

**MEMOIRE
POUR LE DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES
DE PHARMACIE**

**Soutenu publiquement le 13 septembre 2019
Par M. Mathieu DE GRAAF**

**conformément aux dispositions réglementaires en vigueur
tient lieu de**

THESE EN VUE DU DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Les médicaments biosimilaires : intérêts et promotion de leur utilisation

Membres du jury :

Président : **Monsieur le Professeur Thierry DINE**
Pharmacien, Professeur des Universités – Praticien Hospitalier
Faculté de Pharmacie, Université de Lille
Groupe Hospitalier Loos Haubourdin

Directeur de thèse : **Madame le Docteur Isabelle CARPENTIER**
Pharmacien – Praticien Hospitalier
Observatoire des Médicaments, des Dispositifs Médicaux et de
l'Innovation Thérapeutique des Hauts-de-France

Assesseurs : **Monsieur le Docteur Aurélien MARY**
Pharmacien, Maitre de Conférences des Universités –
Praticien Hospitalier
UFR de Pharmacie, Université de Picardie Jules Verne
Centre Hospitalier Universitaire Amiens Picardie

Monsieur le Docteur Dominique DUCROCQ
Pharmacien conseil
Direction régionale du Service médical Hauts-de-France
Echelon local du service médical de Roubaix-Tourcoing



Faculté de Pharmacie de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CED

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>



Université de Lille

Président :	Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-président :	Damien CUNY
Vice-présidente Formation :	Lynne FRANJIÉ
Vice-président Recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président Relations Internationales :	François-Olivier SEYS
Directeur Général des Services :	Pierre-Marie ROBERT
Directrice Générale des Services Adjointe :	Marie-Dominique SAVINA

Faculté de Pharmacie

Doyen :	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-Doyen et Assesseur à la Recherche :	Patricia MELNYK
Assesseur aux Relations Internationales :	Philippe CHAVATTE
Assesseur à la Vie de la Faculté et aux Relations avec le Monde Professionnel :	Thomas MORGENROTH
Assesseur à la Pédagogie :	Benjamin BERTIN
Assesseur à la Scolarité :	Christophe BOCHU
Responsable des Services :	Cyrille PORTA

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	ICPAL
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	EI Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Onco et Neurochimie
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	ICPAL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	DEPREZ	Rebecca	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNE	Benoît	Bactériologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Onco et Neurochimie
M.	MILLET	Régis	ICPAL
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY	Anne Catherine	Législation
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHÉRAERT	Eric	Législation
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	WILLAND	Nicolas	Lab. de Médicaments et Molécules

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mme	CHARTON	Julie	Lab. de Médicaments et Molécules
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
Mme	DUTOUT-AGOURIDAS	Laurence	Onco et Neurochimie
M.	EL BAKALI	Jamal	Onco et Neurochimie
M.	FARCE	Amaury	ICPAL
Mme	FLIPO	Marion	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	FURMAN	Christophe	ICPAL
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	ICPAL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Onco et Neurochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation
Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation

Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RAVEZ	Séverine	Onco et Neurochimie
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Onco et Neurochimie
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DAO PHAN	Hai Pascal	Lab. Médicaments et Molécules
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie

Faculté de Pharmacie de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Remerciements

À Monsieur le Professeur Thierry DINE,

Je vous remercie de me faire l'honneur de présider ce jury et de juger ce travail.
Veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect et de toute ma considération.

À Monsieur le Docteur Aurélien MARY,

Je vous remercie pour l'honneur que vous me faites de juger ce travail.
Soyez assuré de ma reconnaissance et de mon profond respect.

À Monsieur le Docteur Dominique DUCROCQ,

Je vous remercie chaleureusement d'avoir accepté de juger ce travail.
Veuillez recevoir l'expression de ma profonde gratitude.

À Madame le Docteur Isabelle CARPENTIER,

Je vous remercie infiniment d'avoir accepté de diriger cette thèse. Un grand merci pour le temps consacré à l'élaboration de ce travail, pour votre soutien, votre sympathie et pour votre encadrement quotidien à l'OMÉDIT.

À Madame le Docteur Monique YILMAZ,

Je vous suis profondément reconnaissant pour vos nombreux conseils ainsi que pour votre accueil, votre disponibilité, votre sympathie et votre encadrement de tous les jours à l'OMÉDIT.

À Madame le Docteur Daphné DÉCAUDIN,

Je te remercie pour tes nombreuses remarques sur ma thèse, mais surtout pour ta bonne humeur quotidienne.

À Jennifer,

Je te remercie infiniment pour ta bienveillance à mon égard, ainsi que pour ta gaieté.

À tous les membres de la Faculté de Pharmacie de Lille, et notamment Messieurs les Doyens Luc DUBREUIL, Damien CUNY et Bertrand DÉCAUDIN, ainsi qu'à Monsieur le Professeur Pascal ODOU,

Je vous suis profondément reconnaissant d'avoir pris toutes les dispositions nécessaires pour que mes études puissent se dérouler au mieux et je vous remercie pour votre disponibilité.

À tous les Pharmaciens et à toutes les équipes qui m'ont encadré en stage,

Merci pour toutes les connaissances que vous m'avez apportées et pour toute la bienveillance dont vous avez fait preuve à mon égard.

À l'ensemble du corps médical, et à tous les soignants, notamment ceux qui s'occupent de moi au quotidien,

Je vous remercie pour votre prise en charge, passée ou présente, qui me permet d'être là où je suis aujourd'hui.

À tous les étudiants qui ont pris mes cours et ont écrit pour mes examens,

Un grand merci pour le temps que vous m'avez accordé.

À mes co-internes, notamment Candice, Clémence, Marie, Safia, Edouard, Guillaume, Matthieu et Vincent,

Merci pour tous ces bons moments passés ensemble qui m'ont fait arriver le matin avec le sourire aux lèvres. Un grand merci aussi pour toute l'aide que j'ai pu recevoir. Et j'adresse un immense remerciement à Safia et Guillaume : sans vous et votre gaieté, la préparation du concours de l'internat n'aurait pas été aussi joyeuse !

À mes ami(e)s de très longue date, Florence, Marine, Marion, Morgane, Pauline, Sophie, Fx, Jules, Rémi, Romain et Tristan,

Sans votre soutien inconditionnel, sans votre présence à mes côtés, à Berck, à l'Espoir, et toujours maintenant, je n'aurais jamais pu accomplir tout ce que j'ai fait depuis 10 ans.

Un grand merci aussi à Camille R, Camille T et Maud pour votre soutien durant ces années.

À mamie, papi et Anne-Christine,

Je vous suis profondément reconnaissant pour toute votre affection et votre soutien, depuis toujours, et plus encore dans les moments difficiles.

À Alice et Clément,

J'aurais aimé que vous soyez présents, mais vous vous êtes exilés de l'autre côté de l'Atlantique ! Merci pour votre générosité envers moi et pour tous les bons moments que nous avons passés ensemble. Je suis très heureux de vous avoir comme frère et sœur.

À Yvan,

Je te suis profondément reconnaissant de prendre soin de moi comme tu le fais depuis qu'on se connaît. Un immense merci pour tout ce que tu m'apportes.

À mes parents,

Je vous remercie infiniment pour votre amour, votre éducation et les valeurs que vous m'avez transmises. Je vous suis profondément reconnaissant de votre soutien et de ce que vous avez fait pour moi dans les moments difficiles, me permettant notamment de reprendre mes études.

Maman, un immense merci pour tes actes de tous les jours, malgré les péripéties.

Papa, je pense fort à toi dans l'épreuve que tu vis actuellement.

Les médicaments biosimilaires : intérêts et promotion de leur utilisation

Table des matières

Liste des abréviations	12
Liste des figures	14
Liste des tableaux	14
Introduction	15
Chapitre 1. La nécessité de promouvoir l'utilisation des biosimilaires	23
I. Intérêts de l'utilisation des biosimilaires	23
A. Intérêt médico-économique	23
B. Sécurisation de la prise en charge médicamenteuse.....	30
II. Les freins à l'utilisation des biosimilaires	32
A. Une méconnaissance des médicaments biosimilaires	32
B. Une réglementation particulière contraignante, mais en évolution	37
C. Les stratégies des laboratoires	40
Chapitre 2. Politiques de santé menées en faveur de l'utilisation des biosimilaires	42
I. Analyse de l'utilisation des biosimilaires en France et dans la région Hauts-de-France	42
II. Objectifs d'utilisation	49
III. Différentes mesures pour augmenter l'utilisation des biosimilaires	51
A. Introduction de l'interchangeabilité à tout moment du traitement.....	51
B. Mise en place d'actions d'information et de promotion	52
C. Contrats d'Amélioration de la Qualité et de l'Effcience des Soins.....	53
D. Incitation à la prescription des médicaments biosimilaires.....	56
E. Appel à candidature national incitant à la prescription hospitalière de médicaments biologiques similaires délivrés en ville	57
F. Un projet de dispositif d'intéressement en ville	59
G. Simplification de l'évaluation des biosimilaires.....	60
IV. Formation sur les biosimilaires : réalisation d'un module de formation en ligne (« e-learning ») par l'OMÉDIT des Hauts-de-France	61
Conclusion	63
Annexe	67
Bibliographie	70

Liste des abréviations

ADN	Acide Désoxyribonucléique
AIEHL	Association des Internes en Exercice des Hôpitaux de Lille
AIMGL	Association des Internes de Médecine Générale de Lille
AIPBL	Association des Internes en Pharmacie et en Biologie Médicale de Lille
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
ARS	Agence Régionale de Santé
bDMARD	biological DMARD
CA	Chiffre d'Affaires
CAQES	Contrat d'Amélioration de la Qualité et de l'Effizienz des Soins
CEPS	Comité Economique des Produits de Santé
CH	Centre Hospitalier
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
COMEDIMS	Commission du Médicament et des Dispositifs Médicaux Stériles
csDMARD	conventional synthetic DMARD
CSP	Code de la Santé Publique
CSS	Code de la Sécurité Sociale
CVAO	Comité pour la Valorisation de l'Acte Officiel
DCI	Dénomination Commune Internationale
DG	Directeur Général
DMARD	Drug Modifying the Activity of the Rheumatic Disease
DGOS	Direction Générale de l'Offre de Soins
DPC	Développement Professionnel Continu
DRSM	Direction Régionale du Service Médical
EFPIA	European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations - Fédération Européennes des Associations de l'industrie Pharmaceutique
EMA	European Medicines Agency – Agence Européenne des Médicaments
FDA	Food and Drug Administration - Agence Américaine des Produits Alimentaires et Médicamenteux
FIR	Fonds d'Intervention Régional
FSH	Follicle Stimulating Hormone - Hormone Folliculo-Stimulante
FSPF	Fédération des Syndicats Pharmaceutiques de France
GCS	Groupement de Coopération Sanitaire
G-CSF	Granulocyte-Colony Stimulating Factor - Facteur de Stimulation des Colonies de Granulocytes
GDR	Gestion Du Risque
GERS	Groupement pour l'Elaboration et la Réalisation de Statistiques
GHICL	Groupement des Hôpitaux de l'Institut Catholique de Lille
HAS	Haute Autorité de Santé
HDF	Hauts-de-France
Il	Interleukine
IPR	Innovation Pharmaceutique et Recherche
IV	Intraveineux
kDa	kilodaltons
LAD	Logiciel d'Aide à la Dispensation
LAP	Logiciel d'Aide à la Prescription
LFSS	Loi de Financement de la Sécurité sociale
LH	Luteinizing Hormone - Hormone Lutéinisante

LPP	Liste des Produits et Prestations
MDS	Médicament Dérivé du Sang
MITM	Médicament d'Intérêt Thérapeutique Majeur
MTI	Médicament de Thérapie Innovante
OMéDIT	Observatoire du Médicament, des Dispositifs médicaux et de l'Innovation Thérapeutique
ONDAM	Objectif National de Dépenses d'Assurance Maladie
PHEV	Prescriptions Hospitalières Exécutées en Ville
PHMEV	Prescriptions Hospitalières de Médicaments Délivrés en Ville
PNGDRESS	Plan National de Gestion Du Risque et d'Efficienc e du Système de Soins
PR	Polyarthrite Rhumatoïde
PUI	Pharmacie à Usage Intérieur
RCH	Rectocolite hémorragique
SC	Sous-cutané
SNS	Stratégie Nationale de Santé
T2A	Tarifcation à l'Activité
TNF	Tumor Necrosis Factor - Facteur de Nécrose Tumorale
UCD	Unité Commune de Dispensation
UDGPO	Union Des Groupements de Pharmaciens d'Officine
UE	Union Européenne
UNCAM	Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie
URPS	Union Régionale des Professionnels de Santé

Liste des figures

Figure 1 <i>Complexité structurale des protéines</i>	16
Figure 2 <i>Les différents niveaux de structure d'une protéine</i>	17
Figure 3 <i>La production de protéines thérapeutiques via la technique de l'ADN recombinant</i>	19
Figure 4 <i>Les sources de variabilité des biomédicaments</i>	20
Figure 5 <i>Principales différences entre médicaments génériques et médicaments biosimilaires</i>	21
Figure 6 <i>Evolution des signalements de ruptures de stocks et tensions d'approvisionnement pour les MITM entre 2008 et 2017</i>	31
Figure 7 <i>Enquête auprès des internes 1</i>	34
Figure 8 <i>Enquête auprès des internes 2</i>	34
Figure 9 <i>Enquête auprès des internes 3</i>	34
Figure 10 <i>Enquête auprès des internes 4</i>	35
Figure 11 <i>Enquête auprès des internes 5</i>	35
Figure 12 <i>Enquête auprès des internes 6</i>	35
Figure 13 <i>Enquête auprès des internes 7</i>	35
Figure 14 <i>Enquête auprès des internes 8</i>	36
Figure 15 <i>Taux de pénétration des biosimilaires de l'insuline glargine</i>	43
Figure 16 <i>Part des PHMEV pour l'insuline glargine</i>	43
Figure 17 <i>Taux de pénétration des biosimilaires de l'érythropoïétine</i>	44
Figure 18 <i>Taux de pénétration des biosimilaires du rituximab</i>	44
Figure 19 <i>Taux de pénétration des biosimilaires du filgrastim</i>	45
Figure 20 <i>Part des PHMEV pour le filgrastim</i>	45
Figure 21 <i>Taux de pénétration des biosimilaires des facteurs de croissance</i>	45
Figure 22 <i>Taux de pénétration des biosimilaires de l'étanercept</i>	46
Figure 23 <i>Part des PHMEV pour l'étanercept</i>	46
Figure 24 <i>Taux de pénétration des biosimilaires de l'infliximab</i>	47
Figure 25 <i>Capture d'écran du e-learning "Les médicaments biosimilaires"</i>	62

Liste des tableaux

Tableau 1 <i>Dans le monde, évolution des dépenses de médicaments, selon le type (extrait)</i>	25
Tableau 2 <i>Les 10 produits les plus vendus dans le monde en 2017</i>	25
Tableau 3 <i>Médicaments les plus vendus en ville, en France, en 2018 (extrait)</i>	26
Tableau 4 <i>Top 10 des médicaments hospitaliers, en France, en 2018</i>	26
Tableau 5 <i>Les groupes de médicaments biologiques en France, en août 2019</i>	27
Tableau 6 <i>Top 5 des groupes biologiques, en France, en 2018</i>	48
Tableau 7 <i>Top 10 des médicaments dans le monde, en 2024</i>	66

Introduction

Depuis plusieurs années, les médicaments biologiques (aussi appelés « biomédicaments ») prennent une part de plus en plus importante dans l'arsenal thérapeutique de nombreuses pathologies, notamment dans la prise en charge des cancers et des maladies auto-immunes.

Au total, en 2018, le marché mondial des médicaments issus des biotechnologies représentait 243 milliards de dollars(1).

Leur prix très élevé est malheureusement un frein à l'accès dans divers pays et ils représentent des dépenses très importantes pour tous les systèmes de santé.

Après plusieurs années de commercialisation, les biomédicaments voient leur brevet cesser de les protéger, et des copies peuvent être développées. Celles-ci, que l'on appelle « des médicaments biosimilaires » (ou plus communément « des biosimilaires ») s'avèrent être une opportunité pour faire face à ces défis.

C'est pourquoi les autorités sanitaires de nombreux pays, dont la France, entreprennent d'en promouvoir l'utilisation.

Pour commencer, nous pouvons rappeler brièvement ce que sont les médicaments biologiques, et quelles sont leurs particularités ; puis nous ferons de même avec les médicaments biosimilaires.

1) Généralités sur les biomédicaments

L'article L5121-1 du Code de la santé publique (CSP) définit le médicament biologique comme un « 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 [...] ».

Selon l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (l'ANSM), « les médicaments biologiques ou biomédicaments, sont obtenus par un procédé biotechnologique qui implique une source biologique (protéines, cellules...).(2) »

Les médicaments biologiques sont en fait répartis en différentes familles thérapeutiques. Nous pouvons notamment distinguer(3) :

- les allergènes ;
- les enzymes (pancréatine...) ;
- les facteurs de croissance (érythropoïétines...) ;
- les hormones (insuline...) ;
- les sérums ("sérum" anti-tétanique, "sérum" antirabique...) ;
- les vaccins ;
- les médicaments dérivés du sang (MDS) ;
- les anticorps monoclonaux ;
- les médicaments de thérapie innovante (MTI) : thérapie génique, thérapie cellulaire...

2) Une structure complexe nécessitant un mode de production particulier

Les biomédicaments sont principalement des protéines ; ce sont donc des molécules complexes(4) (figure 1(5)).

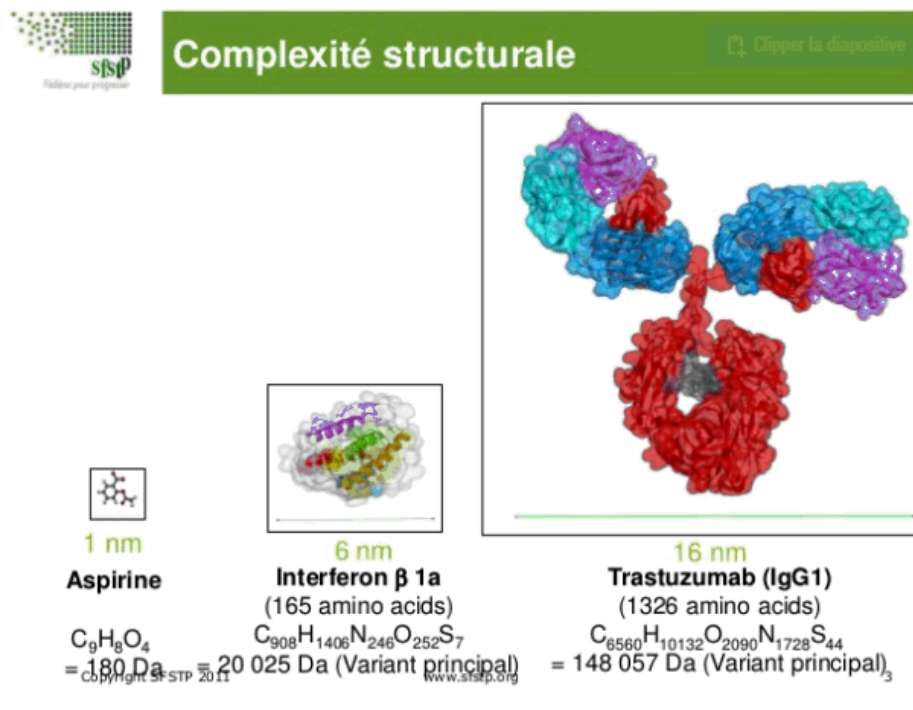


Figure 1 Complexité structurale des protéines

Ainsi, leurs structures comportent un enchaînement d'acides aminés (plusieurs centaines, pour un poids moléculaire de plusieurs dizaines de kDa ayant le plus souvent fait l'objet de modifications post-traductionnelles : méthylations (ajout d'un groupe méthyle CH₃), oxydations, glycosylations (addition d'un glucide)...

Ces protéines vont ensuite se conformer dans l'espace, avec des structures secondaire, tertiaire et quaternaire (figure 2).

Ce sont ces différents niveaux de structure qui vont donner à la protéine ses caractéristiques fonctionnelles :

- affinité ;
- sélectivité ;
- activité biologique ;
- immunogénicité.

Parfois, les molécules vont former des agrégats, ce qui est toujours néfaste, à la fois pour l'activité biologique du produit et pour la tolérance clinique (risque immunogène).

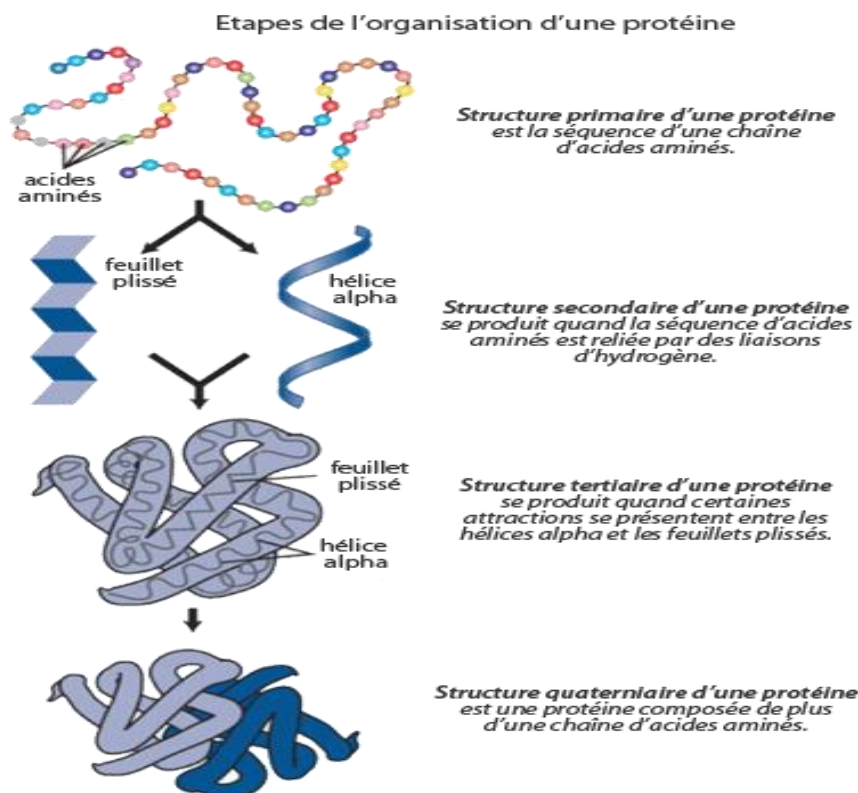


Figure 2 Les différents niveaux de structure d'une protéine (Schéma extrait de l'article « Démêler la structure 3D des protéines » publié le 14 octobre 2013 sur le site de vulgarisation scientifique de l'Université de Liège)

En raison des caractéristiques des biomédicaments (grande taille, structure complexe...), ils ne peuvent être produits par synthèse chimique.

C'est par l'utilisation d'organismes vivants (micro-organismes ou cellules) qu'ils vont être obtenus, en y introduisant un gène et en le faisant s'exprimer (technologie de l'ADN recombinant).

Le processus de fabrication va comporter de multiples étapes (figure 3).

La première étape, essentielle, consiste en l'obtention d'un clone cellulaire de production qui a intégré le gène codant pour la protéine d'intérêt.

Pour ce faire, il va d'abord y avoir sélection du gène d'intérêt, qui sera introduit dans un vecteur (on parle de « vectorisation ») tels qu'un plasmide, un virus, un chromosome artificiel... pour le transférer dans le système d'expression (cellule, bactérie...). Les systèmes ayant intégré le gène d'intérêt vont être sélectionnés et amplifiés par culture cellulaire afin de constituer des banques de cellules qui ne comportent que les clones cellulaires sélectionnés.

Ensuite, ces banques vont subir des expansions successives pour arriver à une masse cellulaire suffisante en bioréacteur, afin de rendre possible la production de la protéine d'intérêt.

Le milieu de culture va être récolté, et la protéine d'intérêt est séparée des débris cellulaires grâce à des techniques de centrifugation et de filtration.

La protéine est ensuite purifiée par des techniques chromatographiques, afin d'assurer une pureté finale proche de 99,5 %.

La substance active purifiée est finalement mise sous forme pharmaceutique avec des excipients assurant la stabilité, la biodisponibilité du médicament, ainsi que le maintien de sa qualité tout au long de sa vie.

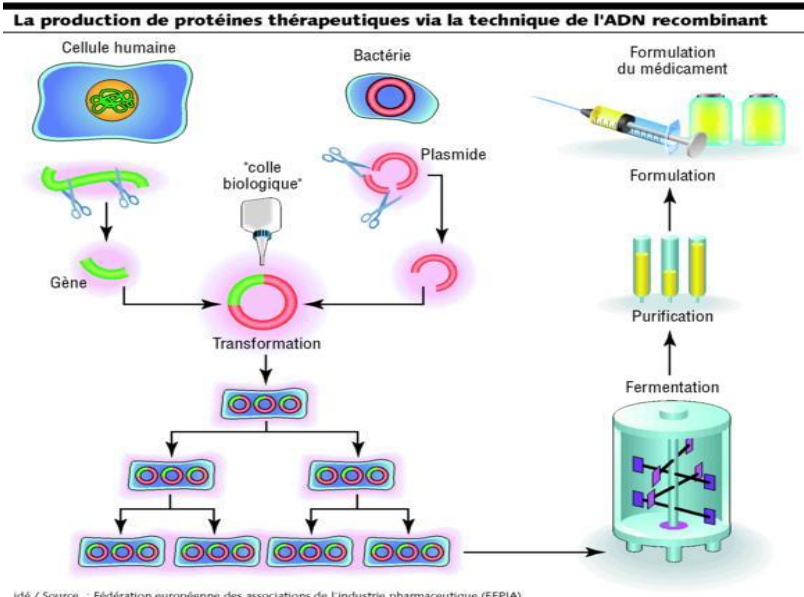


Figure 3 La production de protéines thérapeutiques via la technique de l'ADN recombinant (Fédération européenne des associations de l'industrie pharmaceutique - EFPIA)

3) La variabilité des médicaments biologiques

Contrairement aux molécules chimiques qui présentent peu d'hétérogénéité, les biomédicaments sont produits avec une variabilité (figure 4(4)).

Cette variabilité peut ainsi se retrouver pour un même produit, entre différents lots.

Cette variabilité est liée au processus de fabrication et peut être expliquée par plusieurs facteurs :

- le type d'organisme exprimant le gène (selon leur nature, il peut y avoir des modifications post-traductionnelles) ;
- les conditions de croissance ;
- le processus de purification ;
- la formulation ;
- les conditions de stockage et de transport.

La molécule active va donc exister sous la forme de différents variants moléculaires.

Il est ainsi indispensable de recourir à de nombreuses méthodes analytiques afin de s'assurer que l'activité biologique et la tolérance seront identiques à chaque utilisation du produit.

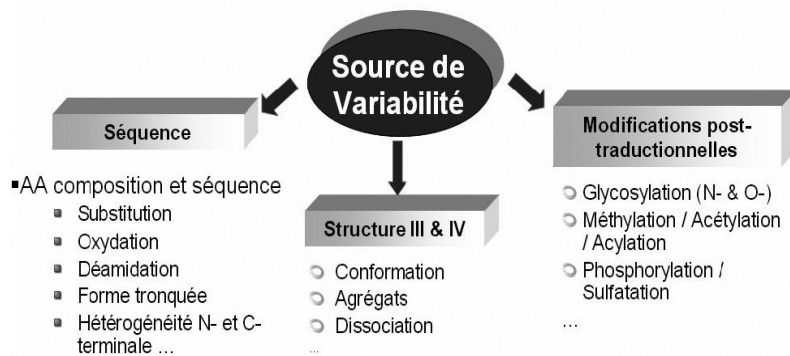


Figure 4 Les sources de variabilité des biomédicaments

4) Les médicaments biosimilaires

L'article L5121-1, alinéa 15° a) du CSP définit le médicament biologique similaire : « tout médicament biologique de même composition qualitative et quantitative en substance active et de même forme pharmaceutique qu'un médicament biologique de référence mais qui ne remplit pas les conditions [...] 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 [...] »

Selon l'ANSM, « un médicament biosimilaire est similaire à un médicament biologique de référence qui a été autorisé en Europe depuis plus de 8 ans et dont le brevet est tombé dans le domaine public.(2) »

Par analogie aux groupes génériques, la notion de groupe biologique similaire a été introduite dans le CSP, article L5121-1 alinéa 15° b) : on entend par « groupe biologique similaire, le regroupement d'un médicament biologique de référence et de ses médicaments biologiques similaires [...]. Ils sont regroupés au sein de la liste de référence des groupes biologiques similaires établie par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé »

Concernant le médicament biologique de référence, il est défini au 15° a) de l'article L5121-1 du CSP : « Un médicament biologique ne peut être qualifié de médicament biologique de référence que si son autorisation a été délivrée au vu d'un dossier comportant [...] l'ensemble des données nécessaires et suffisantes à elles seules pour son évaluation ».

Les biosimilaires sont souvent assimilés, à tort, aux génériques. En effet des différences fondamentales existent (figure 5(6)).

« Les médicaments biosimilaires et les médicaments génériques ne sont pas comparables :

- les matières premières utilisées, les procédés de production, les modes d'action, les procédures d'autorisation de mise sur le marché sont différents ;
- les réactions biologiques aboutissent à des produits qui doivent être étroitement contrôlés pour garantir une similarité entre le médicament biosimilaire et son biomédicament de référence(2) »

Aussi, la durée et les coûts nécessaires pour développer un médicament biosimilaire sont bien plus importants que pour un médicament générique. En effet, les études requises pour l'obtention de l'autorisation des biosimilaires sont beaucoup plus poussées. Dans le cas des génériques, il est « seulement » nécessaire que le produit soit de qualité, et de démontrer qu'il y a une bioéquivalence avec le médicament princeps.



	Médicament générique 	Médicament biosimilaire 
Procédé de fabrication	Synthèse chimique	Synthèse biologique
Concept	Bioéquivalence	Similarité en termes de qualité, d'efficacité et de sécurité
Taille et poids moléculaire	Petite taille, poids faible (exemple : aspirine 21 atomes, 180 Da)	Grande taille, poids élevé (exemple : anticorps monoclonal ≈25 000 atomes, 150 000 Da)
Complexité	Structure simple et bien définie	Structure de haute complexité, hétérogène
Durée de développement	Courte (≈ 1-3 ans)	Longue (≈ 5-6 ans)
Coût de développement	1 à 3 millions d'euros	100 à 300 millions d'euros
Dossier de demande d'AMM	Dossier bibliographique et étude de bioéquivalence	Dossier pré-clinique comportant des études de pharmacodynamie et de toxicologie Dossier clinique comportant des essais cliniques de phase I et de phase III

Figure 5 Principales différences entre médicaments génériques et médicaments biosimilaires

Ainsi, un médicament biologique de référence et ses biosimilaires sont similaires en termes de qualité, de tolérance et d'efficacité.

Après ces rappels sur les médicaments biologiques et les médicaments biosimilaires, nous allons aborder la question de la promotion de ces derniers.

Tout d'abord, nous allons voir pourquoi il est nécessaire, pour nos systèmes de santé, de promouvoir l'utilisation des biosimilaires. Ces médicaments présentent en effet des intérêts indéniables, mais des freins limitent aujourd'hui leur utilisation.

Dans un second temps, nous aborderons les actions entreprises par les autorités sanitaires françaises dans le but de déployer l'utilisation de ces médicaments.

Chapitre 1. La nécessité de promouvoir l'utilisation des biosimilaires

Afin de bien comprendre pourquoi il est nécessaire de promouvoir l'utilisation des biosimilaires, nous allons d'abord envisager les gains apportés par ces médicaments, puis nous évoquerons les facteurs qui font que les médicaments biosimilaires restent encore sous-utilisés.

I. Intérêts de l'utilisation des biosimilaires

Nous pouvons étudier deux avantages à utiliser les médicaments biosimilaires : ils présentent un intérêt médico-économique, et ils permettent de sécuriser la prise en charge médicamenteuse.

A. Intérêt médico-économique

La médico-économie est une donnée devenue incontournable pour l'équilibre financier de notre système de santé.

En tenant compte du poids très important représenté par les biomédicaments dans les dépenses de santé, alors que celles-ci doivent être maîtrisées impérativement, les perspectives d'économies réalisables grâce aux biosimilaires ne doivent pas être négligées, bien au contraire.

1. La nécessité de maîtriser les dépenses de santé

Chaque année, conformément aux dispositions de la loi du 9 août 2004(7), l'Assurance Maladie adresse au Parlement un rapport sur notre système de santé.

Dans le rapport émis en juillet 2019 comportant les propositions pour l'année 2020(8), il est rappelé qu'un « système d'Assurance Maladie universel exige [...] pour asseoir sa légitimité et sa pérennité de trouver son équilibre financier, par un niveau de progression annuelle de ses dépenses conforme à celui de ses ressources. »

Notre système de santé demeure fragile et perfectible. Fragile en raison de la hausse des dépenses de l'Assurance Maladie, liée aux facteurs démographiques et épidémiologiques (près de 20 millions de personnes vivent avec une ou plusieurs maladies chroniques, un effectif en croissance constante), à l'innovation (avec l'arrivée régulière de nouveaux produits de santé innovants et très coûteux), ainsi qu'à la non-pertinence, la non qualité et au gaspillage (prescription d'actes ou traitements inutiles...).

Ainsi, afin de contribuer au respect de l'Objectif national de dépenses d'Assurance Maladie (l'ONDAMⁱ) dont le niveau doit se stabiliser à 2,3 % au cours des prochaines annéesⁱⁱ, l'Assurance Maladie prévoit des actions qui permettront de réaliser des économies de plus de 2 milliards d'euros en 2020. Celles-ci portant sur différentes thématiques :

- les produits de santé, tels que « développer de nouvelles actions de maîtrise médicalisée » et « favoriser un recours soutenable aux produits de santé » ;
- les actes et prescriptions ;
- les prises en charge avec, à titre d'exemple « le développement de la chirurgie ambulatoire », « le développement des prises en charge en ville » ;
- la lutte contre la fraude.

2. Le poids important des biomédicaments dans les dépenses de santé

Les biomédicaments sont les médicaments les plus coûteux sur le marché pharmaceutique, en raison de l'utilisation des biotechnologies de haut niveau pour les produire.

Ils sont de plus en plus utilisés, comme nous le montre le tableau 1(1).

ⁱ L'ONDAM « est un objectif de dépenses à ne pas dépasser en matière de soins de ville et d'hospitalisation dispensés dans les établissements privés ou publics, mais aussi dans les centres médico-sociaux »(9)

ⁱⁱ Pour 2019, le projet de LFSS 2019 a fixé l'ONDAM « à 200,3 milliards d'euros, soit un taux de progression de 2,5 % par rapport à 2018 », alors que « la tendance "naturelle" se situe autour de 4 % »(10)

Tableau 1 Dans le monde, évolution des dépenses de médicaments, selon le type (extrait)

Année	Médicaments issus des biotechnologies (Md \$)	Médicaments conventionnels	Médicaments non classés	Total
2010	129 (18 % du total)	439	154	722
2011	140 (18 %)	463	169	771
2012	151 (20 %)	441	166	758
2013	163 (21 %)	433	173	769
2014	176 (22 %)	444	174	794
2015	181 (23 %)	438	163	782
2016	199 (25 %)	443	166	808
2017	217 (26%)	444	164	825
2018	243 (28 %)	455	165	864

En 2024, il est projeté que les médicaments issus des biotechnologies pèsent 388 milliards de dollars, soit 32 % du total, évalué à 1222 milliards de dollars.

Parmi eux, certains utilisés dans des pathologies répandues sont parmi les médicaments les plus vendus. Ainsi, selon les données de la société IQVIA, sur les 10 produits les plus vendus dans le monde en 2017, on retrouve 5 biomédicaments (en gras dans le tableau 2)(11).

Tableau 2 Les 10 produits les plus vendus dans le monde en 2017

Rang	Produit	Part de marché mondial en 2017
1	HUMIRA® (adalimumab)	2,2 %
2	ENBREL® (étanercept)	1,0 %
3	XARELTO® (rivaroxaban)	0,8 %
4	REMICADE® (infliximab)	0,8 %
5	HARVONI® (lédipasvir / sofosbuvir)	0,8 %
6	ELIQUIS® (apixaban)	0,8 %
7	JANUVIA® (sitagliptine)	0,7 %
8	LYRICA® (prégabaline)	0,6 %
9	HERCEPTIN® (trastuzumab)	0,6 %
10	AVASTIN® (bévacizumab)	0,6 %

Selon les données du Groupement pour l'Elaboration et la Réalisation de Statistiques (le GERS), à l'échelle de la France, en 2018, les 3 médicaments les plus vendus en ville étaient des biomédicaments, comme nous pouvons le voir tableau 3(12).

Tableau 3 *Médicaments les plus vendus en ville, en France, en 2018 (extrait)*

Rang	Produit	CA 2018	Evolution (%) / 2017
1	HUMIRA®	434 M€	0,9 %
2	LUCENTIS® (ranibizumab)	364 M€	15,3 %
3	EYLEA® (aflibercept)	286 M€	16,2 %

HUMIRA® occupe ainsi la première place (depuis 2014) malgré sa biosimilarisation en octobre 2018. LUCENTIS® et EYLEA® ne sont pas encore biosimilarisés.

Ces 3 médicaments représentaient 5,3 % du chiffre d'affaire total des médicaments vendus en ville, en France, en 2018ⁱⁱⁱ.

Sur la même période, parmi les 10 médicaments hospitaliers avec le chiffre d'affaire le plus important, 6 étaient des biomédicaments (en gras dans le tableau 4).

Tableau 4 *Top 10 des médicaments hospitaliers, en France, en 2018*

Rang	Produit	CA (valorisé au prix JO) 2018	Evolution (%) / 2017
1	OPDIVO® (nivolumab)	395 M€	20,2 %
2	KEYTRUDA® (pembrolizumab)	267 M€	198,5 %
3	REVLIMID® (lénalidomide)	266 M€	11,8 %
4	AVASTIN®	248 M€	-6,7 %
5	HERCEPTIN®	243 M€	-10,4 %
6	PRIVIGEN® (immunoglobuline humaine normale)	166 M€	-4,3 %
7	EPCLUSA® (sofosbuvir / velpatasvir)	163 M€	-43,1 %
8	DARZALEX® (daratumumab)	147 M€	23,3 %
9	IMNOVID® (pomalidomide)	142 M€	15,6 %
10	PERJETA® (pertuzumab)	140 M€	19,2 %

Ces 6 médicaments représentaient un montant de 1,44 milliard d'euros, soit 13,1 % du total hospitalier global (11 milliards d'euros).

ⁱⁱⁱ 1,1 milliard sur 20,6 milliards d'euros

En 2018, le chiffre d'affaires du marché hospitalier total (en prix tarif) est en décroissance de 5,0 %, notamment grâce à l'arrivée des biosimilaires de MABTHERA[®] (rituximab) et de REMICADE[®] qui enregistrent une baisse de 242,3 millions d'euros de leur chiffre d'affaires. En prenant également en compte les biosimilaires, le chiffre d'affaires de ces 2 molécules diminue de 87,4 millions d'euros (soit une contribution de 1,3 % à la décroissance).

3. Estimation des économies réalisables grâce aux biosimilaires

Au 6 juin 2019, près de 60 médicaments biosimilaires, pour 15 substances actives différentes, bénéficient d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) en Europe(2). Leur commercialisation varie selon les pays. Ceux disponibles en France sont indiqués dans le tableau 5 (selon les monographies).

Tableau 5 Les groupes de médicaments biologiques en France, en août 2019

Année de disponibilité du 1 ^{er} biosimilaire	Dénomination commune internationale (DCI)	Médicament de référence	Médicaments biosimilaires
2018	Adalimumab	HUMIRA [®]	AMGEVITA [®] , HULIO [®] , HYRIMOZ [®] , IMRALDI [®]
2018	Enoxaparine	LOVENOX [®]	ENOXAPARINE CRUSIA [®]
2008	Epoétine	EPREX [®]	BINOCRIT [®] , RETACRIT [®]
2016	Etanercept	ENBREL [®]	BENEPALI [®] , ERELZI [®]
2009 ^{iv}	Filgrastim	NEUPOGEN [®]	ACCOFIL [®] , NIVESTIM [®] , ZARZIO [®]
2015	Follitropine alfa	GONAL-F [®]	BEMFOLA [®] , OVALEAP [®]
2014	Infliximab	REMICADE [®]	FLIXABI [®] , INFLECTRA [®] , REMSIMA [®]
2016	Insuline glargine	LANTUS [®]	ABASAGLAR [®]
2018	Pegfilgrastim	NEULASTA [®]	PELGRAZ [®] , PELMEG [®] , ZIEXTENSO [®]
2017	Rituximab	MABTHERA [®]	RIXATHON [®] , TRUXIMA [®]
2008	Somatropine	GENOTONORM [®]	OMNITROPE [®]
2018	Trastuzumab	HERCEPTIN [®]	HERZUMA [®] , KANJINTI [®] , OGIVRI [®] , ONTRUZANT [®] , TRAZIMERA [®]

^{iv} RATIOGRASTIM[®] et TEVAGRASTIM[®], qui ne sont plus commercialisés.

En France en 2018, les groupes de médicaments biologiques (pour lesquels il existe au moins un biosimilaire commercialisé) représentent 12,3 % du chiffre d'affaires total du marché pharmaceutique (avec notamment la biosimilarisation d'HUMIRA® en octobre 2018), les biosimilaires seuls ne représentant que 2,9 % de ce marché total(11). Le chiffre d'affaires des biosimilaires a fortement progressé au cours des dix dernières années pour atteindre 530 millions d'euros en 2018, soit une évolution de +78 % par rapport à 2017. Aussi, ils représentent environ 23 % du chiffre d'affaires de l'ensemble des groupes de médicaments biologiques (médicaments biosimilaires + médicaments biologiques de référence), avec une part bien plus importante à l'hôpital par rapport à la ville : 53,5 % (343 millions d'euros) contre 17 % (187 millions d'euros).

Leur taux de pénétration est néanmoins fortement variable selon la classe, comme nous le verrons plus loin.

Ayant en moyenne un prix 30 % inférieur par rapport aux médicaments de référence(13), les biosimilaires présentent un grand intérêt pour les systèmes de santé, qui veulent réaliser des économies.

En plus du prix inférieur des biosimilaires, leur arrivée sur le marché entraîne la baisse du prix du produit de référence, de manière mécanique(14).

Ainsi, les économies se font grâce au prix inférieur des biosimilaires, et à la diminution de celui des biomédicaments de référence.

Plusieurs estimations d'économies potentielles grâce aux biosimilaires existent :

- 54 milliards de dollars (entre 24 et 150 milliards) entre 2017 et 2026 aux Etats-Unis(15) ;
- entre 49 et 98 milliards d'euros sur la période 2015-2020, aux Etats-Unis, en Allemagne, en France, au Royaume-Uni, en Italie et en Espagne(16) ;
- plus de 10 milliards d'euros entre 2016 et 2020 en Allemagne, en France, au Royaume-Uni, en Italie et en Espagne ;
- plus de 680 millions d'euros au regard d'une dépense de 1,5 milliard en 2016 en France(17).

Pour rappel, en France, des règles existent concernant la fixation du prix des médicaments, et donc des biosimilaires(18). C'est le CEPS, organisme interministériel placé sous l'autorité conjointe des ministres chargés de la santé, de la sécurité sociale et de l'économie, qui en a la charge.

En 2017, un accord sur la tarification et la régulation des biosimilaires et de leur médicament biologique de référence a été conclu entre les partenaires conventionnels. Il comprend notamment :

- la fixation des taux de décote initiale pour le biomédicament de référence et le biosimilaire de 30 % à l'hôpital et respectivement de 20 % et 40 % en ville ;
- une décote au fil de l'eau en ville et à l'hôpital.

En mai 2018, dans sa lettre d'information, le Comité pour la Valorisation de l'Acte Officiel (CVAO) mentionne des données sur le marché des biosimilaires en officine(19) : le potentiel des médicaments biosimilaires serait d'un peu plus de 10 % du chiffre d'affaires de l'ensemble des médicaments remboursés en ville, soit près de 2,5 milliards d'euros. Les anti-TNF alpha (infliximab, étanercept...) représentant 39 % de ce total.

Ainsi, l'arrivée des médicaments biosimilaires sur le marché entraîne une baisse de prix, avec la perspective de réaliser des économies.

Ces marges financières réalisées grâce au recours aux médicaments biosimilaires permettent la prise en charge des thérapeutiques récentes qui sont très coûteuses, « tout en garantissant un niveau d'efficacité et de sécurité strictement comparables à celui des médicaments biologiques de référence déjà présents sur le marché »(20).

4. Un exemple d'efficience : évaluation médico-économique des traitements de fond biologiques dans la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde

Dans un rapport publié le 15 avril 2019 par le Service évaluation économique et santé publique de la Haute Autorité de Santé (HAS)(21), la place à donner aux médicaments biosimilaires dans le traitement de fond de la polyarthrite rhumatoïde (PR) a été considérée.

En premier lieu, il a été conclu que les biosimilaires étaient aussi efficaces que leur traitement biologique de référence.

Ensuite, l'évaluation économique a montré l'intérêt des biosimilaires. Par exemple, pour améliorer l'efficacité de la prise en charge de la PR, « le biosimilaire de l'étanercept (ou le biosimilaire de l'adalimumab) pourrait être utilisé en première ligne de traitement biologique (après échec d'un csDMARD^v) », et « à défaut d'une diminution différenciée importante dans les prix des molécules mères de bDMARDs ».

« La place des biosimilaires dans le parcours médicamenteux des patients atteints de PR doit être consolidée par des analyses d'impact budgétaire portant sur les biosimilaires actuels et futurs disponibles sur le marché. »

L'intérêt du « renforcement de la mise en concurrence des traitements de fond biologique et de leurs biosimilaires » est également souligné, cela entraîne « une opportunité pour générer des économies tout en garantissant un accès à des traitements de qualité à de nombreux patients. »

Cet exemple montre que les biosimilaires peuvent contribuer à l'efficacité de prises en charge de pathologie.

B. Sécurisation de la prise en charge médicamenteuse

Un des défis majeurs auxquels doivent faire face les autorités sanitaires est l'accroissement des pénuries de médicaments et de vaccins.

En 2017, une mission d'information a d'ailleurs été conduite par le Sénat français. Un rapport a été déposé le 27 septembre 2018(22).

Ce phénomène, considéré comme étant « de plus en plus prégnant », entraîne notamment :

- un préjudice sanitaire très important pour les patients et pour la collectivité ;
- une déstabilisation de l'organisation des soins et la genèse de coûts humains et financiers élevés.

La figure 6(22) illustre ce phénomène : de 44 déclarations de ruptures de stock et tensions d'approvisionnement pour les médicaments d'intérêt thérapeutique majeur (MITM) en 2008, on passe à 550 en 2017...

^v DMARD = Drug Modifying the Activity of the Rheumatic Disease => ce sont les traitements de fond des rhumatismes inflammatoires

csDMARD = conventional synthetic DMARD => le méthotrexate par exemple

bDMARD = biological DMARD => les anti-TNF, les anti-récepteurs à l'IL-6...

Évolution des signalements de ruptures de stocks et tensions d'approvisionnement pour les MITM entre 2008 et 2017

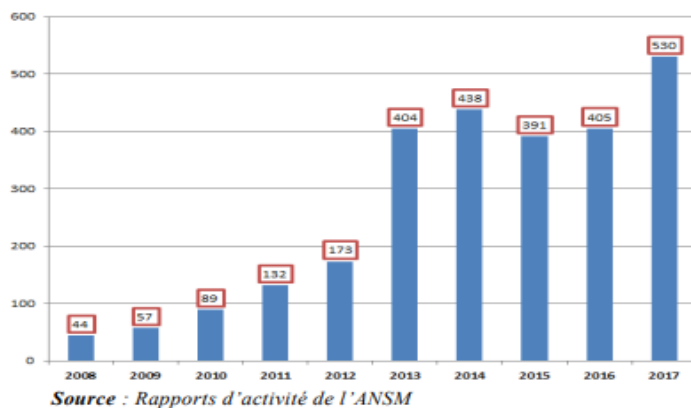


Figure 6 Evolution des signalements de ruptures de stocks et tensions d'approvisionnement pour les MITM entre 2008 et 2017

L'arrivée des médicaments biosimilaires permet une diversification de l'offre en médicaments biologiques pour une pathologie donnée et réduit donc les risques de ruptures de stocks(20).

De plus, parmi les propositions émises dans le rapport sénatorial, on peut citer : « ouvrir aux pharmaciens la possibilité de proposer aux patients une substitution thérapeutique d'une spécialité en rupture ».

Nous pouvons extrapoler que, si un médicament biologique est en rupture, et s'il en existe un ou plusieurs biosimilaires, la réalisation de la substitution par le pharmacien permettra la prise en charge du patient.

Cela n'est pour l'instant pas possible, comme nous le verrons plus loin.

Ainsi, nous avons pu voir que les médicaments biosimilaires présentaient un intérêt certain.

Nous allons maintenant étudier les facteurs qui font que ces médicaments ne sont pas encore utilisés de manière optimale.

II. Les freins à l'utilisation des biosimilaires

Il existe plusieurs freins à l'utilisation des biosimilaires. Entre autres, ces médicaments sont encore mal connus. De plus, une réglementation relativement contraignante est appliquée aux biomédicaments. Enfin, les laboratoires produisant les médicaments biologiques de référence peuvent adopter des stratégies pour continuer de vendre leurs produits.

A. Une méconnaissance des médicaments biosimilaires

1. De nombreuses enquêtes déjà réalisées

Plusieurs études ont été menées ces dernières années à propos de la connaissance, de l'expérience et des opinions des médecins et des pharmaciens sur les biosimilaires. Ces enquêtes ont mis en évidence un défaut de connaissance chez ces professionnels de santé. Par conséquent, des idées fausses sur les biosimilaires persistent et il existe chez certains médecins une réticence à les prescrire.

Nous pouvons notamment citer :

- deux enquêtes nationales menées en 2015 par l'Observatoire du Médicament, des Dispositifs Médicaux et de l'Innovation Thérapeutique (OMéDIT) d'Alsace, l'une adressée aux pharmaciens hospitaliers et officinaux(23), l'autre aux rhumatologues(24) ;
- en octobre 2018, une enquête réalisée par le CVAO à destination des pharmaciens d'officine(25) ;
- une enquête réalisée par l'OMéDIT Centre-Val de Loire à la fin de l'année 2018 auprès des internes en médecine de la région(26) ;
- fin 2018 aussi, pour le laboratoire Janssen, la société IQVIA a réalisé des entretiens auprès de pharmaciens d'officine. Il en est par exemple ressorti que les pharmaciens font principalement confiance aux industriels du médicament pour avoir des informations sur le sujet et que, selon eux, une incitation financière pourrait constituer un levier dans la délivrance des biosimilaires.

2. Une enquête réalisée par l'OMÉDIT des Hauts-de-France auprès des internes

Devant les résultats négatifs des enquêtes précédentes, nous avons voulu évaluer les notions sur les biosimilaires des internes en médecine et en pharmacie de la région Hauts-de-France, pour lesquels la formation initiale était donc en cours ou récente. Ce choix est aussi une manière de jauger les connaissances qui ont été acquises récemment en faculté.

Le questionnaire a été réalisé avec le logiciel gratuit Google Forms. Nous avons choisi les questions en nous inspirant des enquêtes précédemment citées, avec quelques variations selon les internes visés. La réponse au questionnaire étant anonyme, nous n'avons pas fait de déclaration à la CNIL. L'enquête a été transmise aux internes mi-février 2019 par l'intermédiaire de leurs associations respectives : l'Association des Internes en Pharmacie et en Biologie Médicale de Lille (AIPBL), l'Association des Internes de Médecine Générale de Lille (AIMGL) et l'Association des Internes en Exercice des Hôpitaux de Lille (AIEHL) ; nous avons demandé qu'une relance des internes soit réalisée fin mars 2019.

Le questionnaire complet est disponible en annexe.

21 internes en pharmacie ont répondu au questionnaire, dont 17 en pharmacie hospitalière, 2 en biologie médicale et 2 en Innovation Pharmaceutique et Recherche (IPR).

27 internes en médecine ont répondu au questionnaire, dont 26 en médecine générale et 1 en psychiatrie.

Ci-dessous, sous forme de graphiques, un extrait des réponses apportées.

■ Internes en Pharmacie ■ Internes en Médecine

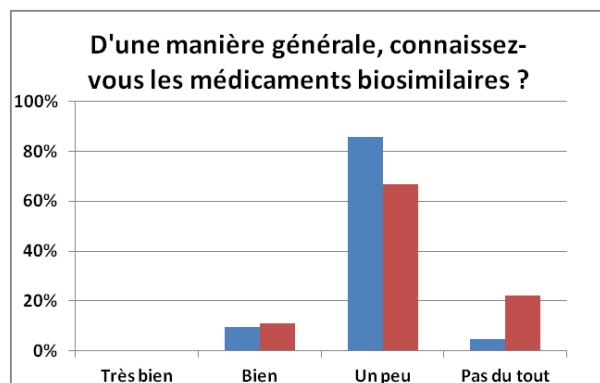


Figure 7 Enquête auprès des internes 1

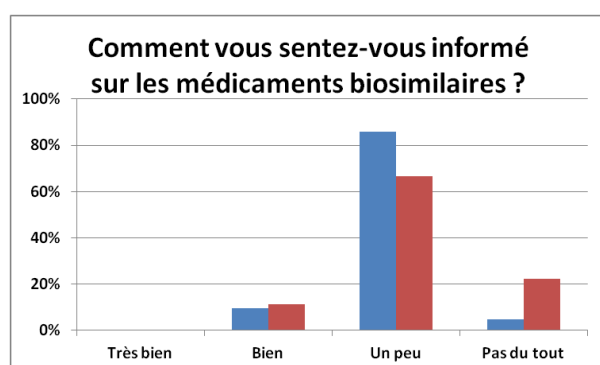


Figure 8 Enquête auprès des internes 2

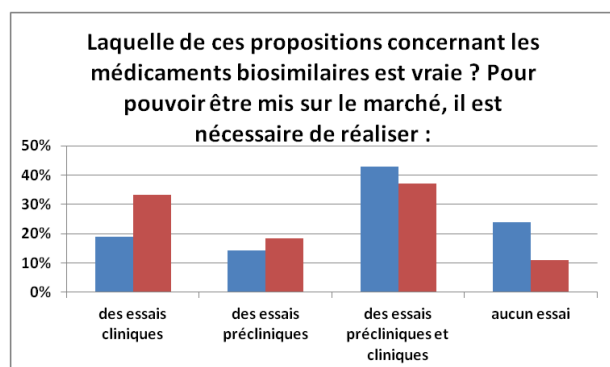


Figure 9 Enquête auprès des internes 3

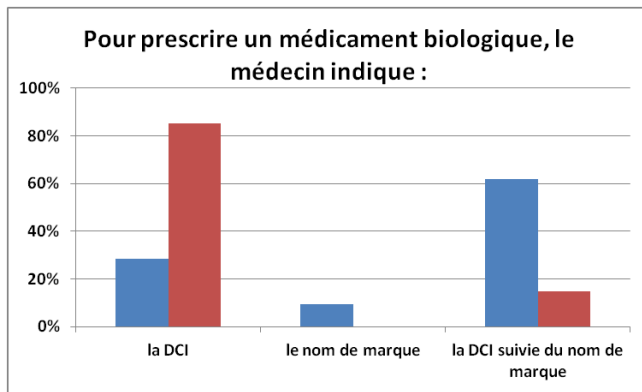


Figure 10 *Enquête auprès des internes 4*

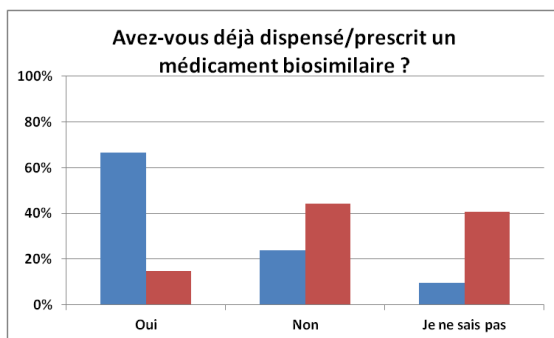


Figure 11 *Enquête auprès des internes 5*

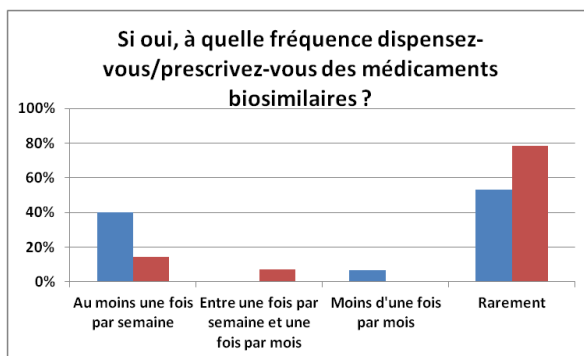


Figure 12 *Enquête auprès des internes 6*

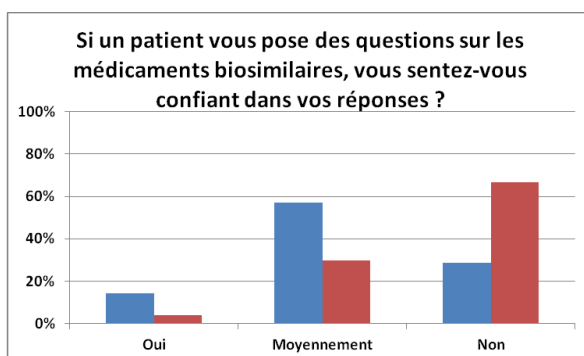


Figure 13 *Enquête auprès des internes 7*

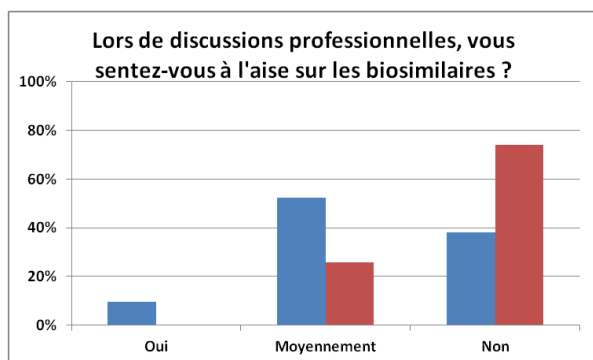


Figure 14 Enquête auprès des internes 8

Nous pouvons constater que les internes en pharmacie et en médecine ayant répondu (peu nombreux par rapport à l'ensemble des internes de la région) connaissent mal les médicaments biosimilaires. C'est particulièrement le cas pour les internes en médecine.

Dans un but de progression, ces résultats ont été transmis à la faculté de Pharmacie de Lille.

Aussi, au fil des enquêtes, de nombreuses idées reçues ou contre-vérités sur les biosimilaires ont été retrouvées, par exemple :

- « il y a une grande variabilité entre le biosimilaire et le biomédicament de référence » ;
- « il y a une extrapolation systématique des indications du biosimilaire » ;
- « il n'y a pas d'études pour mettre sur le marché les biosimilaires » ;
- « un biosimilaire peut obtenir une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans n'importe quel pays de l'UE, pour être commercialisé sur l'ensemble du territoire » ;
- « il y a une mauvaise surveillance des biosimilaires » ;
- « les biosimilaires sont plus immunogènes que le médicament de référence ».

En conclusion, nous pouvons voir que les biomédicaments, et notamment les médicaments biosimilaires, sont mal connus de nombreux pharmaciens et médecins. Néanmoins les professionnels de santé sont demandeurs de formation et d'informations.

B. Une réglementation particulière contraignante, mais en évolution

Les médicaments biologiques étant différents des médicaments chimiques, la réglementation qui leur est appliquée n'est pas la même. Pour des raisons de sécurité, elle est plus contraignante, à la fois concernant les modalités de prescription et de dispensation.

1. Modalités de prescription

Contrairement aux autres médicaments, la simple mention de la DCI n'est pas suffisante pour prescrire un médicament biologique.

En effet, selon l'article L5121-1-2 du CSP, « la prescription [d'un médicament biologique] comporte, aux côtés de la dénomination commune du médicament, le nom de marque ou le nom de fantaisie. »

Récemment, la Fédération des syndicats pharmaceutiques de France (FSPF) a proposé aux sénateurs de déposer un amendement en faveur de la prescription des biosimilaires en DCI(27). En effet « la présence obligatoire du nom de marque en plus de la DCI serait bloquante pour "l'organisation et la bonne administration des soins dans les hôpitaux". »

De plus, l'article L5125-23-2 du CSP dispose que, s'il s'agit d'une initiation de traitement avec un médicament biologique, « [...] [le prescripteur] porte sur la prescription la mention expresse "en initiation de traitement" [...] »

Nous pouvons donc voir que les modalités de prescription des biomédicaments sont plus contraignantes que celles des médicaments chimiques.

Néanmoins, comme nous le développerons plus loin, les modalités de prescription des médicaments biosimilaires ont été simplifiées récemment.

2. Modalités de dispensation

Selon l'Agence Européenne des Médicaments (European Medicines Agency – EMA), la substitution est le « changement de médicament à l'initiative du pharmacien pour un médicament équivalent et interchangeable sans l'avis à priori du prescripteur. » Cette substitution est depuis longtemps réalisée pour les médicaments chimiques, avec les génériques.

La possibilité de substituer un médicament biologique par un autre a été rendue possible par la LOI de financement de la sécurité sociale (LFSS) pour 2017(28), sous certaines conditions :

« [...] le pharmacien peut délivrer, par substitution au médicament biologique prescrit, un médicament biologique similaire lorsque les conditions suivantes sont remplies :

- 1° Le médicament biologique similaire délivré appartient au même groupe biologique similaire [...]
- 2° La substitution est réalisée en initiation de traitement ou afin de permettre la continuité d'un traitement déjà initié avec le même médicament biologique similaire
- 3° Le prescripteur n'a pas exclu la possibilité de cette substitution [...]

Néanmoins, la possibilité offerte par la loi au pharmacien de réaliser la substitution d'un médicament biologique est pour l'instant en attente.

En effet, un décret d'application est nécessaire, comme l'indique l'article L5125-23-3 du CSP : « les modalités d'application [de cet] article, et notamment les conditions de substitution du médicament biologique et d'information du prescripteur à l'occasion de cette substitution de nature à assurer la continuité du traitement avec le même médicament, sont précisées par décret en Conseil d'Etat. » Ce décret n'a, à ce jour, toujours pas été publié. En conséquence, cet article n'est pas encore applicable.

Régulièrement, de nombreuses voix s'élèvent pour demander la publication du décret d'application, afin de permettre la substitution des médicaments biologiques par les pharmaciens. Début juin 2019, l'Union des groupements de pharmaciens d'officine (UDGPO) a d'ailleurs déposé un recours devant le Conseil d'État afin de pousser le gouvernement à publier le décret en question(29).

Dans le même temps, le laboratoire Biogaran, qui commercialise des médicaments génériques et biosimilaires « estime cependant que les textes de loi organisant la substitution des biosimilaires sont assez précis pour ne pas attendre l'entrée en vigueur du décret » et communique en ce sens(30). Selon Biogaran, « la Cour de cassation et le conseil d'État reconnaissent que la loi en attente de décret d'application est suffisamment claire et précise pour être appliquée et qu'il n'est plus utile de suspendre son entrée en vigueur. »

En réponse, la Direction Générale de la Santé a adressé à l'Ordre des pharmaciens un courrier confirmant la nécessité du décret d'application(31) : « à défaut d'un tel décret en Conseil d'État fixant les modalités d'application, l'hypothèse de substitution évoquée à cet article ne peut s'appliquer actuellement. »

Ainsi, les pharmaciens réalisant une telle substitution pourraient « s'exposer à des indus de la part de la sécurité sociale en cas de contrôle », « voire à des poursuites engagées par le prescripteur, l'Ordre ou le patient. »

Dans les faits, certains pharmaciens réalisent déjà cette substitution. En effet, lors de l'enquête réalisée par IQVIA auprès des pharmaciens d'officine, évoquée plus haut, sur 30 répondants, 2 admettaient avoir déjà substitué un médicament d'origine par un biosimilaire.

Il est aussi donné au prescripteur la possibilité de s'opposer à la substitution du médicament biologique qu'il a prescrit au patient, comme indiqué dans l'article L5125-23-2 du CSP : « 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. [...] »

Si le prescripteur ne s'oppose pas à la substitution, il doit délivrer une information sur le sujet au patient, et être vigilant quant à sa santé : « dans le cas où il initie un traitement avec un médicament biologique, le prescripteur informe le patient de la spécificité des médicaments biologiques et, le cas échéant, de la possibilité de substitution. Le prescripteur met en œuvre la surveillance clinique nécessaire. »

De plus, dans un souci de traçabilité, l'article L5125-23-3 du CSP dispose : « 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 [...] »

Nous pouvons donc voir que, dans l'attente du décret d'application, les modalités de dispensation des médicaments biologiques ne favorisent pas l'augmentation de l'utilisation des biosimilaires. De plus, la communication de certains industriels qui tireraient bénéfice de la réalisation de la substitution complexifie la situation.

C. Les stratégies des laboratoires

Lorsque des biosimilaires sont mis sur le marché, les laboratoires produisant le biomédicament de référence peuvent mettre en place des stratégies afin de conserver des parts de marché.

Le laboratoire peut notamment développer une nouvelle forme de la spécialité. C'est par exemple le cas pour le laboratoire Roche qui produit la spécialité MABTHERA[®]. Seules des formes pour perfusion étaient d'abord disponibles. Puis, le laboratoire a développé une forme injectable sous-cutanée (SC), avant l'arrivée des biosimilaires. En 2017, ces derniers ont commencé à prendre des parts de marché au MABTHERA[®] intraveineux (IV), mais Roche a conservé une place importante sur le marché grâce au MABTHERA[®] SC qui est de plus en plus utilisé⁽³²⁾.

Il en est de même pour l'HERCEPTIN[®] IV, aussi produit par Roche, avec la mise sur le marché d'une forme injectable sous-cutanée. Cette dernière est majoritairement vendue, malgré l'arrivée des biosimilaires HERZUMA[®] et ONTRUZANT[®] (pour 2018, 60 % du montant total du trastuzumab, selon les données de l'Assurance Maladie^{vi}).

^{vi} 152 084 375 € pour un total de 255 209 922 €

Il est possible aussi que le laboratoire produise une molécule active plus longtemps(32). C'est le cas d'Amgen, qui fabrique NEUPOGEN[®], qui a développé une forme pégylée, à action prolongée, pour la prise en charge à domicile^{vii} : NEULASTA[®]. Puis, plus tard, lors de l'arrivée des biosimilaires du NEUPOGEN[®] (le ZARZIO[®], le NIVESTIM[®]...), Amgen a fortement communiqué en faveur du NEULASTA[®]. Ainsi, le taux de pénétration des biosimilaires pour le filgrastim est très élevé (figure 19), mais il est faible concernant la famille des facteurs de croissance (figure 21).

Une autre stratégie pour les laboratoires qui commercialisent un biomédicament de référence est de baisser le prix suffisamment pour que le produit soit plus intéressant que les biosimilaires. Ainsi, à l'échelle européenne, nous pouvons constater que plus cette baisse de prix est importante, moins le biosimilaire a d'impact (pouvant aller jusqu'à l'impossibilité de pénétrer le marché)(32).

C'est par exemple le cas pour EPREX[®] dans les Hauts-de-France : en juin 2017, le groupement d'achat régional, le GCS (groupement de coopération sanitaire) Pharma-Hauts-de-France, a retenu ce biomédicament de référence car il était le moins disant. En conséquence, le taux de pénétration des biosimilaires est environ 20 % inférieur dans les Hauts-de-France par rapport à la France (figure 17).

Après avoir vu les avantages indéniables apportés par les biosimilaires, nous avons pu constater que des freins existent quant à l'utilisation de ces médicaments.

Dans une seconde partie, nous allons étudier comment les autorités sanitaires agissent pour lutter contre ces freins et promouvoir l'utilisation des biosimilaires.

^{vii} Cette spécialité est administrée à raison d'une injection par cycle, contre une injection quotidienne avec la forme non pégylée, ce qui présente bien sûr un intérêt, notamment pour le patient.

Chapitre 2. Politiques de santé menées en faveur de l'utilisation des biosimilaires

Nous allons tout d'abord étudier la place actuelle des médicaments biosimilaires. Ensuite nous aborderons les objectifs qui ont été définis, puis les actions mises en place. Enfin nous présenterons un module de formation réalisé pour apporter des connaissances aux professionnels de santé.

I. Analyse de l'utilisation des biosimilaires en France et dans la région Hauts-de-France

En préambule à l'instauration d'objectifs et d'action, il est nécessaire de disposer de données quant à l'utilisation des biosimilaires. Dans cette optique, les données de l'Assurance Maladie, accessibles à tous⁽³³⁾, sont un outil précieux.

À l'aide des données de remboursement Open MEDIC (portant sur l'ensemble des médicaments délivrés en officines de ville) et Open PHMEV (portant sur les prescriptions hospitalières de médicaments délivrés en ville), nous avons analysé l'évolution des taux de pénétration des biosimilaires, pour chaque DCI, lorsqu'il y avait une délivrance en ville. Aussi, grâce aux données de remboursement des médicaments de la liste en sus (accessibles librement grâce à Scan Santé⁽³⁴⁾), nous avons réalisé ce même travail pour l'intra-hospitalier.

Ce travail a été réalisé à l'échelon national et à l'échelon de la région Hauts-de-France, pour réaliser une comparaison.

En complément, l'utilisation des données complètes officinales et des données PHMEV permet, pour chaque DCI, d'étudier l'importance de la prescription hospitalière dans les délivrances de ville.

En pratique, nous avons extrait les données de remboursement pour chaque DCI qui nous intéressait : les biomédicaments pour lesquels il existe au moins un biosimilaire commercialisé en France. Puis nous avons calculé le taux de pénétration des biosimilaires. Nous avons effectué ce travail sur plusieurs années, afin de suivre l'évolution et nous avons présenté ces données sous forme de graphiques (figures 15 à 24, l'évolution pour quelques molécules).

Insuline glargine

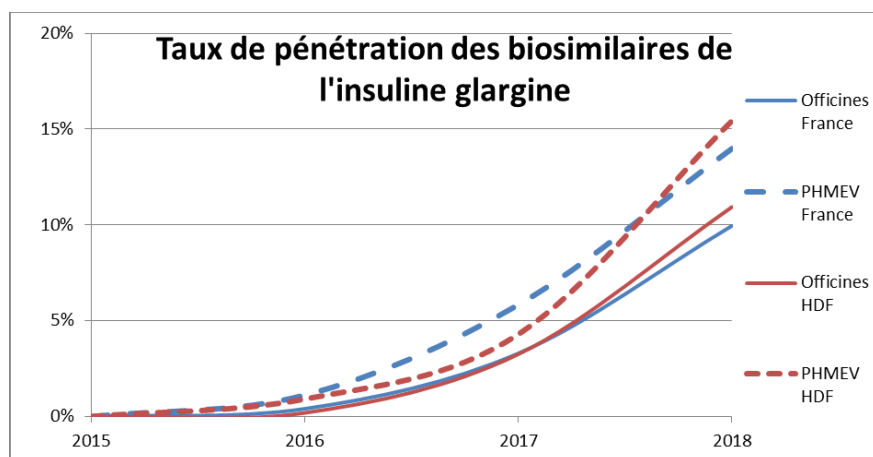


Figure 15 Taux de pénétration des biosimilaires de l'insuline glargine

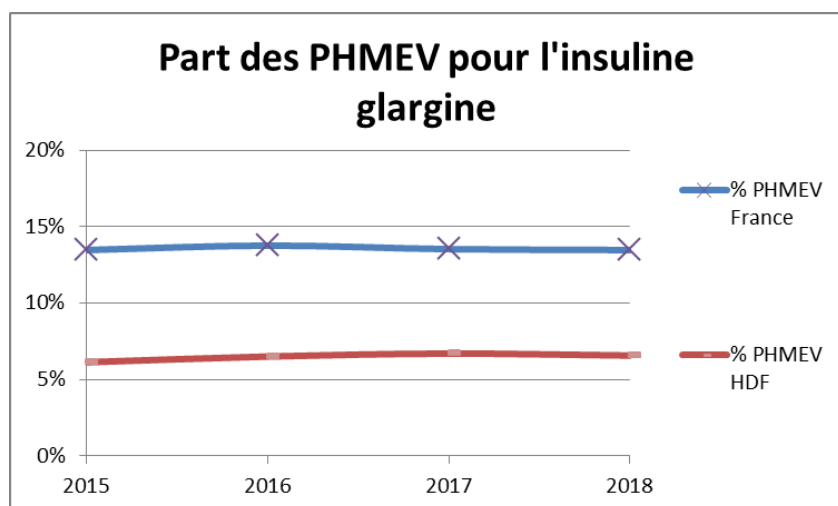


Figure 16 Part des PHMEV pour l'insuline glargine

Pour le taux de pénétration des biosimilaires de l'insuline glargine, la région Hauts-de-France semble plus dynamique que la France entière.

Nous constatons que la part de PHMEV pour l'insuline glargine est très faible. Cette donnée est importante à prendre en compte pour la sensibilisation des prescripteurs. En effet ce sont les libéraux (notamment les médecins généralistes) qui prescrivent de manière très importante l'insuline glargine, par rapport aux hospitaliers. C'est donc vers ces prescripteurs, nombreux, qu'il faut axer les actions de sensibilisation, d'autant que le taux de pénétration est faible. Le fait qu'il y en ait un grand nombre représente une difficulté.

Erythropoïétine

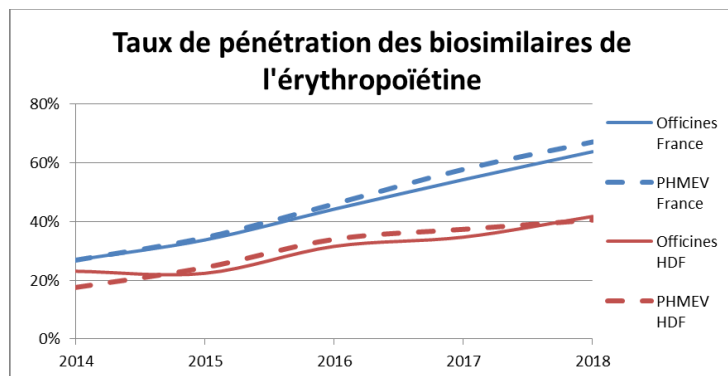


Figure 17 Taux de pénétration des biosimilaires de l'érythropoïétine

Concernant l'érythropoïétine, comme nous l'avons développé lors des stratégies des laboratoires, le taux de pénétration des biosimilaires est plus faible dans la région Hauts-de-France qu'au niveau national. Le groupement d'achat régional a référencé le biomédicament le moins disant. De ce fait, la prescription de sortie est réalisée en médicament de référence et non en biosimilaire, le prescripteur ayant des difficultés à connaître les médicaments disponibles en ville ainsi que les prix des différentes présentations.

Rituximab

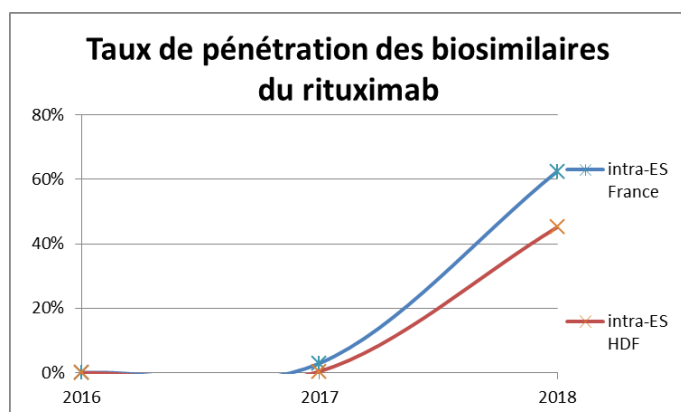


Figure 18 Taux de pénétration des biosimilaires du rituximab

Nous pouvons constater une croissance rapide du taux de pénétration en biosimilaires. En effet, le rituximab est une molécule intra-hospitalière reconstituée de manière centralisée dans la PUI. Ainsi, après passage en COMEDIMS pour le référencement, les biosimilaires ont pu être rapidement disponibles dans les établissements, prenant la place du médicament de référence.

Filgrastim

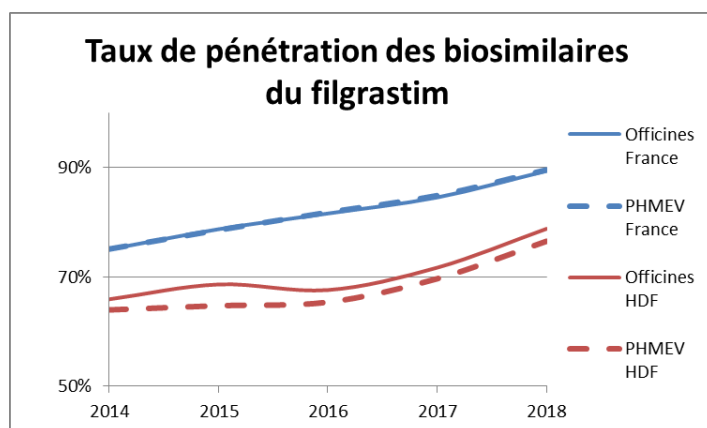


Figure 19 Taux de pénétration des biosimilaires du filgrastim

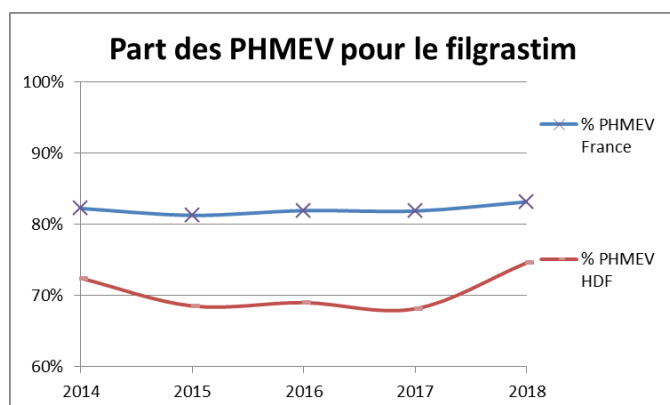


Figure 20 Part des PHMEV pour le filgrastim

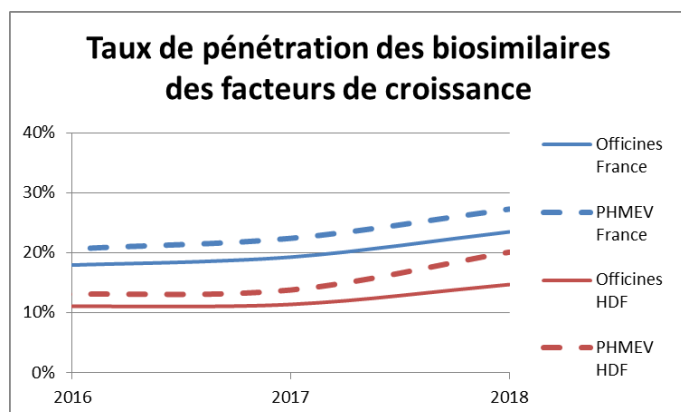


Figure 21 Taux de pénétration des biosimilaires des facteurs de croissance

Comme nous l'avons vu plus haut, le filgrastim est très majoritairement biosimilarisé, surtout à l'échelle nationale. Les délivrances de ville sont principalement en lien avec des prescriptions hospitalières.

Mais en analysant la situation de manière plus globale, sur l'ensemble des facteurs de croissance (classe ATC L03AA), nous pouvons constater que la part des biosimilaires est faible, moins de 25 % en 2018 en France. Cela montre qu'il peut être intéressant de ne pas se cantonner à une étude DCI par DCI.

Étanercept

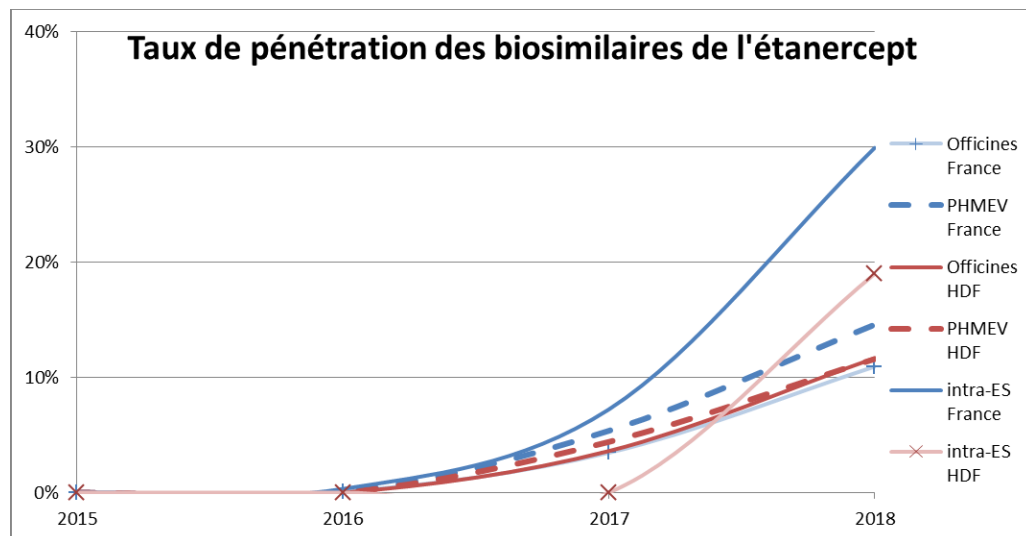


Figure 22 Taux de pénétration des biosimilaires de l'étanercept

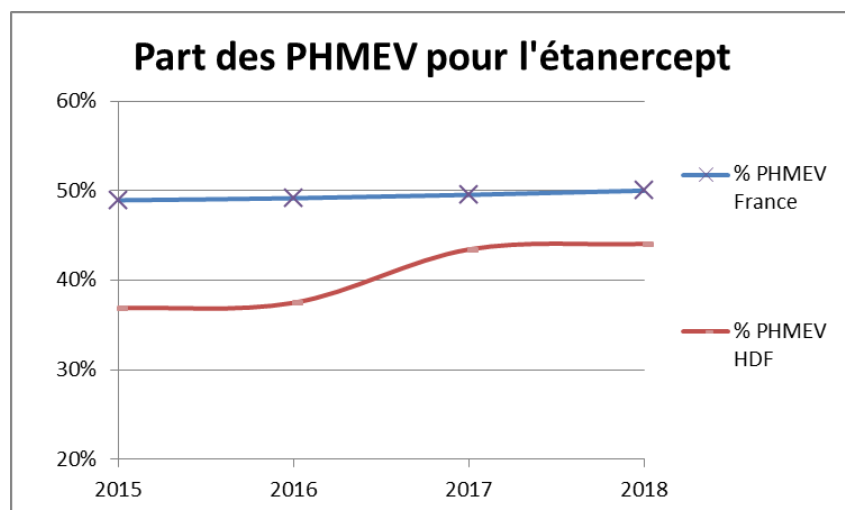


Figure 23 Part des PHMEV pour l'étanercept

Malgré l'existence depuis quelques années de biosimilaires, le taux de pénétration des biosimilaires pour l'étanercept reste limité.

L'étanercept est une molécule qui n'est presque pas utilisée en intra-hospitalier (en 2018, en France, remboursement d'à peine 140 669 euros, pas de stock). Il est ainsi plus difficile de sensibiliser les prescripteurs (spécialistes) qui ont l'habitude de prescrire l'ENBREL[®], le médicament de référence, que ce soit en consultations de ville ou d'hôpital (50 % de PHMEV en France en 2018).

Infliximab

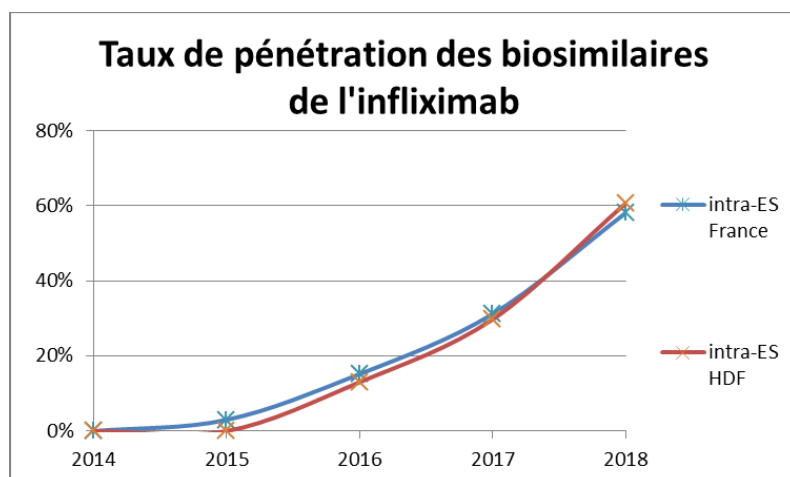


Figure 24 Taux de pénétration des biosimilaires de l'infliximab

L'infliximab est le premier anticorps monoclonal à avoir été biosimilarisé. Nous pouvons constater une croissance relativement rapide du taux de pénétration de biosimilaires.

En 2015, le brevet du biomédicament de référence, le REMICADE[®], est tombé dans le domaine public, menant à l'arrivée de biosimilaires. Leur développement s'est d'abord fait sur la base d'études menées en rhumatologie, et ces molécules ont obtenu une extrapolation de l'ensemble des indications de l'AMM du médicament de référence, dont les MICI. Les gastro-entérologues, par mesure de précaution, ont alors été réticents à réaliser l'interchangeabilité entre le REMICADE[®] et les biosimilaires(35). Il a fallu attendre les résultats d'études menées chez des patients souffrant de rectocolite hémorragique (RCH) ou de maladie de Crohn, montrant une tolérance et une efficacité similaires entre le REMICADE[®] et les biosimilaires, pour que les gastro-entérologues réalisent plus souvent cette interchangeabilité (notamment l'étude NOR-SWITCH(36,37)).

De plus, selon l'organisation de l'établissement, le passage aux biosimilaires peut être plus ou moins aisé. En effet, la centralisation en PUI permet d'utiliser le médicament au livret en priorité et entraîne moins d'ambiguïté que l'utilisation des diverses spécialités dans les services de soins.

Aussi, nous pouvons voir dans le tableau 6 les données des 5 groupes biologiques ayant le chiffre d'affaires le plus élevé en France en 2018(12).

Tableau 6 *Top 5 des groupes biologiques, en France, en 2018*

Rang	Molécule	CA 2018 (M €)	Poids des biosimilaires par DCI
1	adalimumab	439	0,2 %
2	enoxaparine sodique	296	1,5 %
3	infiximab	285	61,5 %
4	trastuzumab	256	5,6 %
5	rituximab	225	54,7 %

Parmi ces molécules, il en est 3 pour lesquelles la part des biosimilaires est très faible. Cela s'explique par leur biosimilarisation en 2^{ème} partie d'année 2018.

Comme exemple de l'incidence du poids des biosimilaires, nous pouvons évoquer la perte de chiffre d'affaires de 52 millions d'euros de l'infiximab, avec une progression des biosimilaires dans la molécule de 39,2 % à 61,5 % entre 2017 et 2018.

Il est anticipé une baisse pour l'ensemble des spécialités.

Comme nous avons pu le voir, les profils d'évolution sont différents pour chaque molécule. L'étude des données de remboursement permet de définir les objectifs d'utilisation et participe à l'élaboration des mesures.

II. Objectifs d'utilisation

Dès le mois d'août 2017, une instruction a enjoint les Agences régionales de santé (ARS), appuyées par les OMéDITs, les établissements de santé et les organismes locaux d'Assurance Maladie de mettre en place des actions (que nous développerons plus loin) visant à favoriser le recours aux biosimilaires(20).

Concernant les médicaments administrés au cours d'un séjour hospitalier, l'objectif était de favoriser la mise en concurrence des médicaments appartenant à un même groupe biologique similaire.

Et pour les prescriptions exécutées en ville (issues des consultations ou des sorties d'hospitalisation), 3 objectifs étaient à rechercher :

- au sein d'un groupe biologique similaire, initier les traitements dans plus de 70 % des cas avec un médicament biosimilaire, plutôt qu'avec le médicament biologique de référence ;
- en continuité de traitement, encourager le changement de prescription d'un médicament biologique de référence par l'un de ses biosimilaires ;
- lorsque deux stratégies thérapeutiques équivalentes sont disponibles, préférer la plus efficiente d'un point de vue médico-économique, notamment lorsque l'une des stratégies dispose d'un médicament biosimilaire.

À la fin de l'année 2017, le Ministère des solidarités et de la santé a dévoilé la stratégie nationale de santé^{viii} (SNS) 2018–2022(38).

La promotion des biosimilaires en fait partie : l'objectif est d'atteindre 80 % de pénétration d'ici 2022.

Parmi les nombreux points abordés dans l'ONDAM, on retrouve l'utilisation des biosimilaires.

Pour 2018, l'objectif était de générer 40 millions d'euros d'économies grâce aux biosimilaires(39) (contre 30 en 2017(40)). Pour 2019, 500 millions d'euros d'économies sont attendues pour la partie « maîtrise médicalisée et structure de prescription des produits de santé (volume, génériques, biosimilaires) »(41).

^{viii} « La stratégie nationale de santé constitue le cadre de la politique de santé en France. Elle est définie par le Gouvernement et se fonde sur l'analyse dressée par le Haut Conseil de la santé publique sur l'état de santé de la population, ses principaux déterminants, ainsi que sur les stratégies d'action envisageables. »

Pour l'année 2019, les économies attendues grâce aux actions de l'Assurance Maladie atteignent 2,01 milliards d'euros, la pertinence des prescriptions et des actes comptant pour 1,38 milliard d'euros(42).

Concernant les produits de santé, on retrouve :

- la gestion de la liste en sus (100 millions d'euros d'économie attendues) ;
- la maîtrise médicalisée des prescriptions de produits de santé en ville et à l'hôpital (215 millions d'euros) ;
- la diffusion des médicaments génériques et des biosimilaires (160 millions d'euros).

Il est rappelé la nécessité d'apporter les informations aux prescripteurs afin qu'ils intègrent les enjeux de la régulation et placent la pertinence au cœur de leurs pratiques de prescription ; de même, le fait de privilégier la prescription de médicaments génériques et de médicaments biosimilaires permet de dégager des marges financières pour rembourser les nouveaux médicaments qui arrivent sur le marché, sans modifier le niveau de recours aux traitements.

Derrière les États-Unis, la France est le deuxième pays à avoir la plus forte distribution de médicaments nouveaux. Mais notre pays accuse un retard de prescription de médicaments génériques et biosimilaires par rapport aux voisins (comme nous le verrons plus loin).

Mobiliser les marges d'efficience qui existent permettra de disposer des financements nécessaires à la diffusion des produits innovants.

Le Plan national de gestion du risque et d'efficience du système de soins (PNGDRESS^{ix}) 2018-2019(43) « décline, à travers les programmes de gestion du risque (GDR), les priorités du plan ONDAM 2018–2022 » et « doit contribuer à atteindre l'objectif de plus de 18 milliards d'euros de surcoût à éviter pour les cinq années à venir ». Le déploiement des actions de promotions de la prescription des biosimilaires y est incité. Trois molécules ont été retenues pour servir d'indicateurs.

Un objectif de taux de pénétration en biosimilaires est fixé (cible 2018) :

- pour l'infliximab : 65 % ;
- pour l'étanercept: 30 % ;
- pour l'insuline glargine : 30 %.

^{ix} « Le plan national de gestion du risque et d'efficience du système de soins définit, pour une durée de deux ans, les objectifs pluriannuels de gestion du risque ainsi que les objectifs relatifs à l'efficience du système de soins communs aux régimes membres de l'UNCAM.(43) »

III. Différentes mesures pour augmenter l'utilisation des biosimilaires

A. Introduction de l'interchangeabilité à tout moment du traitement

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

La LFSS pour 2017(28) a modifié les règles en vigueur relatives au recours aux médicaments biosimilaires en rendant possible le remplacement, à tout moment du traitement, d'un médicament biologique par un médicament biologique similaire. Cette modification de la législation s'est notamment appuyée sur le rapport de l'ANSM de mai 2016(14) qui faisait état de l'analyse des données d'efficacité et de sécurité relatives à ces médicaments, et sur l'évolution des connaissances. Antérieurement, cette possibilité pour le prescripteur de changer le médicament biologique d'un patient au cours du traitement était déconseillée.

La prescription des médicaments biosimilaires est donc devenue comparable à celle des autres médicaments biologiques, que ce soit à l'initiation ou au cours d'un traitement.

L'interchangeabilité « 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). »(2)

Néanmoins, ces conditions ne représentent pas des obligations supplémentaires, étant donné qu'elles devaient déjà être respectées pour tout traitement médicamenteux prescrit.

Ainsi, nous pouvons voir que les modalités de prescription des biomédicaments ont évolué, dans le but d'accroître l'utilisation des biosimilaires.

B. Mise en place d'actions d'information et de promotion

Dans l'instruction d'août 2017 que nous avons déjà évoquée(20), Il a été demandé aux ARS avec l'aide des OMÉDITs, aux établissements de santé et aux organismes locaux d'Assurance Maladie de mettre en place des actions d'information et de promotion de l'utilisation des médicaments biosimilaires. Certaines peuvent être citées en exemple :

- l'édition de brochure d'information à destination des professionnels de santé ;
- l'organisation de formations validantes des professionnels de santé au titre du développement professionnel continu (DPC) ;
- le relais de campagnes d'information de l'Assurance Maladie (sur les biothérapies utilisées en rhumatologie et en gastro-entérologie, sur les insulines...);
- la remise au patient par le prescripteur de plaquette d'information (en plus de celle donnée oralement) ;
- l'élaboration et l'adoption par l'ensemble des prescripteurs d'un établissement d'une stratégie commune favorisant le recours aux biosimilaires ;
- la mise en concurrence entre médicaments d'un même groupe biologique similaire en accompagnant le travail des acheteurs hospitaliers et des autres acteurs de l'établissement (avec par exemple le projet ARMEN(44,45)) ;
- la mise à disposition d'outils permettant de calculer l'économie réalisée par le recours au biosimilaire ;
- la contractualisation avec les établissements, dans le cadre des futurs Contrats d'Amélioration de la Qualité et de l'Efficienc e des Soins (CAQES), sur des objectifs de recours aux médicaments biosimilaires et sur les actions pouvant être menées à l'intérieur de chaque établissement.

Comme nous l'avons introduit plus tôt, des actions de promotion de la prescription des biosimilaires sont à nouveau citées dans le PNGDRESS 2018-2019(43) :

- la mise en place d'un intéressement à la prescription (avec des objectifs minimums par classe de médicaments) ;
- l'expérimentation d'un mode d'incitation d'un service hospitalier : cibler les établissements de santé et les accompagner dans la mise en œuvre de l'expérimentation et en évaluer l'impact ;
- la formation des prescripteurs ;
- la mise en place d'actions de sensibilisation ;
- l'intégration des listes de médicaments biosimilaires dans les logiciels d'aide à la prescription (LAP) et d'aide à la dispensation (LAD) ;
- la renégociation des marchés dès la chute de brevet (action sur les achats).

C. Contrats d'Amélioration de la Qualité et de l'Efficiencia des Soins

1. Présentation

Parmi les initiatives menées par les pouvoirs publics, la mise en place des CAQES a pour objectif d'améliorer la qualité, la sécurité et la pertinence des soins et des prescriptions et permettre une diminution des dépenses d'Assurance Maladie.

Les CAQES sont issus de la loi de financement de la sécurité sociale pour 2016(46). L'article L162-30-2 du code de la sécurité sociale (CSS) dispose que ces contrats sont conclus « entre le directeur général de l'agence régionale de santé, le directeur de l'organisme local d'Assurance Maladie et le représentant légal de chaque établissement de santé relevant de leur ressort géographique. »

Ils sont composés de deux parties :

- « un volet obligatoire relatif au bon usage des médicaments, des produits et des prestations ;
- le cas échéant, un ou plusieurs volets additionnels conclus avec les établissements identifiés [...] »

Ces contrats sont conclus pour une durée indéterminée (« par dérogation, les volets additionnels peuvent être conclus pour une durée maximale de cinq ans »).

Ces contrats sont dérivés d'un contrat type national fixé par arrêté des ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale(47). Ils prévoient notamment « les obligations respectives des parties, les objectifs à atteindre par l'établissement ainsi que leurs modalités d'évaluation. »

Ce contrat fixe des objectifs aux établissements de santé qui sont 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.

La réalisation des objectifs du contrat fait l'objet d'une évaluation annuelle par l'ARS et l'Assurance Maladie.

En cas de manquements, l'établissement de santé peut recevoir une sanction ; à l'inverse, le respect de certains engagements des différents volets peut donner lieu à intéressements. Les modalités sont précisées à l'article D162-16 du CSS (intéressement « dans la limite de 30 % des économies constatées » et sanction dans la limite de 5 % « des produits reçus des régimes obligatoires d'assurance maladie par l'établissement au titre du dernier exercice clos »).

2. Les biosimilaires dans les CAQES

L'article 10-3 du volet obligatoire cible en partie les biosimilaires(47). Il traite des « engagements relatifs aux prescriptions de médicaments dans le répertoire générique et biosimilaire ». Il comporte 3 actions que l'établissement de santé s'engage à mettre en place :

- promouvoir la prescription de médicaments dans le répertoire générique ;
- promouvoir la prescription de médicaments biosimilaires dans les classes autant que possible ;
- mettre en œuvre les moyens nécessaires à la maîtrise de l'évolution de la part des dépenses de médicaments génériques et biosimilaires.

L'article 10-4 (« engagements relatifs aux médicaments et de la liste des produits et prestations prescrits en établissement de santé et remboursés sur l'enveloppe de soins de ville »(47)) est lié aux prescriptions hospitalières exécutées en ville (PHEV). L'utilisation des biosimilaires permet une diminution de cette catégorie de dépenses. Cela est d'autant plus nécessaire que la place de ces PHEV est de plus en plus importante(48), en effet l'augmentation des dépenses de santé relève principalement de la hausse des PHEV. Celles-ci étant notamment représentées par les prescriptions hospitalières de médicaments délivrés en ville (PHMEV).

La prescription à l'hôpital de biomédicaments coûteux dispensés en ville contribue à cette hausse des PHEV. Ainsi, en 2018(12), les prescriptions hospitalières représentaient 35 % du chiffre d'affaire remboursable en ville (qui était de 18,34 milliards d'euros) avec une croissance de 11,3 %. Leur participation à la croissance du marché (globalement de 3,3 %) était de 3,7 %.

En comparaison, les prescriptions de ville représentaient 65 % du chiffre d'affaire remboursable en ville en 2018, avec une baisse de 0,7 %, contribuant à une diminution du marché global de 0,4 %.

3. Les indicateurs portant sur les biosimilaires en région Hauts-de-France

Dans la région Hauts-de-France, plusieurs indicateurs portent sur l'utilisation des biosimilaires :

- C1301 : « L'établissement sensibilise les prescripteurs sur les économies réalisables de par l'usage des génériques et des biosimilaires » ;
- C1303 : « L'établissement informe les patients sur la prescription en DCI, les génériques et les biosimilaires » ;
- I1320 : « Taux de prescriptions des biosimilaires en intrahospitalier : nombre d'[unités communes de dispensation (UCD)] prescrites de biosimilaires/nombre total d'UCD prescrites en produits biologiques des groupes concernés » ;
- I1330 : « Taux de prescriptions des biosimilaires en soins externes/sorties d'hospitalisation : nombre de boîtes prescrites de biosimilaires/nombre total d'UCD prescrites en produits biologiques des groupes concernés » ;

Dans les Hauts-de-France, un des items choisis pour l'intéressement concerne les biosimilaires (I1320).

D. Incitation à la prescription des médicaments biosimilaires

Une instruction du 19 février 2018(49) met en place un dispositif incitatif permettant de valoriser les efforts des établissements de santé qui augmentent le taux de recours à certains médicaments biosimilaires, dans le cadre des PHEV. Jusqu'à maintenant, cette catégorie de médicaments biosimilaires ne bénéficiait pas de mesures d'accompagnement suffisamment développées.

Ce dispositif s'applique à tous les établissements ayant signé un CAQES. Les ARS, en lien avec les OMÉDITs et les organismes d'Assurance Maladie, sont chargées d'assurer la promotion de ce dispositif.

Une rémunération complémentaire sera versée aux établissements de santé. Cette « nouvelle modalité de financement permettant de promouvoir la qualité et l'efficience des prescriptions. »

Deux groupes de médicaments pour lesquels des biosimilaires ont récemment été admis au remboursement ont été retenus. Leur prescription étant au moins pour partie hospitalière mais exécutée en ville. Il s'agit :

- du groupe étanercept, de la classe des anti-TNF alpha ;
- du groupe insuline glargine.

C'est l'ensemble du parcours patient, y compris les prescriptions effectuées en ville à la suite d'une prescription hospitalière, qui va être pris en compte pour l'intéressement, ceci afin d'inciter les établissements de santé à dialoguer de manière renforcée avec les autres professionnels de santé qui interviennent dans la prise en charge du patient.

Un indicateur est défini afin de suivre le taux de recours aux médicaments biosimilaires pour les patients traités par un établissement, et le cas échéant de le valoriser en cas d'augmentation de ce taux.

Pour chaque établissement, l'intéressement est à la fois proportionnel :

- « au taux de recours aux médicaments biosimilaires » ;
- et « à la rémunération marginale liée à la prescription d'un médicament biosimilaire du groupe considéré à la place d'un médicament référent (au sens de l'instruction) de ce même groupe. »

À noter qu'au sens de l'instruction, le TOUJEO® est considéré comme un médicament référent du groupe insuline glargine (avec la LANTUS® qui est le biomédicament de référence au sens de l'ANSM).

L'intéressement est de 20 % de l'écart de prix entre le médicament biosimilaire et le médicament de référence (30 € pour l'étanercept et 1,75 € pour l'insuline glargine). Le versement est effectué à partir du fonds d'intervention régional (FIR)(50).

Pour l'année 2020, les économies réalisables grâce à ce dispositif sont estimées à 50 millions d'euros(8).

E. Appel à candidature national incitant à la prescription hospitalière de médicaments biologiques similaires délivrés en ville

Dans le même temps, et pour aller plus loin, une forme d'intéressement renforcée est expérimentée.

Ce dispositif concerne aussi tous les établissements ayant signé un CAQES.

Ce dispositif incitatif rentre dans le cadre de l'article 51 de la loi de financement de la sécurité sociale pour 2018(51,52) qui introduit « un dispositif permettant d'expérimenter de nouvelles organisations en santé reposant sur des modes de financement inédits », « dès lors que ces nouvelles organisations contribuent à améliorer le parcours des patients, l'efficacité du système de santé, l'accès aux soins ou encore la pertinence de la prescription des produits de santé. »

De nouvelles approches peuvent véritablement être testées, en effet ce dispositif permet de déroger à de nombreuses règles de financement de droit commun, en ville, en établissement hospitalier (où la tarification à l'activité, la T2A, est actuellement en vigueur, associée à d'autres modes de financement) ou en établissement médico-social.

Les grandes orientations de ce dispositif sont définies par le conseil stratégique de l'innovation en santé, qui va suivre les expérimentations, et se prononcer sur l'opportunité de les généraliser.

Ce sont les ARS qui ont pour mission de mettre en œuvre ce dispositif de l'article 51.

Le but de ce projet est de tester l'intérêt d'un dispositif prévoyant spécifiquement l'incitation des services hospitaliers prescripteurs (notamment les services de rhumatologie, de gastro-entérologie, de diabéto-endocrinologie...), plutôt que l'incitation de l'établissement de santé dans son ensemble. L'intéressement est ici de 30 % de l'écart de prix entre le médicament biosimilaire et son médicament de référence.

À travers cette incitation spécifique, il est espéré un développement de l'utilisation des médicaments biosimilaires. L'objectif principal de cette expérimentation est d'obtenir une augmentation plus rapide d'au moins 15 points du taux de prescription des médicaments biosimilaires dans les établissements participant à l'expérimentation, par rapport à des établissements comparables n'y participant pas. Les deux groupes de médicaments biologiques concernés par cette expérimentation sont tout d'abord les mêmes que pour l'intéressement de 20 % (le groupe étanercept et le groupe insuline glargine).

Les établissements pouvaient choisir de retenir un seul ou les deux groupes de médicaments.

Sur près de 80 dossiers de candidatures reçus, 45 (23 pour l'insuline glargine, 40 pour l'étanercept) ont été retenus pour participer à cette expérimentation (des CHU, des CH et des établissements privés)(53), après un examen par le Ministère et les ARS. Pour le choix, l'attention a été portée sur la répartition géographique et statutaire des établissements, la qualité des actions menées sur les biosimilaires, la qualité du modèle d'investissement proposé, le nombre de patients traités, le taux de pénétration cible des médicaments biologiques similaires au sein de l'établissement...

En région Hauts-de-France, 2 établissements ont été retenus : le CHU d'Amiens et le CHU de Lille.

L'expérimentation a été lancée en octobre 2018 et se terminera le 1er octobre 2021.

À la fin du mois de janvier 2019, cette expérimentation est étendue, du fait de la nouvelle perte de brevet pour des médicaments biologiques anciens : elle intègre un troisième groupe de médicaments : l'adalimumab(54,55).

Un second appel à projets est lancé, ayant pour but d'intégrer une quarantaine d'établissements de santé. Dans les Hauts-de-France, 2 établissements sont retenus : le CHU de Lille et le Groupement des Hôpitaux de l'Institut Catholique de Lille (GHICL).

Les modalités sont les mêmes que pour le premier appel à projets, à savoir un objectif d'augmentation d'au moins 15 points du taux de prescription de médicaments biosimilaire, évaluation par le biais d'indicateurs...

Il est attendu un besoin de financement de 2,5 millions d'euros en 2018 puis 5 millions d'euros en 2019 et 2020 pour les groupes étanercept et insuline glargine.

Pour le groupe adalimumab, il est de 9 millions d'euros en 2019, 2020 et 2021.

Pour l'Assurance Maladie, l'économie nette attendue est respectivement de 6 millions d'euros en 2018 et de 12 millions d'euros en 2019 et 2020 pour les groupes étanercept et insuline.

Pour le groupe adalimumab, elle est d'environ 21 millions d'euros en 2019 et 2020.

F. Un projet de dispositif d'intéressement en ville

Début juillet 2019, l'Assurance Maladie a rendu ses propositions sur l'évolution des charges et produits pour l'année 2020(8).

En plus du dispositif d'intéressement des établissements prescrivant des biosimilaires délivrés en ville et de l'expérimentation « article 51 », on retrouve la mise en place d'un dispositif d'intéressement en ville incitant à la prescription des biosimilaires. Un médecin libéral qui changerait ses pratiques serait ainsi récompensé à hauteur de 30 % des économies réalisées.

Il est envisagé d'inclure 3 médicaments :

- l'étanercept : seuls les rhumatologues seraient concernés, pour un gain net de 14,8 millions d'euros ;
- l'adalimumab : les gastro-entérologues et les rhumatologues seraient concernés, pour un gain net de 32,5 millions d'euros ;
- la follitropine alfa : les gynécologues obstétriciens et médicaux seraient concernés, pour un gain net de 1,6 millions d'euros.

La mise en place de ce dispositif d'intéressement permettrait donc de réaliser 48 millions d'euros d'économies.

Il est à noter que, le 24 juillet 2019, l'ANSM a modifié les conditions de prescription et de délivrance de certaines biothérapies, notamment les spécialités composées d'adalimumab et d'étanercept(56) : si « l'initiation d'un traitement par ces spécialités demeure réservée à un médecin hospitalier spécialiste de la pathologie concernée, il n'apparaît plus nécessaire que le traitement soit réévalué au moins annuellement en milieu hospitalier par ce même spécialiste. » Les renouvellements peuvent donc désormais être prescrits par un spécialiste en ville.

Ce changement permettra au dispositif d'intéressement en ville d'être pleinement opérationnel, pour l'étanercept et l'adalimumab.

G. Simplification de l'évaluation des biosimilaires

Le 3 août 2019 est paru un décret modifiant la procédure d'évaluation de certains médicaments par la commission de transparence de la HAS(57). Parmi eux figurent les médicaments biosimilaires.

Désormais, « les médicaments biosimilaires [...] sont considérés comme remplissant la même condition de service médical rendu » que la spécialité biologique de référence. En conséquence, l'avis de la commission de transparence n'est pas requis concernant leur inscription sur la liste des médicaments remboursables, à condition que le biomédicament de référence soit déjà remboursé. Ces dispositions existaient déjà pour les génériques. Elles ont pour but d'accélérer les délais de prise en charge des biosimilaires, et donc leur disponibilité.

A l'inverse, le décret introduit l'automatisme du déremboursement d'un biosimilaire lorsqu'il s'applique au médicament de référence.

Comme nous pouvons le voir, les autorités sanitaires ont mis en place de nombreuses mesures pour accroître l'utilisation des biosimilaires.

IV. Formation sur les biosimilaires : réalisation d'un module de formation en ligne (« e-learning ») par l'OMÉDIT des Hauts-de-France

Comme vu précédemment, beaucoup de médecins et de pharmaciens connaissent mal les médicaments biosimilaires, et même les biomédicaments dans leur ensemble. Etant donné leur volonté d'acquérir des connaissances sur le sujet, il a été décidé de réaliser un module de formation en ligne, qui va notamment permettre de combattre des idées reçues.

Cela rentre dans le cadre des actions d'information et de promotion qui doivent être menées (il pourrait être envisagé à long terme de faire une demande pour rendre cette formation validante pour les professionnels de santé, pour le DPC).

Pour ce faire, l'application gratuite Opale, chaîne éditoriale faisant partie du logiciel Scenari édité par Kelis, a été utilisée.

Le module a été divisé en grandes parties, afin que les utilisateurs puissent directement accéder au contenu qu'ils souhaitent, grâce au sommaire sur la bande latérale. Ces grandes parties retrouvées sont :

- Objectifs
- Introduction
- Historique
- Les médicaments biologiques
- Les médicaments biosimilaires
- Intérêt médico-économique des biosimilaires
- Evaluation (permettant à l'utilisateur de tester ses connaissances)
- Conclusion

Le module terminé, nous l'avons présenté, entre autres, aux enseignants de la faculté de Pharmacie de Lille, à l'Union Régionale des Professionnels de Santé (URPS) Pharmaciens et à la Direction Régionale du Service Médical (DRSM), afin d'obtenir une validation du contenu.

Le module est désormais en attente d'hébergement sur un serveur, afin de pouvoir être diffusé largement, aux professionnels de santé, aux internes en médecine et pharmacie, aux étudiants...

Ce e-learning bénéficiera bien sûr de mises à jour, en fonction de l'évolution de la réglementation, de l'arrivée de nouveaux biosimilaires sur le marché français etc.



Figure 25 Capture d'écran du e-learning "Les médicaments biosimilaires"

Conclusion

Les médicaments biologiques constituent une approche pour plusieurs pathologies chroniques.

Les caractéristiques et les particularités des médicaments biosimilaires ont été abordées, ainsi que les avantages de leur utilisation au sein des systèmes de santé.

Pour accroître leur recours, les autorités sanitaires françaises mettent en place des dispositifs pour les promouvoir, de manière contrainte ou incitative.

Pour continuer de progresser, nous pouvons étudier les actions mises en œuvre par nos voisins européens, pour nous inspirer de celles couronnées de réussite.

Il est possible d'évaluer l'importance de l'utilisation des biosimilaires selon les pays, pour cela nous pouvons comparer les taux de pénétration.

Voici quelques taux de pénétration des biosimilaires (sur l'ensemble biosimilaire + produit de référence) en 2017 ; par exemple, pour les érythropoïétines(32) :

- Europe : 68 %
- Slovaquie, Pologne, Hongrie, Bulgarie, Finlande : 100 %
- Allemagne : 84 %
- France : 54 %
- Royaume-Uni : 6 %

Pour les anti-TNF (infliximab et étanercept):

- Europe : 43 %
- Danemark : 94 %
- Royaume-Uni : 69 %
- Allemagne : 40 %
- Italie : 35 %
- France : 26 %

Pour le rituximab :

- Europe : 11 %
- Pays-Bas : 38 %
- Royaume-Uni : 29 %
- Allemagne : 16 %
- France : 2 %

Nous pouvons constater, pour les molécules évoquées, que la France ne présente pas un des meilleurs taux de pénétration. Il en est de même pour les G-CSF, la somatropine, les gonadotrophines (LH et FSH) et les insulines : les taux en France sont toujours inférieurs ou égaux aux taux globaux de l'Europe.

Dans certains Etats européens où les biosimilaires sont disponibles depuis plusieurs années, les biomédicaments de référence peuvent ne plus être commercialisés. Les biosimilaires ont ainsi un taux de pénétration de 100 % (sur l'ensemble biosimilaire + produit de référence). Dans les pays européens les moins riches, l'incitation à utiliser des biosimilaires peut être très importante. Il faut aussi noter que dans quelques Etats, les biomédicaments de référence étaient très peu utilisés avant le lancement des biosimilaires, et que ce sont ces derniers qui ont permis l'accès aux biomédicaments.

En Norvège et au Danemark, le choix des médicaments disponibles à l'hôpital se fait de manière très différente de ce qui se pratique en France⁽⁵⁸⁾ : pour certaines, ou toutes les molécules, un appel d'offres a lieu à l'échelon national (« national tender »), pouvant attribuer le marché à une ou plusieurs spécialités (« single » ou « multiple winners »). Ainsi, il est possible que seuls des biosimilaires soient disponibles à l'hôpital. Mais ce système peut avoir des conséquences néfastes sur le marché à long terme, particulièrement en cas de « single winner », car il est susceptible de créer des monopoles temporaires, avec des risques en cas de rupture.

Si les taux de pénétration sont variables selon les pays (et les molécules), il existe malheureusement un point commun : le manque de connaissances sur les biosimilaires. Dans une revue de la littérature de janvier 2019, 20 études menées aux Etats-Unis, en Belgique, en France, en Allemagne, en Italie, en Irlande, à Malte, en Hongrie et au Royaume-Uni entre 2014 et 2017 ont été analysées⁽⁵⁹⁾. Les auteurs ont conclu que les cliniciens des Etats-Unis et d'Europe sont prudents par rapport à l'utilisation des biosimilaires et, en majorité, ne les considèrent pas comme des traitements sûrs et efficaces chez les patients recevant déjà le biomédicament de référence. Pour ces auteurs, l'éducation sur les biosimilaires reste un domaine relativement négligé dans la littérature, et ils proposent d'axer les efforts de formation sur des aspects principaux : l'immunogénicité, l'extrapolation et l'interchangeabilité, afin de renforcer les connaissances et la confiance des prescripteurs.

Aux États-Unis, le manque de connaissances n'est pas le plus inquiétant(60).

Au 23 juillet 2019, la FDA (Food and Drug Administration - Agence Américaine des Produits Alimentaires et Médicamenteux) avait approuvé 23 médicaments biosimilaires, mais à peine une dizaine était effectivement sur le marché.

En effet, les fabricants des biomédicaments de référence agissent pour bloquer le développement des biosimilaires, avec des successions de brevets et de poursuites judiciaires, prolongeant leur monopole. Dernièrement encore, en août 2019, un jugement a donné raison au laboratoire Amgen à propos de la validité de brevets d'ENBREL® dans un litige qui l'oppose à Sandoz et son biosimilaire ERELZI®(61).

De plus, les laboratoires commercialisant les biomédicaments de référence accordent des rabais aux assureurs qui prennent en charge leurs propres médicaments et excluent les biosimilaires. Ainsi, les régimes d'assurance hésitent à prendre en charge les médicaments biosimilaires qui vont donc être peu utilisés.

D'ailleurs, en juin 2019, le Biosimilars Council a publié un rapport sur la période 2012-2018(62) : 7,6 milliards de dollars d'économies potentielles ont été perdues pour le système de santé américain à cause des mises sur le marché de biosimilaires qui ont été repoussées. Un exemple du retard pris aux Etats-Unis : le premier biosimilaire du REMICADE®, INFLECTRA®, n'a obtenu une autorisation de mise sur le marché qu'en avril 2016, et son taux de pénétration était de 2,3 % fin juin 2016.

Ainsi, des experts ont même proposé de supprimer les biosimilaires, en affirmant que le système de santé à but lucratif du pays rendait trop difficile leur implantation(63). Ils proposent qu'après 12 ans de commercialisation, les fabricants vendent les médicaments biologiques à un prix plus bas, fixé par un organisme indépendant(64). Très vite, l'ancien directeur de la FDA, Scott Gotlieb, a défendu la politique menée sur les biosimilaires(65).

À n'en pas douter, ces incertitudes outre-Atlantique doivent être scrutées avec attention en Europe et dans le reste du monde.

Comme nous l'avons vu précédemment, il est prévu que les médicaments issus des biotechnologies représentent une part toujours plus importante dans les années à venir (388 milliards d'euros en 2024, soit 32 % du montant total).

Aussi, en 2024, 5 des 10 médicaments les plus vendus seraient des biomédicaments(1) (en gras dans le tableau 7).

Tableau 7 Top 10 des médicaments dans le monde, en 2024

Rang	Produit	CA 2018 (Md \$)	CA 2024 (Md \$)
1	KEYTRUDA®	7,198	17,009
2	HUMIRA®	20,485	12,403
3	ELIQUIS®	6,438	12,021
4	OPDIVO®	7,574	11,323
5	IMBRUVICA® (ibrutinib)	4,454	9,514
6	IBRANCE® (palbociclib)	4,118	9,128
7	REVLIMID®	9,816	8,057
8	STELARA® (ustekinumab)	5,293	7,791
9	EYLEA®	7,159	7,313
10	BIKTARVY® (bictégravir, emtricitabine, ténofovir alafénamide)	1,184	6,977

Devant cette utilisation de plus en plus forte des biomédicaments, et ces coûts d'autant plus conséquents, il s'avère définitivement indispensable d'utiliser les biosimilaires, pour réaliser des économies essentielles pour nos systèmes de santé, tout en conservant des produits de qualité, sûrs et efficaces.

Annexe

Enquête sur les connaissances des médicaments biosimilaires :

Questionnaire adressé aux internes en Pharmacie et en Médecine par l'OMÉDIT

Hauts-de-France

- D'une manière générale, connaissez-vous les médicaments biosimilaires ?
 - Très bien
 - Bien
 - Un peu
 - Pas du tout

- Comment vous sentez-vous informé sur les médicaments biosimilaires ?
 - Très bien
 - Bien
 - Un peu
 - Pas du tout

- Pensez-vous disposer des informations nécessaires pour dispenser (prescrire) un médicament biosimilaire ?
 - Sur sa qualité, sur sa tolérance, sur son efficacité, sur ses modalités de dispensation/prescription
 - Non
 - Oui
 - Sans opinion

- Pouvez-vous citer une ou plusieurs sources d'informations vous ayant renseigné sur les médicaments biosimilaires ?
 - Formation universitaire,
 - Revue professionnelle
 - Médecin
 - Pharmacien
 - Sites institutionnels (ANSM, HAS, Assurance Maladie, Ministère de la Santé...)
 - Médias
 - Laboratoire pharmaceutique,
 - Sociétés savantes
 - Autre.

- À votre avis, parmi ces propositions, lesquelles sont correctes ? Un médicament biosimilaire :
 - Présente une structure en acides aminés légèrement différente à celle du biomédicament de référence
 - Peut présenter des différences de structure moléculaire (glycosylation...), de contenu (isoformes...) avec le biomédicament de référence
 - Peut présenter des différences d'activité biologique et d'immunogénicité avec le biomédicament de référence
 - Est similaire à un biomédicament de référence qui n'est plus protégé par un brevet
 - Ne présente pas de différence significative avec le biomédicament de référence en termes de qualité, de tolérance et d'efficacité
 - A la même voie d'administration que le biomédicament de référence
 - Est surveillé étroitement après sa mise sur le marché
 - A sa marge de variabilité qui se situe dans la marge de variabilité du biomédicament de référence
 - Obtient l'AMM par procédure nationale
 - Obtient automatiquement une extrapolation des indications dès lors qu'il a obtenu une indication du biomédicament de référence
 - Nécessite une durée et un coût de développement plus importants que pour les médicaments génériques

- Laquelle de ces propositions concernant les médicaments biosimilaires est vraie ? Pour pouvoir être mis sur le marché, il est nécessaire de réaliser :
 - Des essais cliniques
 - Des essais précliniques
 - Des essais précliniques et cliniques
 - Aucun essai

- Concernant l'interchangeabilité et la substitution, laquelle de ces propositions est vraie ?
 - Un médecin peut envisager l'interchangeabilité entre deux médicaments biologiques (biomédicament de référence et/ou médicament biosimilaire sans contrainte)
 - Au 1er janvier 2019, la substitution par un pharmacien d'un biomédicament par un similaire est possible

- Lesquelles de ces propositions sont exactes ?
 - En janvier 2019, une vingtaine de biosimilaires étaient commercialisés en France
 - Il n'y a pas encore de biosimilaires utilisables en oncologie
 - Il existe un biosimilaire de l'insuline
 - Lors de la mise sur le marché d'un biosimilaire, le prix de son biomédicament de référence diminue entre 15 et 20 % en moyenne
 - D'ici à 2020, les biosimilaires pourraient permettre de réaliser entre 49 et 98 millions d'euros d'économies en Europe et aux États-Unis

- Pour prescrire un médicament biologique, le médecin indique
 - La DCI
 - Le nom de marque
 - La DCI suivie du nom de marque

- Sur quels aspects des médicaments biosimilaires vous posez-vous encore des questions ?
 - Aucun
 - Le processus de fabrication
 - La qualité
 - La tolérance
 - L'efficacité
 - Le coût
 - Les économies réalisables pour le système de santé
 - La possibilité pour le médecin de remplacer un médicament biologique par un autre similaire (interchangeabilité)
 - La possibilité pour le pharmacien de réaliser un « switch » entre biomédicaments similaires (substitution)
 - Les modalités de prescription
 - Les critères requis pour pouvoir être mis sur le marché
 - Les modalités de dispensation
 - Autre

- Avez-vous déjà dispensé/prescrit un médicament biosimilaire ?
 - Oui
 - Non
 - Je ne sais pas

- Si oui, à quelle fréquence dispensez/prescrivez-vous des médicaments biosimilaires ?
 - Au moins une fois par semaine
 - Entre une fois par semaine et une fois par mois
 - Moins d'une fois par mois
 - Rarement

- Si un patient vous pose des questions sur les médicaments biosimilaires, vous sentez-vous confiant dans vos réponses ?
 - Oui
 - Moyennement
 - Non

- Lors de discussions professionnelles, vous sentez-vous à l'aise sur les biosimilaires ?
 - Oui
 - Moyennement
 - Non

- Commentaires libres

Bibliographie

1. « World Preview 2019, Outlook to 2024 », EvaluatePharma [en ligne]. Juin 2019. Disponibilité : https://www.evaluate.com/sites/default/files/media/download-files/EvaluatePharma-World-Preview-2019%20-%20FINAL2_2.pdf
2. « Les médicaments biosimilaires », ANSM [en ligne]. Disponibilité : [https://www.ansm.sante.fr/Activites/Medicaments-biosimilaires/Les-medicaments-biosimilaires/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Medicaments-biosimilaires/Les-medicaments-biosimilaires/(offset)/0)
3. « Biomédicaments en France – états des lieux 2014 », LEEM [en ligne]. Septembre 2014. Disponibilité : <https://www.leem.org/sites/default/files/Biom%C3%A9dicaments-etat-des-lieux-2014.pdf>
4. Prugnaud Jean-Louis, « Comment sécuriser les traitements par les biomédicaments ? », Académie nationale de médecine | Une institution dans son temps (blog), 21 mars 2011. Disponibilité : <http://www.academie-medecine.fr/comment-securiser-les-traitements-par-les-biomedicaments/>
5. J-F Boe, A. Beck et al, « L'analyse des impuretés dans les substances actives d'origine biologique : le cas des anticorps monoclonaux », STP pharma pratiques, 2014
6. Beck M, Michel B, Rybarczyk-Vigouret MC, Levêque D, Sordet C, Sibilia J, Velten M. Les médicaments biosimilaires : quels enjeux pour les professionnels de santé ? mt 2016 ; xxx (xxx) : 1-10 doi:10.1684/met.2016.0595
7. LOI du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique, J.O 11 août 2004 p.14277
8. « Rapport charges et produits pour l'année 2020 », Assurance Maladie [en ligne]. Juillet 2019. Disponibilité : <https://assurance-maladie.ameli.fr/sites/default/files/rapport-charges-et-produits-2020.pdf>
9. « Qu'est-ce que l'Ondam ? », Vie publique [en ligne]. 30 juin 2018. Disponibilité : <https://www.vie-publique.fr/decouverte-institutions/protection-sociale/regulation-systeme-sante/qu-est-ce-que-ondam.html>
10. « Objectif national de dépenses d'Assurance Maladie (ONDAM) », financespubliques.fr [en ligne]. Disponibilité : http://www.financespubliques.fr/glossaire/terme/Eco_ONDAM/
11. « Les entreprises du médicament en France – Bilan économique – Edition 2018 », LEEM [en ligne]. Disponibilité : https://www.leem.org/sites/default/files/2018-07/020718-BilanEco2018-BD_1.pdf
12. « Le point chiffré du GERS » - Mars 2019

13. « Prescription de biosimilaires : à l'hôpital, une ROSP expérimentale pour les services bons élèves », Le Quotidien du Médecin [en ligne]. 24 août 2018, mise à jour 15 juillet 2019. Disponibilité : https://www.lequotidiendumedecin.fr/actualites/article/2018/08/24/prescription-de-biosimilaires-lhopital-une-rosp-experimentale-pour-les-services-bons-eleves_860298
14. « Etat des lieux sur les médicaments biosimilaires », ANSM [en ligne]. Mai 2016. Disponibilité : https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/c35f47c89146b71421a275be7911a250.pdf
15. Andrew W. Mulcahy, Jakub P. Hlavka, et Spencer R. Case, « Biosimilar Cost Savings in the United States », Rand Health Quarterly 7, no 4 (30 mars 2018). Disponibilité : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6075809/>
16. « Delivering on the Potential of Biosimilar Medicines - The Role of Functioning Competitive Markets », IMS Institute for Healthcare Informatics [en ligne]. Mars 2016. Disponibilité : <https://www.medicinesforeurope.com/wp-content/uploads/2016/03/IMS-Institute-Biosimilar-Report-March-2016-FINAL.pdf>
17. « Sécurité sociale 2017 », Cour des comptes [en ligne]. 20 septembre 2017. Disponibilité : <https://www.ccomptes.fr/fr/publications/securite-sociale-2017>
18. « Comité économique des produits de santé – Rapport d'activité 2017 », CEPS [en ligne]. Septembre 2018. Disponibilité : https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/ceps_rapport_d_activite_2017_20181029.pdf
19. « La Lettre du CVAO », Comité pour la Valorisation de l'Acte Officiel [en ligne]. Mai 2018. Disponibilité : <http://www.cvaio.org/wp-content/uploads/2018/05/Lettre-CVAO-nume%CC%81ro-10-2018.pdf>
20. Instruction du 3 août 2017 relative aux médicaments biologiques, à leurs similaires ou « biosimilaires », et à l'interchangeabilité en cours des traitements
21. « Évaluation médico-économique des traitements de fond biologiques dans la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde », HAS [en ligne]. 15 avril 2019. Disponibilité : https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2019-05/rapport_evaluation_medico-economique_polyarthrite_rhumatoide.pdf
22. « Pénuries de médicaments et de vaccins : renforcer l'éthique de santé publique dans la chaîne du médicament - Rapport d'information de M. Jean-Pierre DECOOL, fait au nom de la MI sur la pénurie de médicaments et de vaccins », Sénat [en ligne]. 27 septembre 2018. Disponibilité : <http://www.senat.fr/rap/r17-737/r17-737.html>
23. Beck Morgane et al., « Knowledge, Behaviors and Practices of Community and Hospital Pharmacists towards Biosimilar Medicines: Results of a French Web-Based Survey », MAbs 9, no 2 (17 février 2017): 384-91. Disponibilité : <https://doi.org/10.1080/19420862.2016.1267087>

24. On behalf of the CRI (Club "Rhumatismes et Inflammations") et al., « Rheumatologists' Perceptions of Biosimilar Medicines Prescription: Findings from a French Web-Based Survey », *BioDrugs* 30, no 6 (décembre 2016): 585-92. Disponibilité : <https://doi.org/10.1007/s40259-016-0202-5>
25. « La Lettre du CVAO », Comité pour la Valorisation de l'Acte Officiel [en ligne]. Novembre 2018. Disponibilité : <http://www.cvao.org/wp-content/uploads/2018/11/Lettre-CVAO-numero-11-2018-4-pages-PHSQ.pdf>
26. « INF'OMÉDIT - Focus sur les Biosimilaires », OMÉDIT Centre-Val de Loire [en ligne]. Disponibilité : http://www.omedit-centre.fr/portail/gallery_files/site/136/2953/3607/4888/9321.pdf
27. « Et si les biosimilaires étaient prescrits en DCI ? », *Le Quotidien du Pharmacien* [en ligne]. 10 avril 2019. Disponibilité : <https://www.lequotidiendupharmacien.fr/actualite-pharmaceutique/article/2019/04/10/et-si-les-biosimilaires-etaient-prescrits-en-dci-277715>
28. LOI du 23 décembre 2016 de financement de la sécurité sociale pour 2017, J.O. 24 décembre 2016 texte 1
29. « Quelle chance d'aboutir pour les recours judiciaires ? », *Le Quotidien du Pharmacien* [en ligne]. 27 juin 2019. Disponibilité : <https://www.lequotidiendupharmacien.fr/actualite-pharmaceutique/article/2019/06/27/quelle-chance-daboutir-pour-les-recours-judiciaires-279034>
30. « Biosimilaires : substituer ou pas, Biogaran s'explique », *Le Moniteur des pharmacies.fr* [en ligne]. 11 décembre 2018. Disponibilité : <https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/actu/actualites/actus-socio-professionnelles/biosimilaires-substituer-ou-pas-biogaran-s-explique.html>
31. « La DGS précise les conditions de substitution des biosimilaires », *Ordre National des Pharmaciens* [en ligne]. 15 mars 2019. Disponibilité : <http://www.ordre.pharmacien.fr/Communications/Les-actualites/La-DGS-precise-les-conditions-de-substitution-des-biosimilaires>
32. « The Impact of Biosimilar Competition in Europe », *IQVIA* [en ligne]. Septembre 2018. Disponibilité : <https://ec.europa.eu/docsroom/documents/31642/attachments/1/translations/en/renditions/native>
33. Open Data de l'Assurance Maladie [en ligne]. Disponibilité : <http://open-data-assurance-maladie.ameli.fr/index.php>
34. Agence technique de l'information sur l'hospitalisation [en ligne]. Disponibilité : <https://scansante.fr/applications/synthese-dmi-mo-sus>
35. Carbonnel Franck, « Apport des biosimilaires et des nouvelles biothérapies dans le traitement des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin », *POST'U* (2016). Disponibilité : https://www.fmcgastro.org/wp-content/uploads/file/pdf-2016/315_322_Carbonnel.pdf

36. Abitbol-Selinger Vered, « MICI : le biosimilaire aussi bien que l'infleximab ? », Société Nationale Française de Gastro-Entérologie [en ligne]. 27 juin 2018. Disponibilité : <https://www.snfge.org/gastroscoop/mici-le-biosimilaire-aussi-bien-que-linfleximab>
37. Kristin K. Jørgensen et al., « Switching from Originator Infliximab to Biosimilar CT-P13 Compared with Maintained Treatment with Originator Infliximab (NOR-SWITCH): A 52-Week, Randomised, Double-Blind, Non-Inferiority Trial », Lancet (London, England) 389, no 10086 (10 2017): 2304-16. Disponibilité : [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30068-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30068-5)
38. « Stratégie nationale de santé 2018-2022 », Ministère des solidarités et de la santé [en ligne]. 20 décembre 2017. Disponibilité : https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/dossier_sns_2017_vdefpost-consult.pdf
39. « PLFSS Les moyens de l'action 2018 », Ministère des solidarités et de la santé – Ministère de l'action et des comptes publics [en ligne]. 28 septembre 2017. Disponibilité : https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/dp_plfss_28-09-17vdef.pdf
40. « PLFSS 2017 – Annexe 7 – Ondam et dépenses de santé », Sécurité sociale [en ligne]. Disponibilité : http://www.securite-sociale.fr/IMG/pdf/annexe_7-2.pdf
41. « PLFSS 2019 – Annexe 7 – Ondam et dépenses de santé », Sécurité sociale [en ligne]. Disponibilité : <http://www.securite-sociale.fr/IMG/pdf/plfss2019-annexe7-20181012-153730-77-14.pdf>
42. LOI du 22 décembre 2018 de financement de la sécurité sociale pour 2019, J.O. 23 décembre 2018 texte 3
43. « Plan national de gestion du risque et d'efficience du système de soins 2018-2019 », Sécurité sociale [en ligne]. 6 juin 2018. Disponibilité : http://www.securite-sociale.fr/IMG/pdf/pngdress_2018_-_2019.pdf
44. « Le projet ARMEN », Ministère des Solidarités et de la Santé [en ligne]. 22 juillet 2014. Disponibilité : <https://solidarites-sante.gouv.fr/professionnels/gerer-un-etablissement-de-sante-medico-social/performance-des-etablissements-de-sante/achats-hospitaliers-10860/article/le-projet-armen>
45. « ARMEN vague 6 - Segment Actualisation BP Produits de Santé - Version longue », DGOS [en ligne]. 24 juin 2019. Disponibilité : armen_vague_6_-_actualisation_des_bonnes_pratiques_de_produits_de_sante_-_livrable_long.pdf
46. LOI du 21 décembre 2015 de financement de la sécurité sociale pour 2016, J.O. 22 décembre 2015 p.23635
47. Arrêté du 27 avril 2017 relatif au contrat type d'amélioration de la qualité et de l'efficience des soins mentionné à l'article L. 162-30-2 du code de la sécurité sociale, J.O. 30 avril 2017 texte 33
48. « Points de repère N° 49 - Les prescriptions hospitalières de médicaments délivrés en ville en 2016 », Ameli.fr [en ligne]. Février 2018. Disponibilité : <https://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/rapports-et-periodiques/points-de-repere/n-49-phmev-en-2016.php>

49. Instruction du 19 février 2018 relative à l'incitation à la prescription hospitalière de médicaments biologiques similaires lorsqu'ils sont délivrés en ville
50. Arrêté du 19 mars 2019 relatif à l'efficacité et la pertinence de la prescription hospitalière de médicaments biologiques similaires délivrés en ville, J.O. 26 mars 2019 texte 3
51. « Expérimenter et innover pour mieux soigner », Ministère des Solidarités et de la Santé [en ligne]. 21 mars 2019. Disponibilité : <https://solidarites-sante.gouv.fr/systeme-de-sante-et-medico-social/parcours-des-patients-et-des-usagers/article-51-10918/article-51>
52. LOI du 30 décembre 2017 de financement de la sécurité sociale pour 2018, J.O. 31 décembre 2017 texte 1
53. Arrêté du 2 octobre 2018 fixant la liste des établissements retenus dans le cadre de l'expérimentation pour l'incitation à la prescription hospitalière de médicaments biologiques similaires délivrés en ville, J.O. 9 octobre 2018 texte 49
54. « Avis du Comité technique de l'innovation en santé sur le projet d'expérimentation pour l'incitation à la prescription hospitalière de médicaments biologiques similaires lorsqu'ils sont délivrés en ville - Séance du 31 janvier 2019 », Ministère des Solidarités et de la Santé [en ligne]. Disponibilité : https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/20190211_avis_comite_technique_expe_biosimilaires.pdf
55. Arrêté du 12 février 2019 relatif à l'expérimentation pour l'incitation à la prescription hospitalière de médicaments biologiques similaires délivrés en ville, J.O. 15 février 2019 texte 12
56. « Modification des conditions de prescription et délivrance de certaines biothérapies utilisées dans le traitement de maladies inflammatoires chroniques en rhumatologie, gastroentérologie, dermatologie, ophtalmologie - Point d'information », ANSM [en ligne]. 24 juillet 2019. Disponibilité : <https://www.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>.
57. Décret du 1er août 2019 relatif à l'évaluation des médicaments et des dispositifs médicaux pris en charge au titre de l'article L. 162-17-2-1 du code de la sécurité sociale et des médicaments génériques et biologiques similaires, J.O. 3 août 2019 texte 25
58. « Advancing Biosimilar Sustainability in Europe », IQVIA [en ligne]. Septembre 2018. Disponibilité : <https://www.iqvia.com/institute/reports/advancing-biosimilar-sustainability-in-europe>
59. Emily Leonard et al., « Factors Affecting Health Care Provider Knowledge and Acceptance of Biosimilar Medicines: A Systematic Review », *Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy* 25, no 1 (27 décembre 2018): 102-12. Disponibilité : <https://doi.org/10.18553/jmcp.2019.25.1.102>

60. « Future is in doubt for cheaper versions of biologic drugs », witf [en ligne]. 30 juin 2019. Disponibilité : <https://www.witf.org/news/2019/06/future-is-in-doubt-for-cheaper-versions-of-biologic-drugs.php>
61. « In Long-Awaited Decision in Etanercept Litigation, Court Sides With Amgen Over Sandoz », The Center for Biosimilars [en ligne]. 12 août 2019. Disponibilité : <https://www.centerforbiosimilars.com/news/in-long-awaited-decision-in-etanercept-litigation-court-sides-with-amgen-over-sandoz>
62. « Failure to launch », Biosimilars Council [en ligne]. Juin 2019. Disponibilité : <https://www.biosimilarscouncil.org/wp-content/uploads/2019/06/Biosimilars-Council-White-Paper-Failure-to-Launch-June-2019.pdf>
63. « Biologics Are Natural Monopolies (Part 1): Why Biosimilars Do Not Create Effective Competition », Health Affairs [en ligne]. 15 avril 2019. Disponibilité : <https://www.healthaffairs.org/doi/10.1377/hblog20190405.396631/full/>
64. « Biologics Are Natural Monopolies (Part 2): A Proposal For Post- Exclusivity Price Regulation Of Biologics » Health Affairs [en ligne]. 15 avril 2019. Disponibilité : <https://www.healthaffairs.org/doi/10.1377/hblog20190405.839549/full/>
65. « Bach, Coauthors Call for Regulated Pricing for Biologics as an Alternative to Biosimilars », The Center for Biosimilars [en ligne]. 15 avril 2019. Disponibilité : <https://www.centerforbiosimilars.com/news/bach-coauthors-call-for-regulated-pricing-for-biologics-as-an-alternative-to-biosimilars>



DEMANDE D'AUTORISATION DE SOUTENANCE

Nom et Prénom de l'étudiant : DE GRAAF Valérie INE : 0904045576R

Date, heure et lieu de soutenance :

Le 13 09 2019 à 16 h. Amphithéâtre ou salle : Curie

Engagement de l'étudiant - Charte de non-plagiat

J'atteste sur l'honneur que tout contenu qui n'est pas explicitement présenté comme une citation est un contenu personnel et original.

Signature de l'étudiant :

DEG

Avis du directeur de thèse

Nom : CARPENTIER Prénom : Isabelle

Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 10/9/2019

Signature: *[Signature]*

Avis du président du jury

Nom : DINE Prénom : Thérèse

Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable :


Date : 09/08/19

Signature: *[Signature]*

Décision du Doyen

Favorable

Défavorable

 Le Doyen
[Signature]
B. DÉCAUDIN

NB : La faculté n'entend donner aucune approbation ou improbation aux opinions émises dans les thèses, qui doivent être regardées comme propres à leurs auteurs.

Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
MEMOIRE de DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES de PHARMACIE
(tenant lieu de Thèse en vue du Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie)
Année Universitaire 2018/2019

Nom : DE GRAAF
Prénom : Mathieu

Titre du mémoire / thèse :

Les médicaments biosimilaires : intérêts et promotion de leur utilisation

Mots-clés : biosimilaires ; médicaments biologiques ; biomédicaments ; économie de la santé ; médico-économie ; santé publique ; formation ; e-learning

Résumé :

L'augmentation des dépenses de santé et la place des médicaments biologiques rendent primordial le recours aux biosimilaires dans l'intérêt de nos systèmes de santé.

L'actuelle sous-utilisation de ces biosimilaires en France justifie les actions de promotion et d'incitation par les autorités sanitaires.

Le défaut de connaissance par les professionnels de santé est confirmé en région Hauts-de-France par une enquête que nous avons nous-même menée auprès des internes en médecine et en pharmacie.

Dans un objectif de transmission des connaissances, nous avons réalisé un module de e-learning à visée pluri professionnelle, tant pour la formation initiale que continue.

Membres du jury :

Président : **Monsieur le Professeur Thierry DINE**
Pharmacien, Professeur des Universités – Praticien Hospitalier
Faculté de Pharmacie, Université de Lille
Groupe Hospitalier Loos Haubourdin

Directeur de thèse : **Madame le Docteur Isabelle CARPENTIER**
Pharmacien – Praticien Hospitalier
Observatoire des Médicaments, des Dispositifs Médicaux et de
l'Innovation Thérapeutique des Hauts-de-France

Assesseurs : **Monsieur le Docteur Aurélien MARY**
Pharmacien, Maître de Conférences des Universités –
Praticien Hospitalier
UFR de Pharmacie, Université de Picardie Jules Verne
Centre Hospitalier Universitaire Amiens Picardie

Monsieur le Docteur Dominique DUCROCQ
Pharmacien conseil
Direction régionale du Service médical Hauts-de-France
Echelon local du service médical de Roubaix-Tourcoing