 2 avril 2020.

A savoir que, toutes nouvelles utilisations du produit, toutes nouvelles indications ou nouvelles formulations augmentent de trois ans cette exclusivité.
De plus, pour encourager les essais cliniques et la mise sur le marché de médicaments pédiatriques, la loi prévoit d'allonger de six mois supplémentaires la durée du brevet de toute la gamme d'un produit lorsque celui-ci obtient une indication pédiatrique pour l'une de ses présentations. La protection complémentaire du brevet est limitée à cinq ans et la durée totale d'exclusivité après la mise sur le marché ne peut excéder quatorze ans.

Prenons l'exemple du laboratoire MSD commercialisant Remicade® (infliximab), qui a pu bénéficier de 6 mois supplémentaires d'exclusivité des données par l'obtention d'une extension d'indication en pédiatrie.

ii) Capitaliser sur l'exclusivité et la protection des données

Le dossier d'AMM n'est pas public pendant la période de "protection des données". Pendant cette période, les autorités réglementaires ne peuvent pas: divulguer le dossier, autoriser une autre société à faire référence à l'AMM d'un tiers pour obtenir une autorisation. La durée de la période de "protection des données" est de 8 + 2 + 1 ans [77](Règlement CE n°726/2004, art. 14(11)), soit :
- 8 ans de protection, pendant laquelle personne ne pourra accéder ou faire référence au dossier AMM
- 2 ans de protection supplémentaire, pendant laquelle il est possible de faire référence au dossier AMM, mais pendant laquelle il n'est pas possible d'obtenir d'AMM sur cette base
- 1 an de protection supplémentaire (par rapport au 2 ans précédent), si pendant la période des 8 ans une nouvelle indication thérapeutique est accordée et que celle-ci apporte un avantage important.

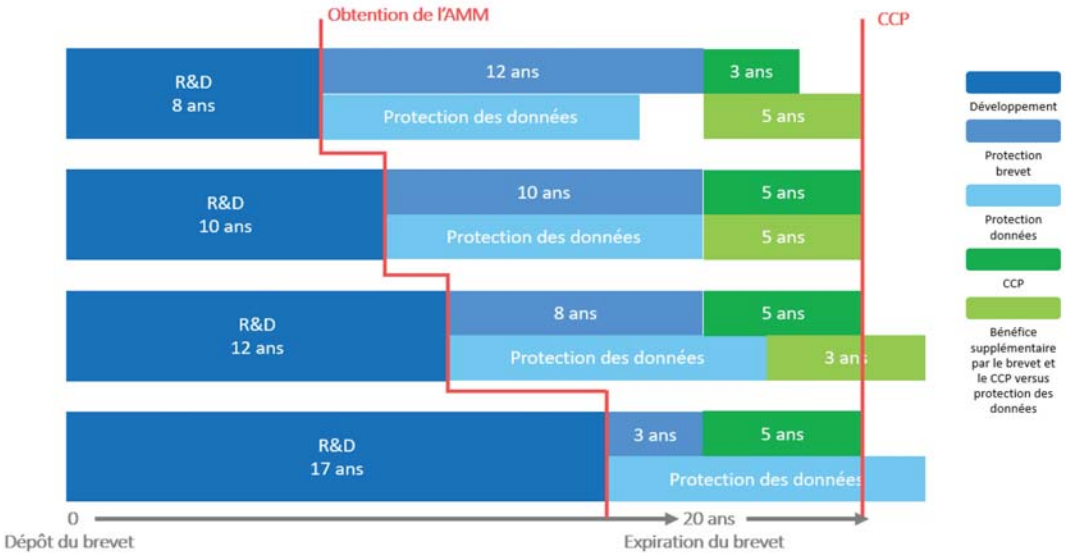


Figure 39 - Influence de la protection des données en fonction de la durée du développement

[77] https://www.sedlex.fr/ Consulté le 24 juillet 2020.

iii) La reformulation galénique (Product Hopping) et commercialisation de nouvelles formes

La reformulation galénique (nouveau mode d'administration, nouveau dosage, suppression ou ajout d'un excipient, changement de forme - libération prolongée, associations de molécules) est une stratégie mise en place par certains laboratoires pharmaceutiques afin d'améliorer l'efficacité, le mode d'action, la posologie, la forme pharmaceutique et de diminuer la fréquence des effets indésirables, pour contrer l'arrivée des biosimilaires.
Le laboratoire met donc en avant ces nouveaux arguments, avant l'expiration du brevet de la formulation initiale, afin qu'ils soient implantés dans les comportements et habitudes de prescriptions et d'administrations.

L'optimisation des biologiques princeps déjà présent sur le marché avec par exemple un système d'administration amélioré ou plus pratique est une nouvelle méthode de lancement d'innovation pour les laboratoires pharmaceutiques.
Le mécanisme d'action des biosimilaires restera le même, mais il est possible aux industriels d'améliorer la puissance, la demi-vie, de faire preuve d'une meilleure sécurité et immunogénicité, et une efficacité meilleure et plus large.
Ces améliorations peuvent être liées à une modification de la formulation ou à des formes galéniques innovantes (Neulasta est une version pegylatée de Neupogen, ce dernier constituant un concurrent direct des biosimilaires du filgrastim).

Prenons l'exemple de Humira ® qui a enlevé le citrate de sodium de sa formulation dans le but de "diminuer la douleur au point d'injection", juste avant la perte de son brevet.
Ou alors de Roche, commercialisant l'Herceptin, nécessitant une administration par voie intraveineuse d'une durée d'environ 30 à 90 minutes, et qui a décidé de sortir une forme administrable par voie sous-cutanée et dont l'administration ne durera que 5 minutes. Roche va donc proposer une diminution du délai d'administration non négligeable mais également un caractère invasif moindre pour cette nouvelle forme galénique. Ainsi, se défendre contre les biosimilaires en choisissant de s'orienter vers des caractéristiques comme plus de confort pour le patient et les équipes hospitalières est une des orientations possibles, sans compter le fait que le rapport coût-efficacité est forcément meilleur que le biologique princeps commercialisé pour cette 2ème version du princeps.

iv) Capitaliser sur le nom de marque du biologique princeps

Certains laboratoires ont tendance à refondre toute leur campagne de communication et à s'orienter vers un nouvel axe comme par exemple lancer une campagne orientée essentiellement vers le nom de marque (ou le nom du laboratoire, ou le patient).
Et pourquoi ? Parce qu'aujourd'hui, l'identité de marque sert de facteur de reconnaissance, d'identification, de valeurs et de perceptions.
Prenons de nouveau l'exemple d'Humira ® qui, à l'approche de l'arrivée des biosimilaires, a orientée des campagnes vers les patients, mais également vers le nom du laboratoire Abbvie. Ce produit étant l'un des plus gros blockbusters de l'industrie pharmaceutique a réussi à susciter la fidélité/loyauté de la part des prescripteurs mais aussi des patients. Et comme nous pouvons le voir

pratiquement 3 ans après l'arrivée de son premier biosimilaire, l'engouement pour ce produit est toujours de tel. Claire a été leur intention : attirer l'attention, convaincre, faire la différence puis fidéliser dans le temps.

v) La baisse de prix

Les laboratoires tentent également de se protéger en diminuant le prix du princeps. La baisse de prix permet de conserver l'avantage obtenu grâce à la marque et de conserver une part de son marché. Ceci n'est pertinent que lorsque la demande est sensible au prix.

Nous pouvons prendre l'exemple d'Enbrel, vu précédemment, qui a diminué son prix de 603,04€ en 2003 à 314,31€ en mars 2020 pour la référence Enbrel 25 mg, boite de 4, pour solution injectable en flacon, soit une baisse de 289€ (environ 50% du prix).

Bien évidemment, l'évolution du prix du princeps dépendra de la sensibilité de la demande au prix du produit, de la fidélité à la marque, des différents appels d'offres etc.

vi) L'auto-biosimilarisation et la commercialisation concomitante de biologiques et de biosimilaires

La production de biosimilaires par un laboratoire producteur de biologiques princeps fait également partie de l'arsenal stratégique visant à limiter les pertes totales du producteur de princeps. Certains laboratoires développent également leur propre biosimilaire afin de conserver leurs parts de marché au détriment de nouveaux entrants potentiels. Ils utilisent leur filiale de générique comme par exemple Novartis qui utilise Sandoz, sa filiale pour lancer les biosimilaires de l'EPO, G-CSF et de l'hormone de croissance.
Ou, comme cité précédemment, Pfizer, qui commercialise des produits princeps (Xeljanz, Enbrel), mais qui récemment, a lancé l'Infliximab, le biosimilaire d'Inflectra, et présente donc dans son pipeline des biologiques princeps mais aussi des biosimilaires.

vii) L'effet source hospitalier et la pratique des prix prédateurs

Les laboratoires de biologiques princeps peuvent proposer des prix plus compétitifs que les biosimilariseurs et remportent plus facilement les appels d'offres à l'hôpital. Cela permet de peser sur les primo-prescriptions hospitalières et indirectement sur les prescriptions de renouvellement de médecins de ville.

viii) Marketing et communication

Afin de se protéger de ces nouveaux concurrents, les laboratoires princeps vont également adapter voire refondre leurs stratégies de marketing et de communication.
Certains laboratoires princeps vont orienter leur stratégie en communiquant autour du nom de marquer (campagne institutionnel) ou du nom de produit, ou orienter directement leur communication vers le patient, alors qu'avant ils avaient plutôt l'habitude de parler beaucoup des caractéristiques du produit (efficacité, qualité, sécurité, études cliniques etc).
Ils vont tout capitaliser sur leur image de marque, et sur le recul de données cliniques.

Les laboratoires princeps vont donc avoir de nombreux axes de communication, alors qu'un biosimilariseur aura moins la possibilité d'investir dans autant de communication.
Le biosimilariseur va plutôt axer sa communication vers les données cliniques/tolérance/immunogénicité, en essayant de prouver que son biosimilaire sera équivalent au princeps. L'objectif de leur campagne sera plutôt de faire tomber les réticences des médecins en gagnant leur confiance.

ix) Le développement de nouveaux traitements

De nombreux laboratoires ont fait le choix, face à l'arrivée des biosimilaires et la concurrence de leurs blockbusters, de commercialiser de nouvelles molécules, le plus souvent qui ont un mécanisme d'action innovant et différenciant.
Cela permet leur permet, face à la diminution du prix de leur biologique, de compenser les pertes financières et donc de trouver un relai de croissance.
Tout comme l'a fait Abbvie, suite à l'arrivée de nombreux biosimilaire d'Humira, avec le lancement de Skyrizi et de Rinvoq, des biologiques de nouvelle génération qui vont permettre de compenser les pertes liées aux baisses successives de prix d'Humira et de parts de marché.
Les revenus nets mondiaux de risankizumab (Skyrizi), indiqué dans le traitement du psoriasis et lancé en mai 2019, ont atteint 355 millions de dollars pour l'année 2019 et 216 millions de dollars au quatrième trimestre.
Les revenus nets mondiaux de l'upadacitinib (Rinvoq), indiqué dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde et lancé en août 2019, se sont élevés à 47 millions de dollars pour toute l'année 2019 et à 33 millions de dollars au quatrième trimestre.
AbbVie prévoit que les revenus combinés de Skyrizi et Rinvoq pour 2020 s'élèvent à environ 1,7 milliard de dollars.
« Nous nous attendons à ce que Skyrizi et Rinvoq, aient une couverture complète dans les principaux domaines pathologiques pour lesquels Humira est actuellement approuvé, ainsi que de nouveaux domaines tels que la dermatite atopique », a déclaré Michael E. Severino, vice-président et président d'AbbVie.

x) Le recours judiciaire

Certains laboratoires propriétaires de brevets de médicaments princeps ont recours à la justice afin de conserver leur monopole. C'est une action temporaire leur permettant de gagner du temps et de retarder le plus possible l'arrivée sur le marché du biosimilaire.
Ces actions en justice ont surtout eu lieu aux Etats-Unis et nous pouvons citer :
- Abbvie contre Amgen, qui a souhaité retarder l'arrivée d'Amjevita, le biosimilaire d'Humira.
- Johnson & Johnson contre Samsung Bioepis, qui a souhaité retarder l'arrivée de Renflexis, le biosimilaire de Remicade
- Sanofi contre Merck, qui a souhaité retarder l'arrivée de Lusduna, le biosimilaire de Lantus

Quels sont les principaux intitulés de recours en justice fournis par ces laboratoires ?
- Le non-respect de la régulation et des délais avant la commercialisation d'un biosimilaire
- Violation des données du brevet
- Contrefaçon

xi) La discréditation

La discréditation et le dénigrement d'un biosimilaire ou d'un générique par le laboratoire commercialisant le biologique princeps ou le princeps est assez fréquente. Ceci est strictement interdit sous peine de recours en justice.
L'autorité de la concurrence a d'ailleurs pris en décembre 2017, la décision de condamner à hauteur de 25 millions le laboratoire Janssen-Cilag pour avoir abusé de sa position dominante en mettant en œuvre une stratégie complexe anti-générique. De même pour Sanofi avec le lancement de son propre générique du Plavix qui a été condamné pour abus de position dominante limitant l'entrée de ses concurrents.
Depuis, l'autorité de la concurrence a émis certaines recommandations :
- Être particulièrement vigilant concernant les produits concurrents/les nouveaux entrants des biologiques princeps. Il ne faut pas que les messages véhiculés conduisent à une remise en cause de la biosimilaritée validée par l'autorisation de mise sur le marché. Il faudra s'assurer que toutes les communications soient fondées sur des données scientifiques complètes, non erronées, et présentées de manière objective et mesurée.
- L'Autorité examinera toutes interventions menées en amont par un laboratoire princeps auprès des autorités de santé, dans le but d'analyser aussi bien la véracité des messages véhiculés que la légitimité des interventions auprès des autorités réglementaires pour vérifier que les démarches sont bien juridiquement fondées, et ne font pas en réalité partie d'une stratégie globale visant à empêcher, ou tout au moins retarder, l'arrivée effective du concurrent.
- De la même façon, la communication auprès des professionnels de santé doit être mesurée pour éviter que le discours soit sanctionné pour avoir cherché à exploiter un contexte marqué par l'incertitude, scientifique mais également juridique, les décrets d'applications des lois tardant à paraître.

c) L'utilisation des biologiques princeps en temps de crise

En 2020, la crise sanitaire du COVID-19 a bouleversé le monde de la santé.

Il n'y a actuellement pas de données suggérant que les traitements immunosuppresseurs/ biothérapies utilisées au cours de maladies inflammatoires chroniques augmenteraient le risque d'infection à Covid-19, ou augmenteraient la gravité/durée de cette infection.

Lors de cette crise, le GERS et IQVIA ont développé un **observatoire « Patient » hebdomadaire** afin d'évaluer l'impact du Covid sur la prise en charge des patients dans différentes pathologies. Le principe était de suivre, de manière hebdomadaire :

- Le nombre de patients traités par différentes classes (en l'occurrence par biologiques)
- D'observer le taux d'initiation versus le taux de renouvellement
- Avec détail de la provenance de la prescription (Hôpital versus ville)

Grâce aux données récoltées, il a été observé que lors d'une période de crise sanitaire, les médecins prescripteurs de biothérapies ont tendance à orienter leurs choix vers le princeps et non le biosimilaire.
En effet, trois tendances différentes ont pu être observées :

- soit l'interruption des traitements immunosuppresseurs et/ou biothérapies au cours des maladies inflammatoires (ce qui n'est pas recommandé),
- soit le switch d'une biothérapie, peu importe laquelle (princeps) vers Humira (biologique princeps mondialement connu),
- soit le switch d'un biosimilaire (par exemple adalimumab) vers le biologique princeps (Humira).

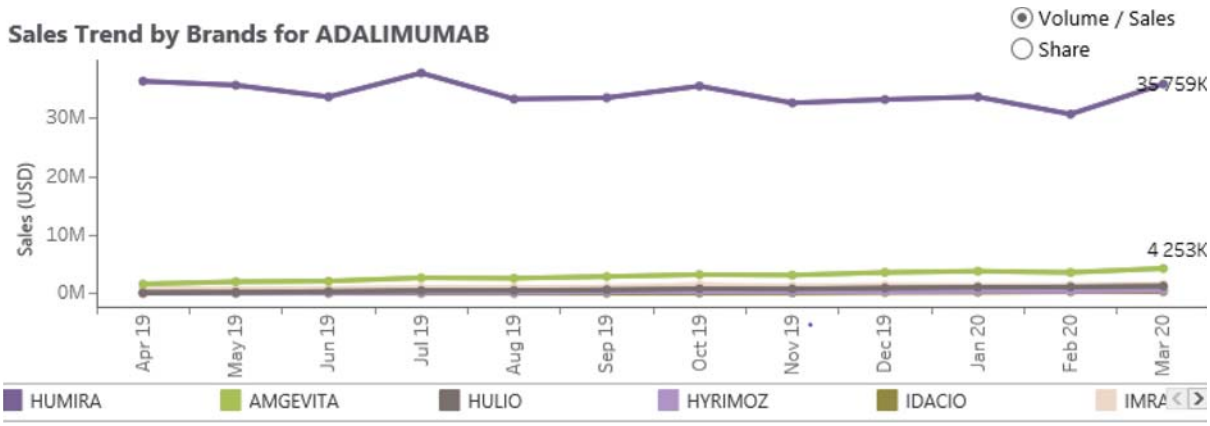


Figure 40 - Evolution des ventes (en volume) d'Humira et de ses biosimilaires

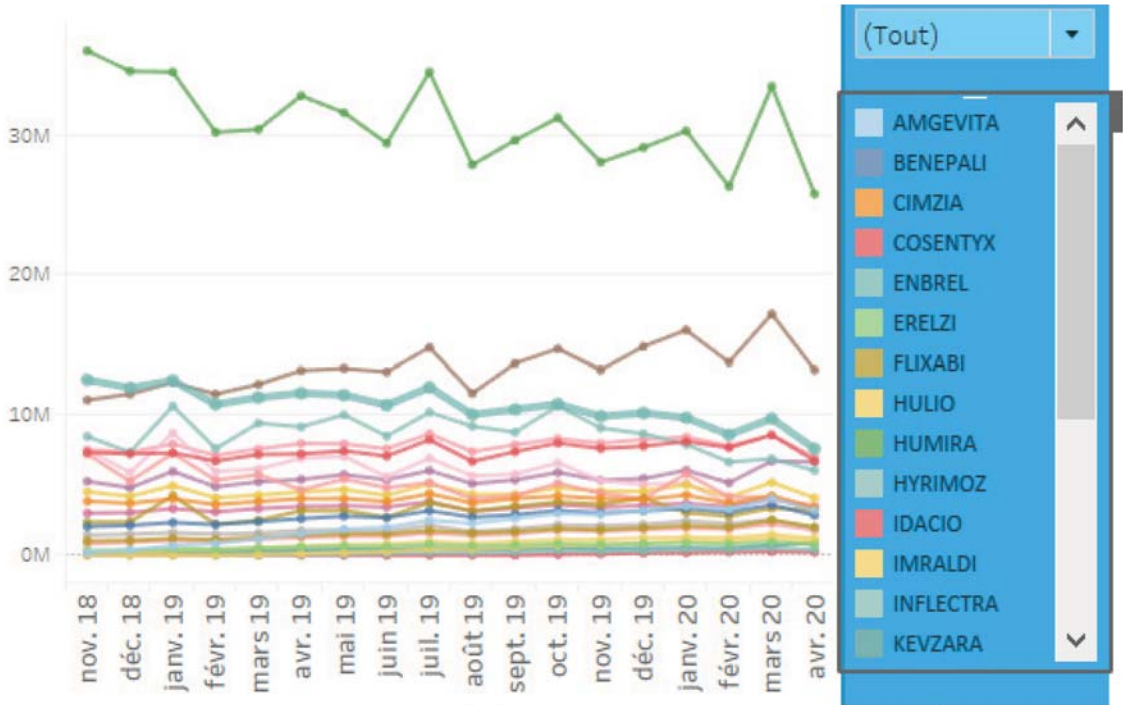


Figure 41 - Analyse des ventes de biologiques lors de la crise sanitaire liée au Covid-19

En effet, comme nous pouvons le voir sur les graphiques ci-dessus, sur la période de février 2020 à mars 2020, Humira (adalimumab) a vu ses ventes (en volume) augmenter d'environ 17%.

Ces changements de comportement sont liés au fait que lors d'une crise sanitaire d'une telle ampleur, les médecins ne connaissant pas précisément le mécanisme d'action du COVID-19 et ses impacts, ils ont préféré assurer la stabilité de leur patient sous traitement, et pour cela ils se sont orientés vers un médicament princeps, comme par exemple Humira qui est un médicament pour lequel existe plus de 20 ans de recul et de données cliniques. Sans oublier que Humira est un médicament présent sur le marché ville, et il n'est pas nécessaire

pour le patient de se déplacer à l'hôpital pour recevoir son injection. C'est donc un gage de sûreté pour le médecin et surtout le patient qui n'avait donc pas à se déplacer ni à prendre des risques inutiles.

CONCLUSION

Depuis plus d'une vingtaine d'années, le secteur des biotechnologies est en plein essor avec l'arrivée des médicaments biologiques. Ces médicaments ont révolutionné le monde médical et représentent une part croissante de l'innovation thérapeutique.
Mais comme tout médicament, les biologiques sont confrontés depuis quelques années, à la perte de leurs brevets et donc à l'arrivée de leur "copie" : les biosimilaires.
Le prix des médicaments biologiques est régulièrement au cœur de polémiques et fragilise le système de santé solidaire français. La maîtrise des dépenses de santé est une priorité, et la mise en place de différents politiques de Santé Nationale et Régionale en sont le reflet. Les biosimilaires représentent un gisement d'économies à exploiter, aussi bien pour l'Assurance Maladie que pour la Recherche & Développement et l'Innovation.

Cependant, les biosimilaires ne sont pas strictement identiques au princeps, et il existe de nombreux freins à leur utilisation comme par exemple : l'immunogénicité de ces molécules, peu d'études scientifiques comparant un princeps et son biosimilaire et d'études de tolérance, un accès au marché long et fastidieux, des réglementations peu favorables (l'interdiction de substitution par les pharmaciens), un référencement à l'hôpital compliqué, un manque de sensibilisation des professionnels de santé à leurs intérêts et économies réalisées et peu/pas d'incitation pour les prescripteurs (ville + hôpital).
Cependant, bien que le taux de pénétration de 80% d'ici 2022 ciblé dans le plan gouvernemental Ma Santé 2022 soit encore loin d'être atteint, l'adoption des biosimilaires s'accélère tant dans le commerce de ville que dans les hôpitaux.
Ainsi, même si la France est en retard par rapport aux autres marchés européens en termes d'utilisation des de biosimilaires, ce marché devient plus compétitif à mesure que la croissance du marché s'accélère et de nombreux changements ont lieux dans le but d'accélérer la pénétration des biosimilaire et l'atteinte des objectifs fixés.

Les politiques de santé de ces dernières années ont mis en place des leviers de prescription et sont en cours d'investigation pour trouver les moyens les plus efficients afin de promouvoir les biosimilaires. Un décret publié en juillet 2019 a modifié la procédure d'évaluation du CT des médicaments génériques et biosimilaires, visant à simplifier les procédures d'évaluation de ces médicaments afin d'accélérer leur financement par la CNAM. Le CT n'effectuera plus de revues pour les médicaments génériques et biosimilaires dont l'auteur est inscrit sur la (les) liste (s) des médicaments remboursés, car ils sont présumés avoir le même SMR que l'initiateur.
Une évaluation plus rapide des médicaments innovants est ciblée dans le cadre d'un plan d'action en six points a été annoncé par la HAS en janvier 2020. De même, en janvier 2020, les syndicats de médecins discutaient avec l'Assurance Maladie et le Gouvernement Français de la possibilité d'introduire un système d'intéressement dans le secteur des soins primaires, afin d'encourager davantage les médecins à prescrire des biosimilaires.
Grâce au CAQES, les établissements de santé se sont engagés à respecter les objectifs fixés en termes d'utilisation des biosimilaires.
Et enfin, de plus en plus de communications cohérentes, transparentes et adaptées ont également

permis de créer un environnement de confiance propice à l'adhésion des professionnels de santé et des patients à ces nouvelles thérapeutiques. Des réunions régionales sont organisées afin de partager les actions novatrices de promotions des biosimilaires et un retour d'expérience de leaders d'opinion.
La collaboration médico-pharmaceutique et l'implication des patients restent primordiales et le système de santé doit repenser la place du pharmacien comme un acteur central dans la prescription.

Finalement, même si la pénétration des biosimilaires n'est pas autant un succès que pour les génériques, ils sont une alternative de choix pour permettre un accès à des soins innovants à moindre coûts et aider à la réalisation d'économies.
Et avec la crise du Covid-19, tous les segments d'activités du marché pharmaceutique ont été affectés ce qui signifie que la pression sur les prix des médicaments imposés par les payeurs publics et privés va s'intensifier plus que jamais et il y aura une forte pression à l'utilisation de médicaments innovants à faible coût comme les biosimilaires.
Les laboratoires les plus performants vont encore plus se concentrer sur la commercialisation de médicaments innovants comme les biothérapies (segments stratégiques attractifs, rentables et les plus dynamiques) tout en sachant que les négociations sur le prix de ces nouvelles biothérapies innovantes vont se durcir en raison de budgets plus restrictifs.

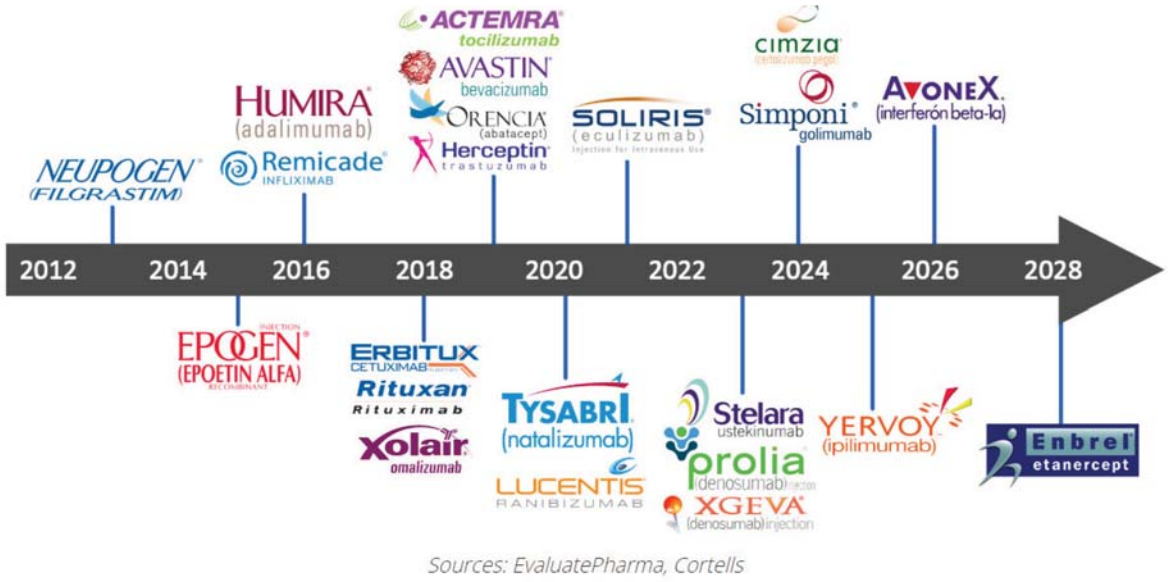
ANNEXES

Annexe 1 : Parts de marché des médicaments biosimilaires dans certains pays européens en 2018.

Molécule	Original ou Biosimilaire	Belgique	UK	Allemagne	Italie	France
Insuline Lispro	Original	100,00%	99,90%	70,33%	97,85%	100,00%
Insuline Lispro	Autres	0,00%	0,00%	1,39%	0,00%	0,00%
Insuline Lispro	**Biosimilaire**	**0,00%**	**0,10%**	**28,28%**	**2,15%**	**0,00%**
Enoxaparine Sodium	Original	100,00%	87,57%	82,10%	88,59%	98,88%
Enoxaparine Sodium	Autres	0,00%	0,00%	9,65%	0,00%	0,00%
Enoxaparine Sodium	**Biosimilaire**	**0,00%**	**12,43%**	**8,25%**	**11,41%**	**1,12%**
Adalimumab	Original	99,97%	99,82%	79,35%	99,25%	99,82%
Adalimumab	Autres	0,00%	0,00%	18,66%	0,00%	0,00%
Adalimumab	**Biosimilaire**	**0,03%**	**0,18%**	**2,00%**	**0,75%**	**0,18%**
Rituximab	Original	99,94%	23,95%	42,70%	60,46%	60,82%
Rituximab	Autres	0,00%	0,00%	11,46%	0,00%	0,00%
Rituximab	**Biosimilaire**	**0,06%**	**76,05%**	**45,84%**	**39,54%**	**39,18%**
Trastuzumab	Original	99,67%	93,04%	82,67%	97,70%	96,01%
Trastuzumab	Autres	0,00%	0,00%	6,41%	0,00%	0,00%
Trastuzumab	**Biosimilaire**	**0,33%**	**6,96%**	**10,92%**	**2,30%**	**3,99%**
Insuline Glargine	Original	98,03%	93,29%	90,94%	87,41%	90,98%
Insuline Glargine	Autres	0,00%	0,00%	0,87%	0,00%	0,00%
Insuline Glargine	**Biosimilaire**	**1,97%**	**6,71%**	**8,18%**	**12,59%**	**9,02%**
Etanercept	Original	94,14%	24,96%	39,98%	71,67%	88,26%
Etanercept	Autres	0,00%	0,00%	14,19%	0,00%	0,00%
Etanercept	**Biosimilaire**	**5,86%**	**75,04%**	**45,83%**	**28,33%**	**11,74%**
Epoétine	Original	92,77%	92,37%	27,88%	28,98%	61,10%
Epoétine	Autres	0,00%	0,00%	1,24%	0,00%	0,00%
Epoétine	**Biosimilaire**	**7,23%**	**7,63%**	**70,88%**	**71,02%**	**38,90%**
Somatropine	Original	82,24%	84,27%	60,04%	84,34%	84,21%
Somatropine	Autres	0,00%	0,00%	25,44%	0,00%	0,00%
Somatropine	**Biosimilaire**	**17,76%**	**15,73%**	**14,52%**	**15,66%**	**15,79%**
Follitropine	Original	74,41%	65,07%	39,42%	86,86%	84,27%
Follitropine	Autres	0,00%	0,00%	38,38%	0,00%	0,00%
Follitropine	**Biosimilaire**	**25,59%**	**34,93%**	**22,21%**	**13,14%**	**15,73%**
Filgrastim	Original	71,32%	0,92%	29,53%	4,96%	7,94%
Filgrastim	Autres	0,00%	0,00%	2,10%	0,00%	0,00%
Filgrastim	**Biosimilaire**	**28,68%**	**99,08%**	**68,37%**	**95,04%**	**92,06%**
Infliximab	Original	70,37%	11,29%	33,93%	28,99%	45,58%
Infliximab	Autres	0,00%	0,00%	11,68%	0,00%	0,00%
Infliximab	**Biosimilaire**	**29,63%**	**88,71%**	**54,39%**	**71,01%**	**54,42%**

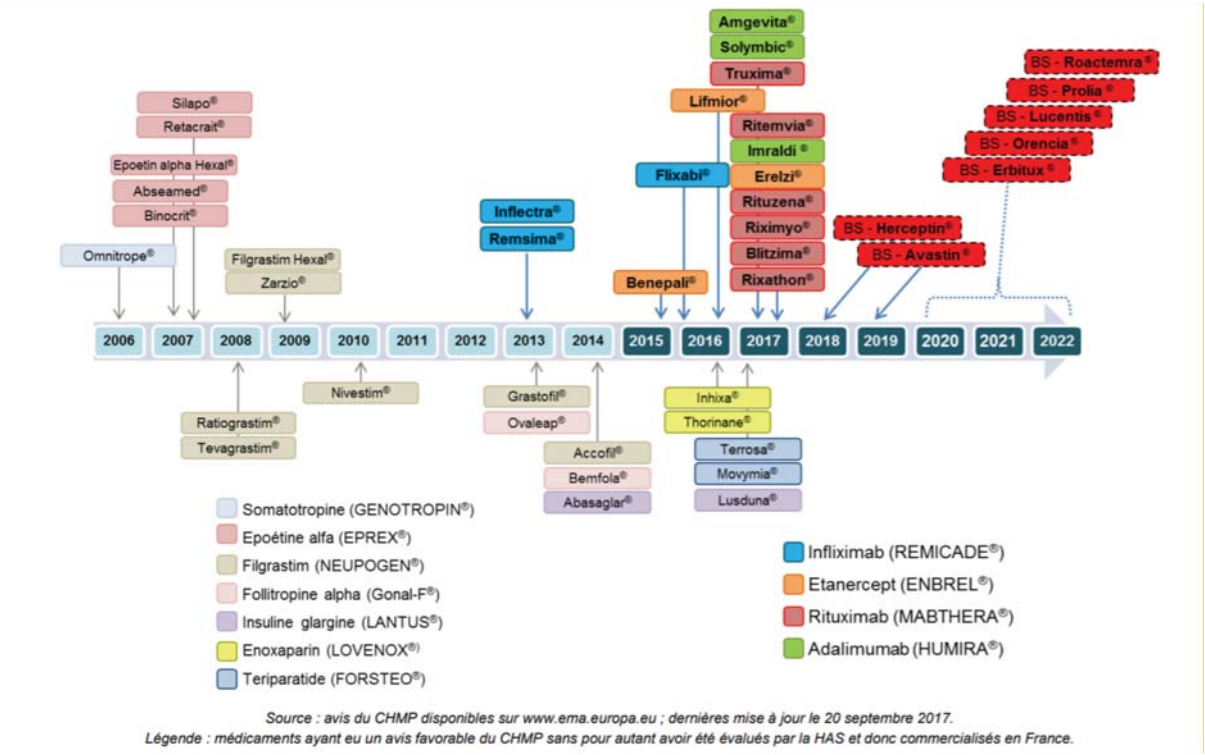
Source : IQVIA, Mars 2019

Annexe 2 : Expirations futurs de brevets des majeurs biologiques



Sources: EvaluatePharma, Cortells

Annexe 3 : Présentation des biosimilaires en fonction de leur date d'AMM européenne et prévisions des prochains biosimilaires.



Source : avis du CHMP disponibles sur www.ema.europa.eu ; dernières mise à jour le 20 septembre 2017.
Légende : médicaments ayant eu un avis favorable du CHMP sans pour autant avoir été évalués par la HAS et donc commercialisés en France.

Université de Nantes

Faculté de Pharmacie

Serment

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

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

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

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

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

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

Le Doyen de la Faculté

Vu, le Président du jury,

Signature

Christine HERRENKNECHT

Vu, le Directeur de thèse,

Signature

Frédéric DEHAUT

Vu, le Directeur de l'UFR,

Signature

Prénom et NOM

Cachet de la scolarité

UNIVERSITÉ DE NANTES

Année de la soutenance : 2020

Nom - Prénoms : DE LIMERVILLE Constance, Stéphanie, Marie **:**

Titre de la thèse : Les biosimilaires à l'horizon 2025 : quel avenir pour les biothérapies ?

Résumé de la thèse :

Depuis plus d'une vingtaine d'années, le secteur des biotechnologies est en plein essor avec l'arrivée des médicaments biologiques. Ces médicaments ont révolutionné le monde médical et représentent une part croissante de l'innovation thérapeutique.
Mais comme tout médicament, les biologiques sont confrontés depuis quelques années, à la perte de leurs brevets et donc à l'arrivée de leur "copie" : les biosimilaires.
Le prix des médicaments biologiques est régulièrement au cœur de polémiques et fragilise le système de santé solidaire français. La maîtrise des dépenses de santé est une priorité, et la mise en place de différents politiques de Santé Nationale et Régionale en sont le reflet.
Les biosimilaires représentent un gisement d'économies à exploiter, aussi bien pour l'Assurance Maladie que pour la Recherche & Développement et l'Innovation.
L'analyse des premières expériences avec les biosimilaires en France montre qu'il existe des réticences à leur utilisation.
Cette thèse a pour but d'appréhender les différents enjeux (économiques, politiques …) que représentent les biosimilaires et de découvrir quels sont les différents moyens mis en place pour favoriser leur utilisation, mais également d'analyser la stratégie des biothérapies (princeps) face à l'arrivée de ces nouveaux entrants sur le marché des biologiques.

MOTS CLÉS ***(6 maximum en majuscules, tous les mots clefs doivent être présents dans le résumé)***

BIOSIMILAIRES, MÉDICAMENTS BIOLOGIQUES, INNOVATION THÉRAPEUTIQUE, ENJEUX ÉCONOMIQUES ET POLITIQUES, STRATÉGIE, MAITRISE DES DÉPENSES

JURY

PRÉSIDENT : Mme Christine HERRENKNECHT, Professeur de Chimie Analytique - Faculté de Pharmacie de Nantes

ASSESSEURS : Mme Aude COUTURIER GUITET, Responsable Marketing Immunologie & Inflammation - Pfizer

---

Adresse de l'auteur : ***57 Avenue de Villiers - 75017 Paris***