



HAL
open science

Impacts médico-économiques et sanitaires de la biosimilarisation d'Humira® (Adalimumab) : le médicament le plus vendu au monde

Justine Gaestel

► To cite this version:

Justine Gaestel. Impacts médico-économiques et sanitaires de la biosimilarisation d'Humira® (Adalimumab) : le médicament le plus vendu au monde. Sciences pharmaceutiques. 2020. hal-03298117

HAL Id: hal-03298117

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-03298117>

Submitted on 10 Mar 2023

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

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

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

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

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

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

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

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



UNIVERSITÉ
DE LORRAINE



FACULTÉ
DE PHARMACIE

UNIVERSITE DE LORRAINE
2020

FACULTE DE PHARMACIE

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement

le 09 mars 2020, sur un sujet dédié à :

Impacts médico-économiques et sanitaires de la
biosimilarisation d'Humira[®] (adalimumab) - le médicament le
plus vendu au monde

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par Justine GAESTEL

né(e) le 23 septembre 1989

Membres du Jury

Président : M. Stéphane GIBAUD, Maître de Conférences et Professeur des Universités

Juges : M. Mihayl VARBANOV, Docteur en Pharmacie (Directeur de thèse)

Mme Amira BRIGUI, Docteur en Sciences

Mme Lilas TARNUS, Docteur en Pharmacie

SERMENT DE GALIEN

En présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances

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

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens

De coopérer avec les autres professionnels de santé

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

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

Version validée par la conférence des Doyens de facultés de Pharmacie le 7 février 2018

« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE
APPROBATION, NI IMPROBATION AUX
OPINIONS EMISES DANS LES THESES, CES
OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES
COMME PROPRES A LEUR AUTEUR »

Liste des enseignants et enseignants/chercheurs

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2019-2020

DOYEN

Raphaël DUVAL

Vice-Doyen

Julien PERRIN

Directrice des études

Marie SOCHA

Conseil de la Pédagogie

Présidente, Brigitte LEININGER-MULLER

Vice-Présidente, Alexandrine LAMBERT

Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier

Présidente, Béatrice DEMORE

Commission Prospective Facultaire

Président, Christophe GANTZER

Vice-Président, Jean-Louis MERLIN

Commission de la Recherche

Présidente, Caroline GAUCHER

Chargés de Mission

Communication

Innovation pédagogique

Référente ADE

Référente dotation sur projet (DSP)

Référent vie associative

Aline BONTEMPS

Alexandrine LAMBERT

Virginie PICHON

Marie-Paule SAUDER

Arnaud PALLOTTA

Responsabilités

Filière Officine

Filière Industrie

Filière Hôpital

Pharma Plus ENSIC

Pharma Plus ENSAIA

Pharma Plus ENSGSI

Cellule de Formation Continue et Individuelle

Commission d'agrément des maîtres de stage

ERASMUS

Caroline PERRIN-SARRADO

Julien GRAVOULET

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Béatrice DEMORE

Marie SOCHA

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Xavier BELLANGER

Igor CLAROT

Luc FERRARI

François DUPUIS

Mihayl VARBANOV

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE

Francine PAULUS

Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Jeffrey ATKINSON

Max HENRY

Pierre LEROY

Philippe MAINCENT

Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Jean-Claude BLOCK
 Pierre DIXNEUF
 Chantal FINANCE
 Marie-Madeleine GALTEAU
 Thérèse GIRARD
 Pierre LABRUDE
 Vincent LOPPINET
 Alain NICOLAS
 Janine SCHWARTZBROD
 Louis SCHWARTZBROD

ASSISTANTS HONORAIRES

Marie-Catherine BERTHE
 Annie PAVIS

Monique ALBERT
 Mariette BEAUD
 François BONNEAUX
 Gérald CATAU
 Jean-Claude CHEVIN
 Jocelyne COLLOMB
 Bernard DANGIEN
 Marie-Claude FUZELLIER
 Françoise HINZELIN
 Marie-Hélène LIVERTOUX
 Bernard MIGNOT
 Blandine MOREAU
 Dominique NOTTER
 Francine PAULUS
 Christine PERDIAKIS
 Marie-France POCHON
 Anne ROVEL
 Gabriel TROCKLE
 Maria WELLMAN-ROUSSEAU
 Colette ZINUTTI

ENSEIGNANTS

Section CNU*

Discipline d'enseignement

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	Thérapie cellulaire
Béatrice DEMORE	81	Pharmacie clinique
Jean-Louis MERLIN	82	Biologie cellulaire
Jean-Michel SIMON	81	Economie de la santé, Législation pharmaceutique
Nathalie THILLY	81	Santé publique et Epidémiologie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Ariane BOUDIER	85	Chimie Physique
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	Pharmacologie
Igor CLAROT	85	Chimie analytique
Joël DUCOURNEAU	85	Biophysique, Acoustique, Audioprothèse
Raphaël DUVAL	87	Microbiologie clinique
Béatrice FAIVRE	87	Hématologie, Biologie cellulaire
Luc FERRARI	86	Toxicologie
Pascale FRIANT-MICHEL	85	Mathématiques, Physique
Christophe GANTZER	87	Microbiologie
Frédéric JORAND	87	Eau, Santé, Environnement
Isabelle LARTAUD	86	Pharmacologie
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	Pharmacognosie
Brigitte LEININGER-MULLER	87	Biochimie
Patrick MENU	86	Physiologie
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	Chimie thérapeutique
Bertrand RIHN	87	Biochimie, Biologie moléculaire

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

Alexandre HARLE	82	<i>Biologie cellulaire oncologique</i>
Julien PERRIN	82	<i>Hématologie biologique</i>
Loïc REPEL	82	<i>Biothérapie</i>
Marie SOCHA	81	<i>Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique</i>

MAITRES DE CONFÉRENCES

Xavier BELLANGER ^H	87	<i>Parasitologie, Mycologie médicale</i>
Emmanuelle BENOIT ^H	86	<i>Communication et Santé</i>
Isabelle BERTRAND ^H	87	<i>Microbiologie</i>
Michel BOISBRUN ^H	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
Cédric BOURA ^H	86	<i>Physiologie</i>
Sandrine CAPIZZI	87	<i>Parasitologie</i>
Antoine CAROF	85	<i>Informatique</i>
Sébastien DADE	85	<i>Bio-informatique</i>
Dominique DECOLIN	85	<i>Chimie analytique</i>
Natacha DREUMONT ^H	87	<i>Biochimie générale, Biochimie clinique</i>
Florence DUMARCAY ^H	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
François DUPUIS ^H	86	<i>Pharmacologie</i>
Reine EL OMAR	86	<i>Physiologie</i>
Adil FAIZ	85	<i>Biophysique, Acoustique</i>
Anthony GANDIN	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Caroline GAUCHER ^H	86	<i>Chimie physique, Pharmacologie</i>
Stéphane GIBAUD ^H	86	<i>Pharmacie clinique</i>
Thierry HUMBERT	86	<i>Chimie organique</i>
Olivier JOUBERT ^H	86	<i>Toxicologie, Sécurité sanitaire</i>

ENSEIGNANTS (suite)

Section CNU *

Discipline d'enseignement

Alexandrine LAMBERT	85	<i>Informatique, Biostatistiques</i>
Julie LEONHARD	86/01	<i>Droit en Santé</i>
Christophe MERLIN ^H	87	<i>Microbiologie environnementale</i>
Maxime MOURER	86	<i>Chimie organique</i>
Coumba NDIAYE	86	<i>Epidémiologie et Santé publique</i>
Arnaud PALLOTTA	85	<i>Bioanalyse du médicament</i>
Marianne PARENT	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Caroline PERRIN-SARRADO	86	<i>Pharmacologie</i>
Virginie PICHON	85	<i>Biophysique</i>
Sophie PINEL ^H	85	<i>Informatique en Santé (e-santé)</i>
Anne SAPIN-MINET ^H	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Marie-Paule SAUDER	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Guillaume SAUTREY	85	<i>Chimie analytique</i>
Rosella SPINA	86	<i>Pharmacognosie</i>
Sabrina TOUCHET	86	<i>Pharmacochimie</i>
Mihayl VARBANOV	87	<i>Immuno-Virologie</i>
Marie-Noëlle VAULTIER	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Emilie VELOT ^H	86	<i>Physiologie-Physiopathologie humaines</i>
Mohamed ZAIYOU ^H	87	<i>Biochimie et Biologie moléculaire</i>

PROFESSEUR ASSOCIE

Julien GRAVOULET 86 *Pharmacie clinique*

PROFESSEUR AGREGÉ

Christophe COCHAUD 11 *Anglais*

^H *Maître de conférences titulaire HDR*

*** Disciplines du Conseil National des Universités :**

80 : *Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé*

81 : *Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé*

82 : *Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques*

85 ; *Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé*

86 : *Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé*

87 : *Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques*

11 : *Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes*

Remerciements

A mon Président de thèse,
Monsieur le Docteur GIBAUD Stéphane, pour avoir accepté de travailler avec moi sur ce sujet et de me faire l'honneur de présider cette thèse.

A mon Directeur de thèse,
Monsieur le Docteur VARBANOV Mihayl, pour m'avoir accompagnée tout au long de ce projet, pour votre sympathie et votre disponibilité.

A mon Jury de thèse,
Madame le Docteur BRIGUI Amira, pour m'avoir guidé et donné envie en premier lieu d'écrire cette thèse sur les biosimilaires, pour ta bienveillance, tes conseils et ta folle énergie.

Madame le Docteur TARNUS Lilas, pour ton amitié et ton soutien, et pour avoir accepté avec enthousiasme de participer à mon jury.

A ma Famille,
Pour m'avoir toujours soutenue. Pour avoir respecté et encouragé mes choix. Pour avoir rendu ma vie étudiante si géniale, et pour être toujours présents. Ma petite mamie, je passe enfin ma thèse!

A mes Amis,
Dont beaucoup ont été rencontrés grâce à mes études en pharmacie et à l'univers associatif: Marion, Sarah, Anne-Sophie, Lucie, Lilas, Carole, Julie, Marie-Astrid, Nejmeddine, Tilia, Christophe, Jérémie ... merci pour tous ces souvenirs. Plus de dix années d'amitié, tant de moments partagés, et je sais que cela durera toute la vie!

A mon Chéri, Edouard,
Pour me soutenir au quotidien, m'encourager et me supporter. De beaux projets vont pouvoir commencer maintenant que je suis Docteur!

Table des matières

Index des tableaux	3
Index des figures	4
Liste des abréviations	5
Introduction	7
Partie I: Médicaments biologiques et biosimilaires: Généralités	9
I.I. Médicament biologique.....	9
I.II. Médicament biosimilaire.....	9
I.III. Processus de développement des médicaments biosimilaires	11
<i>Biomédicaments : une fabrication complexe</i>	12
<i>Etape 1: La caractérisation analytique</i>	16
<i>Etape 2: Les études non cliniques</i>	17
<i>Etape 3: Les études cliniques (Phase I et III)</i>	18
I.IV. Immunogénicité.....	21
I.V. Règles de prescription des médicaments biosimilaires.....	22
I.VI. Spécificités des médicaments biologiques	25
<i>Le Plan de Gestion des Risques (PGR)</i>	25
<i>Le triangle noir: une surveillance supplémentaire</i>	26
Partie II: L’anti-TNFα Humira[®] (adalimumab) et ses biosimilaires	26
II.I. Présentation d’Humira [®] - un <i>blockbuster</i> pharmaceutique	26
II.II. Analyse économique de la situation d’Humira [®]	29
II.III. Présentation des adalimumab biosimilaires.....	31
<i>Le prix</i>	32
<i>La formulation</i>	32
<i>Les dispositifs d’injection</i>	34
<i>Comparaison des différents adalimumab</i>	35
II.IV. Analyse du marché des biosimilaires de l’adalimumab en Europe.....	36
Partie III: Enjeux économiques relatifs aux biosimilaires	38
III.I. Accès au marché des biosimilaires	38
<i>La procédure centralisée</i>	38
<i>Extrapolation des indications</i>	40
<i>Fixation du prix des biosimilaires</i>	42
III. II. Evolution de la réglementation liées aux biosimilaires en France en 2019.....	43
<i>Loi de Financement de la Sécurité Sociale 2014</i>	43
<i>Code de la Santé Publique Janvier 2016</i>	44
<i>Nouvelle position de l’ANSM - Mai 2016</i>	44
<i>Loi de Financement de la Sécurité Sociale 2017</i>	44
<i>Instruction du 3 août 2017</i>	45
<i>Stratégie Nationale de Santé 2018-2022</i>	45
<i>Loi de Financement de la Sécurité Sociale 2020</i>	46
III.III. Mesures incitatives à la prescription des biosimilaires	46
<i>Article 51 de la LFSS 2018 – Expérimentation nationale groupe etanercept et insuline glargine</i>	46
<i>Retours sur l’enquête liée à l’expérimentation Article 51 biosimilaires</i>	50
<i>Article 51 – Expérimentation nationale groupe adalimumab</i>	51
Partie IV: Enjeux sanitaires relatifs aux biosimilaires	52
IV.I. NOR-SWITCH: une étude pionnière dans l’interchangeabilité	52
IV.II. Nécessité d’études cliniques et données supplémentaires.....	55

<i>Données en vie réelle</i>	55
<i>Etudes sur le switch multiple</i>	56
IV.III. Effet nocebo: mythe ou réalité?.....	56
Partie V: Axes de discussion	59
V.I. Perceptions des biosimilaires.....	59
<i>Du point de vue du médecin spécialiste</i>	59
<i>Du point de vue du patient</i>	60
<i>Du point de vue du pharmacien d'officine</i>	62
V.II. Discussion: Freins & leviers pour la prescription des biosimilaires	64
Conclusion	67
Bibliographie	69
Annexes	78

Index des tableaux

Tableau I. Comparaison du développement et des caractéristiques des médicaments génériques et des médicaments biosimilaires

Tableau II. Analyses nécessaires pour démontrer la comparabilité pré-clinique d'un biomédicament

Tableau III. Analyses nécessaires pour démontrer la similarité clinique d'un biomédicament

Tableau IV. Coût de traitement d'Humira® selon le JO du 8 février 2019

Tableau V. Les 10 premières classes thérapeutiques en 2018

Tableau VI. Les 10 médicaments les plus vendus au monde en 2018

Tableau VII. Liste des médicaments biosimilaires d'Humira®

Tableau VIII. Comparaison des prix entre Humira® et ses biosimilaires et économies engendrées

Tableau IX. Comparaison des différents adalimumab biosimilaires

Tableau X. Ventes des médicaments biologiques et des biosimilaires en ville en janvier 2019

Tableau XI. Etude NOR-SWITCH: les évènements indésirables

Index des figures

- Figure 1. Comparaison entre molécule chimique et molécule biologique
- Figure 2. Structure d'un anticorps monoclonal
- Figure 3. Processus de fabrication d'un médicament biologique
- Figure 4. Nombre de modifications de fabrication des anticorps monoclonaux, classées selon leurs risques
- Figure 5. L'approche graduelle dans la démonstration de biosimilarité
- Figure 6. Imraldi® - Design de l'étude de Phase I
- Figures 7. Imraldi® - Design et Résultats de l'étude de Phase III
- Figure 8. Evolution structurale des anticorps monoclonaux
- Figure 9. Design de l'étude Nash 2016
- Figure 10. Vue d'ensemble de la procédure centralisée
- Figure 11. Le processus d'extrapolation des indications
- Figure 12. Retours sur l'enquête liée à l'expérimentation article 51 biosimilaires - Avril 2019
- Figure 13. Etude NOR-SWITCH: Aggravation de la maladie à la semaine 52
- Figure 14. Résultats de l'étude du Pr Schaeverbeke sur l'effet nocebo
- Figure 15. Perceptions et attitudes des professionnels de santé vis à vis des biosimilaires
- Figure 16. Inquiétudes des patients concernant les biosimilaires et conseils aux professionnels de santé
- Figure 17. Facteurs clés de succès des biosimilaires

Liste des abréviations

ACR 20: Critère d'amélioration clinique de la polyarthrite rhumatoïde
ADA: Anti-Drug Antibodies ou Anticorps anti-médicament
AFA : Association François-Aupetit
AMM: Autorisation de Mise sur le Marché
ANDAR: Association Nationale de Défense contre l'Arthrite Rhumatoïde
ANSM: Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
APHP : Assistance Publique - Hôpitaux de Paris
ARS: Agence Régionale de Santé
ASMR: Amélioration de Service Médical Rendu
CA: Chiffre d'Affaires
CAQES: Contrat d'Amélioration de la Qualité et de l'Efficienc e des Soins
CE: Commission Européenne
CEPS: Comité Economique des Produits de Santé
CHMP: Comité des médicaments à usage humain
CHO: Cellules ovariennes de hamster
CMA: Cumul Mobile Annuel
COMEDIMS: Commission du Médicament et des Dispositifs Médicaux Stériles
CRPV: Centre Régional de Pharmacovigilance
CSP: Code de Santé Publique
CT: Commission de la Transparence
CVAO: Comité de Valorisation de l'Acte Officinal
DCI: Dénomination Commune Internationale
DPC: Développement Professionnel Continu
ELISA: Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay
EMA: European Medicines Agency
FINESS : Fichier National des Etablissements Sanitaires et Sociaux
GEMME : Association GENérique MÊme MEDicament
HAS : Haute Autorité de Santé
ITT : Intention de Traiter
JO : Journal Officiel
LEEM: Les Entreprises du Médicaments
MICI: Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin
OMEDIT: Observatoire des Médicaments, des Dispositifs médicaux et des Innovations Thérapeutiques
OMS: Organisation Mondiale de la Santé
ONDAM : Objectif National des Dépenses d'Assurance Maladie
PC: Procédure Centralisée
PD: Pharmacodynamie
PDM: Part de Marché
PFHT: Prix Fabricants Hors Taxes
PGR: Plan de Gestion des Risques
PHEV: Prescription Hospitalière Exécutée en Ville
PIH: Prescription Initiale Hospitalière
PK: Pharmacocinétique

PLFSS: Plan de Loi de Financement de la Sécurité Sociale
PP: Per Protocole
PR: Polyarthrite Rhumatoïde
PRAC: Comité pour l'Évaluation des Risques en matière de Pharmacovigilance
PUI: Pharmacie à Usage Intérieur
PV: Pharmacovigilance
R&D: Recherche & Développement
RCP: Résumé des Caractéristiques du Produit
ROSP: Rémunération sur Objectif de Santé Publique
SFR: Société Française de Rhumatologie
SMR: Service Médical Rendu
T2A: Tarification à l'Activité
TNF: Tumor Necrosis Factor
TR: Tarif de Responsabilité
UCD: Unité Commune de Dispensation
UE: Union Européenne
USPO: Union des Syndicats de Pharmaciens d'Officine

Introduction

La levure, la bière, les yaourts ... les biotechnologies se trouvent partout dans notre quotidien, sans que nous en ayons réellement conscience. Ces « technologies du vivant », au sens étymologique, regroupent des techniques faisant appel à une source biologique en tant que matière première. Cela s'applique à différents domaines, dont la santé : les médicaments biologiques existent depuis plusieurs années, citons par exemple l'insuline qui traite le diabète commercialisée depuis 70 ans, ou les vaccins. Cela étant, des biomédicaments plus récents et plus innovants sont aujourd'hui utilisés pour traiter de multiples pathologies, dont les maladies inflammatoires et auto-immunes. Ces biotechnologies ont constitué une révolution et ont radicalement transformé la prise en charge de ces maladies chroniques en offrant de nouvelles options de traitement efficaces améliorant le pronostic, et pour lesquelles il existait peu ou pas d'option thérapeutique. Mais si ces biothérapies innovantes représentent déjà une part importante et à forte croissance du marché pharmaceutique, elles sont également très onéreuses car leur coût de fabrication est bien supérieur à celui des médicaments chimiques. Selon le GEMME (L'association GENérique MÊme MEDicament), le chiffre d'affaires 2018 en France des biomédicaments atteint près de 8 milliards d'euros (PFHT) (1). De plus, ces médicaments issus de biotechnologies représentent actuellement plus de 20% des dépenses de santé en médicaments (2). Le remboursement des biomédicaments constitue de grands défis pour les payeurs, alors qu'ils cherchent à préserver l'accès aux thérapeutiques innovantes face à toutes les contraintes budgétaires. Au sein d'un système de santé où l'efficacité est un enjeu prioritaire, il ne fait aucun doute que les biosimilaires, qui sont des copies de médicaments biologiques à prix réduits, constituent un outil efficace de maîtrise des dépenses de santé tout en garantissant une qualité thérapeutique équivalente pour les patients. Lorsque le brevet du biomédicament tombe dans le domaine public, la fabrication de biosimilaire(s) est autorisée: cette ouverture à la concurrence tend à faire baisser les prix et à garantir un large accès à l'innovation pour tous les patients. Actuellement, 31 biosimilaires sont commercialisés à l'hôpital (1).

Mais pourquoi le sujet des biosimilaires est-il toujours d'actualité ?

La question mérite d'être posée alors qu'ils sont prescrits depuis dix années déjà en France. L'arrivée en 2015 du premier biosimilaire d'un anti-TNF α , celui du Remicade® (infiximab) a soulevé de nouvelles questions sur la maîtrise de la sécurité des patients au vu de la complexité de la molécule en comparaison aux biosimilaires jusqu'alors commercialisés (erythropoïétines, facteurs de croissance hématopoïétiques ou insuline). Les enjeux économiques et sanitaires de cette classe thérapeutique - les anticorps monoclonaux - sont très importants et ont contribué à amplifier ce phénomène. L'adalimumab (Humira®) est l'anti-TNF α le plus vendu au monde. Il représente le plus gros succès commercial de toute l'histoire de la pharmacie. Sa perte de brevet, le 17 octobre 2018, a signé l'arrivée de plusieurs de ses biosimilaires sur le

marché, déclenchant une guerre commerciale entre laboratoires pharmaceutiques, ainsi qu'une évolution de la législation toujours plus en faveur de leur prescription, et une douce évolution des mentalités côté prescripteurs et patients.

Nous allons tenter à travers cet exposé de comprendre quels sont les impacts médico-économiques en jeu, quelles sont les conséquences sanitaires pour les patients et pour les soignants, quelles sont les problématiques auxquelles sont confrontés les biosimilaires et par quels moyens y répondre. En sachant que dans les années à venir, beaucoup de biothérapies aujourd'hui *blockbusters* vont perdre leurs brevets, ce qui est déjà le cas en oncologie des piliers Avastin® et Herceptin®, et prochainement Lucentis® en ophtalmologie.

Plongée au coeur d'une des problématiques de la Stratégie Nationale de Santé 2018-2022 et de l'ONDAM (Objectif National des Dépenses d'Assurance Maladie), puisqu'un objectif de 80% de pénétration des médicaments biosimilaires sur leur marché de référence a été défini pour l'horizon 2022.

Partie I: Médicaments biologiques et biosimilaires: Généralités

I.I. Médicament biologique

Les médicaments biologiques ou biomédicaments sont produits à partir de cellules vivantes, qui peuvent être des cellules végétales ou animales, des levures, virus, ou bactéries. Contrairement aux médicaments chimiques de petites tailles obtenus par synthèse chimique, les biomédicaments résultent d'un procédé biotechnologique. Les médicaments biologiques sont soit des protéines, telles que les hormones, des enzymes, ou des anticorps (3) et ont un poids moléculaire 1000 fois plus élevé que des médicaments classiques. A titre d'exemple nous pouvons citer l'insuline, l'hormone de croissance ou les immunothérapies. Pour imager ces propos, une molécule chimique telle que l'aspirine a un poids moléculaire de 180 Daltons tandis qu'un anticorps monoclonal peut peser jusqu'à 150 000 Daltons (4).

Les biomédicaments sont beaucoup plus complexes et hétérogènes que les médicaments classiques, et leur fabrication est de ce fait bien plus compliquée. Ces molécules ont un mode d'action ciblé et une action spécifique chez le patient. La définition de l'ANSM ajoute des compléments d'informations et met en lumière la complexité de fabrication des biologiques qui sera étudiée dans le chapitre I.III. Processus de développement des médicaments biosimilaires: « tout médicament dont la substance active est produite à partir d'une cellule ou d'un organisme vivant ou dérivée de ceux-ci. Ces molécules complexes tant par leur taille que par leur structure primaire, secondaire et tertiaire, nécessitent un mode de production dans des systèmes cellulaires. Ce système de production biologique conduit à une population mixte de la molécule active sous forme de différents variants moléculaires » (5).

I.II. Médicament biosimilaire

« Les médicaments biosimilaires sont des versions similaires du médicament biologique de référence et sont destinés à être utilisés pour les mêmes indications que le produit de référence » selon la définition de l'EMA. Ils ne remplissent pas toutes les conditions pour être considérés comme des médicaments génériques, notamment du point de vue de leur procédé de fabrication, des matières premières utilisées ou du mode d'action thérapeutique. Le concept de biosimilarité repose sur le principe de comparaison entre deux médicaments issus de la biotechnologie, l'un étant le médicament de référence – dont la commercialisation est autorisée dans l'Union Européenne – et l'autre étant le médicament candidat biosimilaire. Un biosimilaire ne peut recevoir son autorisation de mise sur le marché (AMM) qu'après avoir été soumis à ce processus d'approbation spécifique de l'EMA qui garantit la comparabilité et l'équivalence du biosimilaire avec le médicament de référence au niveau de la qualité, de la sécurité et de l'immunogénicité via des essais cliniques (6). La définition de

l'ANSM : « Un médicament biosimilaire est un médicament biologique de même composition qualitative et quantitative en substance active et de même forme pharmaceutique qu'un médicament biologique 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 » (5) complète la précédente et nous amène à nous questionner sur les différences entre un biosimilaire et un générique, qui sont tous deux des copies de médicaments.

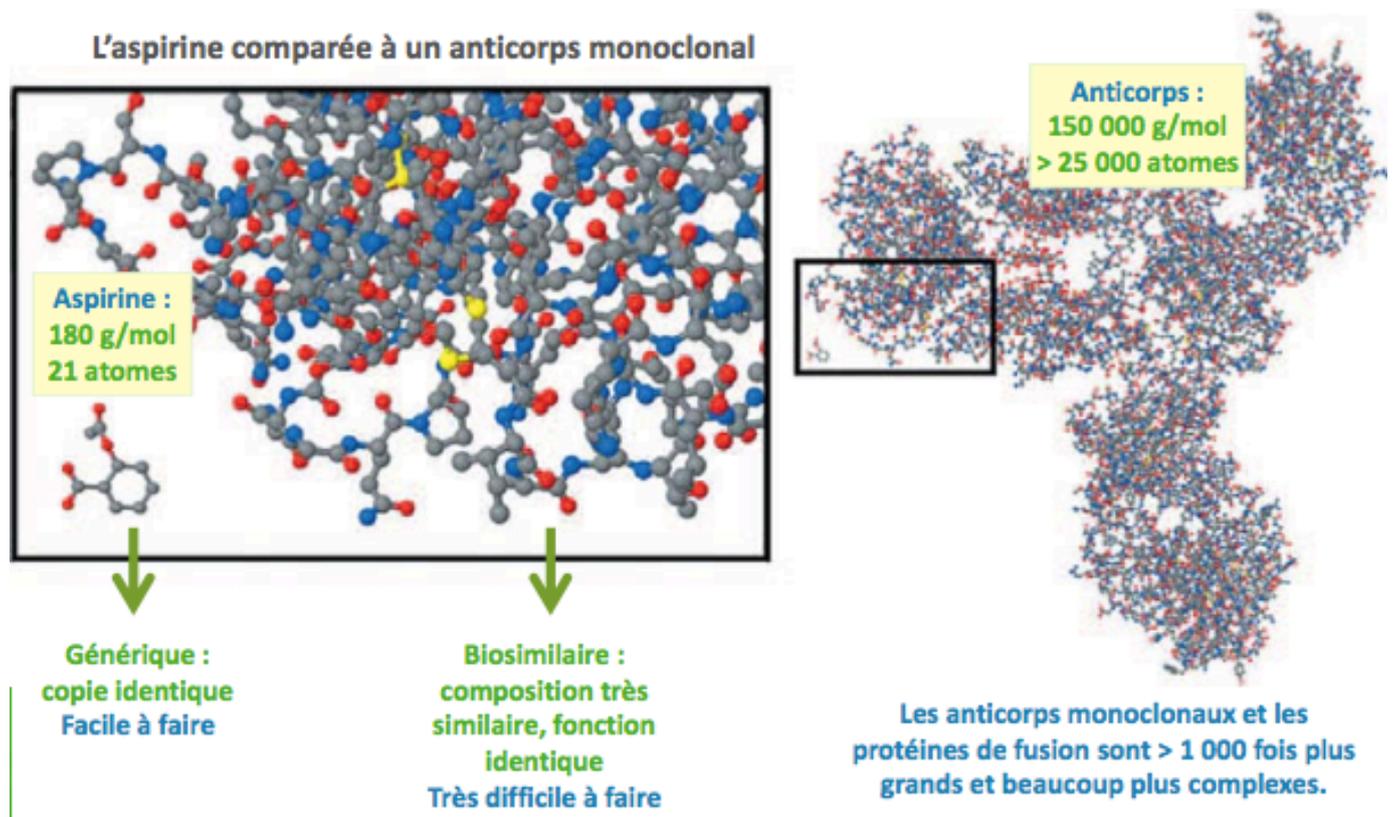


Figure 1. Comparaison entre molécule chimique et molécule biologique (7)

Les médicaments biosimilaires sont différents des médicaments génériques et ne doivent pas être considérés comme des versions génériques de médicaments biologiques. Les médicaments génériques sont des copies exactes de médicaments chimiques de référence (appelés princeps) et qui peuvent être commercialisées après un processus de mise sur le marché simplifié (8). Le dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché pour un générique est succinct car les données pré-cliniques et cliniques complètes ne sont pas exigées.

Par contre, les biosimilaires ne peuvent être considérés que comme des versions « similaires » du médicament biologique de référence et ne peuvent jamais être répliqués de manière exacte en raison de leur hétérogénéité et de leur complexité intrinsèque (9). Ainsi, "le dossier de demande d'AMM d'un biosimilaire repose tout d'abord sur une notion de comparaison avec un médicament choisi comme référence et surtout

nécessite de soumettre des données dans les trois domaines que sont la qualité, la sécurité et l'efficacité clinique" (5). Les données requises pour le développement et l'autorisation des médicaments biosimilaires sont donc plus importantes que celles demandées pour un médicament générique, et incluent des études cliniques (5). C'est pourquoi l'approche générique n'est pas suffisante pour les biosimilaires : une approche spécifique est nécessaire afin de les évaluer. Prenons le temps de comparer et bien comprendre les différences entre ces entités via le tableau ci-dessous :

Tableau I. Comparaison du développement et des caractéristiques des médicaments génériques et des médicaments biosimilaires (3)

	Médicament générique	Médicament biosimilaire
Production	Synthèse chimique	A partir d'une source biologique
Molécule	Principe actif strictement identique au médicament de référence	Haut degré de similarité mais variabilité possible avec le médicament de référence
Taille	Petites molécules	Grandes molécules (hauts poids moléculaires) avec des structures complexes
AMM	Données complètes sur la qualité pharmaceutique pour obtenir l'AMM	Données complètes sur la qualité et études cliniques pour comparer la structure et l'efficacité/ la sécurité/ l'immunogénicité du biosimilaire avec le médicament de référence
Etude de Phase I	Preuve de la bioéquivalence pharmacocinétique demandée	Preuve de la bioéquivalence pharmacocinétique demandée
Etude de Phase III	Non nécessaire	Outre les études pharmacocinétiques, des données de sécurité et d'efficacité sont requises dans une véritable étude de phase III (étude d'équivalence)

I.III. Processus de développement des médicaments biosimilaires

Nous allons exposer dans cette partie la complexité de la fabrication des médicaments biologiques et des biosimilaires, ainsi que les problématiques qui y sont liées: la caractérisation complète de la molécule, la maîtrise du procédé industriel et sa reproductibilité à grande échelle.

Biomédicaments : une fabrication complexe

Le développement et la production d'un nouveau biomédicament sont des processus longs et complexes qui nécessitent, en moyenne, 13,5 années de recherche et développement et un investissement de plus d'1,6 milliard d'euros (10). Le temps de développement nécessaire pour fabriquer un générique est évalué à 3-5 ans pour un coût de 2 à 4 millions d'euros (11), tandis qu'un biosimilaire nécessite 7 à 8 années de R&D et un investissement de 210 millions d'euros en moyenne. La fabrication d'un biosimilaire n'est en effet pas comparable à celle d'un générique utilisant un procédé chimique. Même si l'investissement demeure important, leur moindre coût fait que les biosimilaires peuvent être commercialisés à un prix inférieur à celui du biomédicament de référence. Les médicaments biosimilaires sont produits en respectant les mêmes normes que celles des autres biomédicaments, et les autorités compétentes procèdent à des inspections périodiques de leurs sites de production (12). En pratique, les biosimilaires sont fabriqués par des laboratoires pharmaceutiques renommés qui utilisent leurs installations de production existantes pour tous leurs produits, que ce soit un biomédicament de référence ou un biosimilaire.

Les médicaments biologiques sont fabriqués à partir d'organismes vivants, qui présentent naturellement des variations. Ces variations sont normales et bien contrôlées. En conséquence, un biomédicament est un mélange d'isoformes et possède une variabilité inhérente (13). Le paradigme « similaire mais non identique » fréquemment utilisé prend ici tous son sens. Si nous prenons l'exemple d'un anticorps monoclonal (Figure 2), celui-ci possède en réalité 10^8 isoformes soit 10^8 variations potentielles. De ce fait, la variabilité dans la production de biomédicaments est inévitable : deux lots ne sont pas identiques même lorsque le procédé industriel est identique. Dès lors, la création d'une copie exacte est impossible (9).

La première étape du développement d'un biosimilaire consiste à effectuer une analyse complète du biomédicament de référence à l'aide d'une technologie d'analyse de pointe. Plusieurs lots sont ainsi analysés afin de définir des plages pour chaque attribut de qualité auquel devra correspondre le candidat biosimilaire (14). Les différentes caractéristiques de qualité sont réparties en deux catégories : les attributs de qualité critiques (exemple les propriétés physico-chimiques ou biologiques) qui doivent être répliqués à l'identique pour assurer la qualité du biosimilaire; et les attributs de qualité non critiques répliqués autant que possible, mais où une légère différence est acceptable. Les méthodes

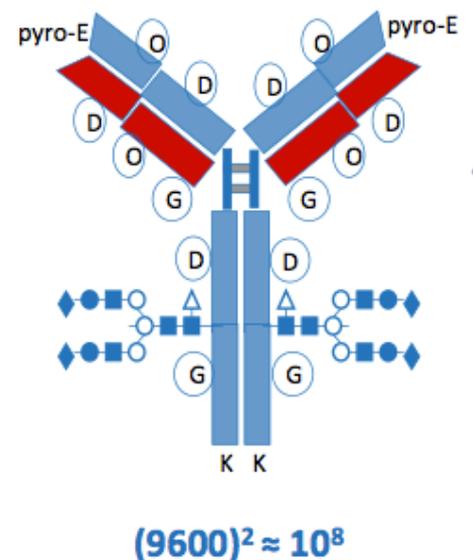


Figure 2. Structure d'un anticorps monoclonal (13)

d'analyse utilisées pour mesurer ces attributs doivent être extrêmement sensibles pour pouvoir détecter d'infimes différences entre les deux molécules. Ensuite, le fabricant doit développer un processus de validation et de confirmation pour s'assurer que les deux molécules sont très similaires. De plus, des contrôles étroits et une surveillance active sont nécessaires pour identifier la variabilité inter-lots inhérente des médicaments biologiques et pour reconnaître les écarts dus aux changements de procédés. Ces contrôles sont toujours appliqués pour veiller à l'homogénéité entre les lots en dépit de cette variabilité, et à ce que les différences n'aient pas d'incidence sur la sécurité et l'efficacité du médicament (3). Concrètement, les lots industriels consécutifs d'un même médicament biologique peuvent afficher un faible degré de variabilité dans les limites acceptables (par exemple dans la glycosylation). Mais la séquence d'acides aminés et l'activité biologique de la protéine restent identiques dans tous les lots, même lorsque ces petites différences sont présentes dans la chaîne glucidique (3). Plus simplement, nous pouvons dire que seules de légères différences dans les composants cliniquement inactifs sont tolérées. Que ce soit pour un biomédicament de référence ou un biosimilaire.

Qui plus est, la production d'un médicament biosimilaire suppose *de facto* la mise en place d'un nouveau procédé de fabrication par le laboratoire, qui peut lui-même varier sensiblement de celui utilisé par le fabricant du biomédicament de référence. Par exemple, la lignée cellulaire ou encore les conditions des milieux de culture peuvent différer. Ces changements dans le procédé de production peuvent éventuellement avoir des conséquences notables sur le produit, et le laboratoire fabricant devra faire contrôler et valider son *process* en terme d'impact sur les profils d'efficacité et de tolérance (15). Le procédé de fabrication en lui-même comporte plusieurs étapes complexes, et chacune de ces étapes peut être source de variabilité sur le produit final. Les voici :

- choix de la lignée cellulaire en fonction de la complexité de la molécule à fabriquer. Pour la production d'anticorps monoclonaux, ce sont des cellules de mammifères qui sont couramment choisies telles que les CHO (cellules ovariennes de hamster)
- choix de la culture : les cellules vont se multiplier dans des bioréacteurs contenant une solution nutritive adaptée
- fermentation : phase de production de la protéine d'intérêt/du principe actif
- purification : séparation de la protéine d'intérêt du reste de la cellule. Une étape de centrifugation ou de filtration est nécessaire avant la purification (4)

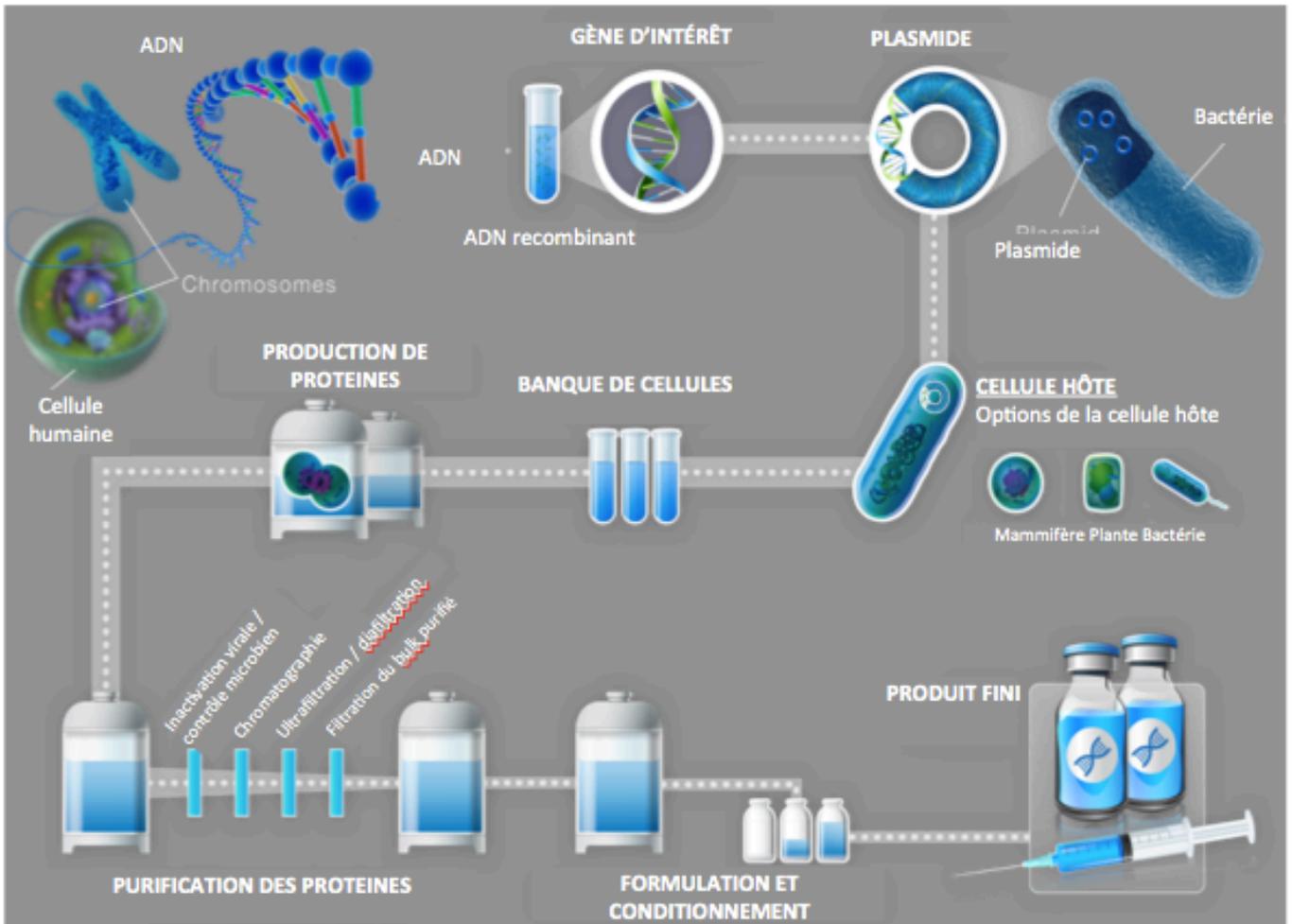


Figure 3. Processus de fabrication d'un médicament biologique (16)

- mise en forme pharmaceutique : formulation, remplissage. « Les étapes de mise en forme pharmaceutique sont particulièrement critiques: les excipients choisis ne doivent pas dénaturer la substance active et le conditionnement doit préserver sa stabilité et son intégrité (stérilité, respect de la chaîne du froid, protection contre la lumière, chaleur etc. si besoin) » (17).

Le processus de fabrication des biothérapies est tellement complexe que l'EMA suit de près toute modification de *process*. Pour illustrer ce propos, nous pouvons voir Figure 4 l'ensemble des médicaments biologiques de type anticorps monoclonaux qui ont reçu une AMM en Europe. Ils ont subis plusieurs modifications de leurs procédés de fabrication, classées mineures, modérées ou majeures par l'EMA. Ces modifications, souvent apportées dans le but d'améliorer le médicament, engendrent des évolutions de lots. Ainsi, le Remicade® mis sur le marché il y a 20 ans est différent du Remicade® actuel qui a subit 50 modifications. Il est important que de tels changements soient contrôlés et n'aient aucune incidence sur la sécurité, l'efficacité ou l'immunogénicité du médicament (18). On peut ainsi considérer que les patients sont traités par des « équivalents » de biosimilaires depuis plusieurs années.

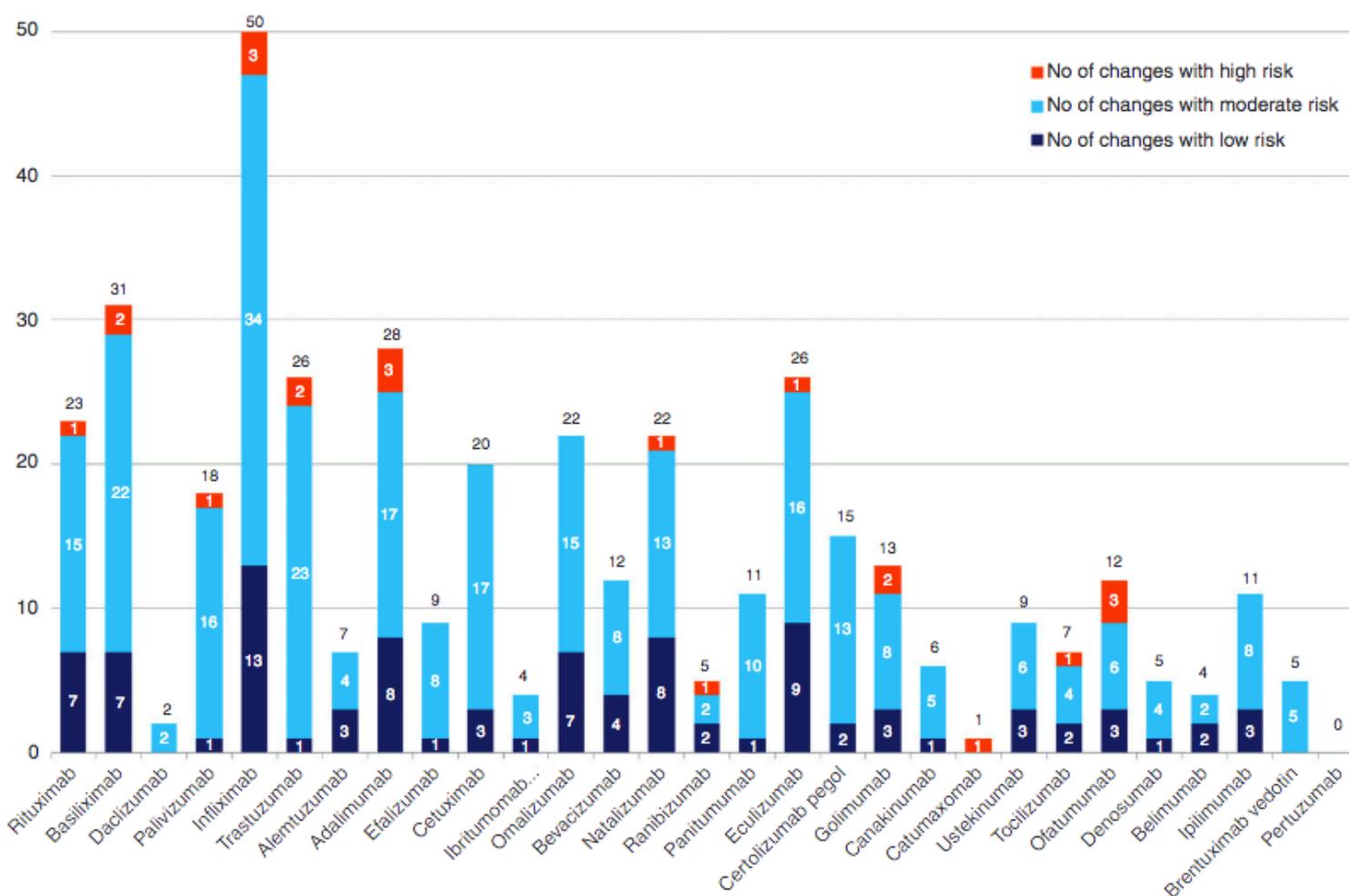


Figure 4. Nombre de modifications de fabrication des anticorps monoclonaux, classées selon leurs risques (18)

Le développement d'un médicament biosimilaire doit démontrer sa qualité pharmaceutique suivant le fameux triptyque « qualité – sécurité – efficacité ». L'EMA a défini une procédure à respecter par les fabricants pour le développement d'un biosimilaire : le but est d'obtenir une molécule hautement similaire au médicament biologique de référence et dotée des mêmes résultats cliniques. Le développement des médicaments biosimilaires s'appuie dans une large mesure sur des études de comparabilité pour établir la biosimilarité avec le biomédicament de référence (3). Les études de comparabilité constituent la pierre angulaire du développement des biosimilaires. Elles permettent de garantir à chaque étape du développement que le biosimilaire candidat ne se comportera pas différemment du biomédicament de référence : ces étapes doivent être satisfaites pour démontrer la biosimilarité (19). La première étape consiste à comparer la qualité de la molécule au princeps, ce qui permettra de définir le type d'études pré-cliniques (étape 2) et cliniques (étape 3) exigées pour le développement. Il faut valider chaque étape en respectant son ordre, la validation de l'étape permettant de passer à l'étape suivante :

c'est une approche graduelle (voir Figure 5. L'approche graduelle dans la démonstration de biosimilarité).

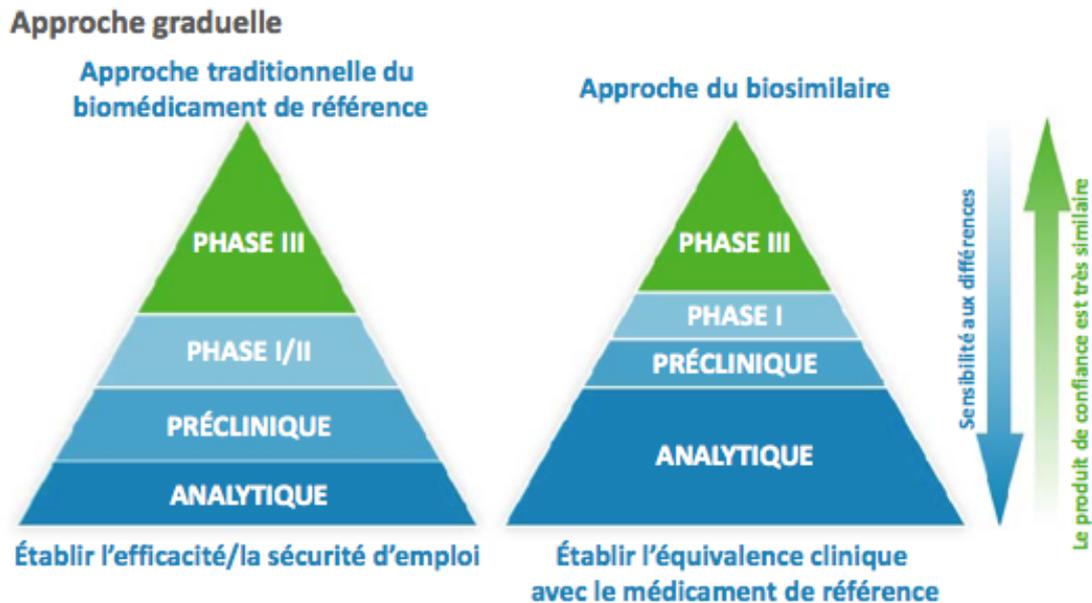


Figure 5. L'approche graduelle dans la démonstration de biosimilarité

Étape 1: La caractérisation analytique

Le fabricant de biosimilaire commence tout d'abord par un screenage analytique : son médicament candidat doit être le plus proche possible du médicament de référence. Cette caractérisation passe par la comparaison des propriétés physico-chimiques (structure primaire, secondaire, tertiaire et quaternaire), de l'activité biologique, des propriétés immunochimiques (spécificité, liaison au TNF α ...), et des impuretés.

Cette étape analytique est très importante et très longue pour les médicaments biosimilaires puisqu'elle permet la caractérisation physico-chimique d'une molécule la plus proche possible de la molécule de référence. Au moyen de technologies d'analyse de pointe, plusieurs lots du biomédicament de référence sont analysés afin de définir des attributs de qualité auxquels le candidat biosimilaire doit se conformer afin de garantir la qualité de production en routine (20). Ceux-ci comprennent la séquence d'acides aminés, l'hétérogénéité en termes de taille et de charge, la glycosylation, l'agrégation et l'hydrophobicité, les impuretés, l'activité biologique et la stabilité des protéines (21). Ainsi, lorsqu'on obtient deux molécules hautement similaires sur le plan moléculaire, il y a peu d'incertitude quant à l'équivalence de l'effet clinique de ces molécules. Les différentes caractéristiques de qualité sont réparties en deux groupes: les attributs de qualité critiques et les attributs de qualité non critiques, comme vu précédemment. Plus un attribut de qualité est critique (tels que les propriétés physico-chimiques ou biologiques, par exemple la liaison au TNF), plus il doit être similaire au produit de référence. Concernant les attributs non critiques, bien qu'ils soient répliqués autant que possible à

l'identique, une légère différence est acceptable. Les études analytiques constituent donc la première étape de cette approche graduelle visant à démontrer la biosimilarité. De nombreuses techniques et outils existent à ce jour, cependant ces techniques ne sont pas suffisantes pour confirmer l'équivalence des biosimilaires: une fois cette étape franchie, des études pré-cliniques pertinentes doivent être menées avant de débiter les essais cliniques.

Etape 2: Les études non cliniques

Tableau II. Analyses nécessaires pour démontrer la comparabilité pré-clinique d'un biomédicament (22)

PRE CLINIQUE	Analyses	Paramètres analysés
In vitro	Evaluation du profil pharmacologique et toxicologique	Activité PD Liaison au récepteur
In vivo		Activité biologique et PD Toxicité non-clinique : dose unique et dose répétée et étude toxicocinétique

En respectant l'approche graduelle et suite aux bons résultats des études analytiques (étape 1), le fabricant peut se lancer dans des études de pharmacologie *in vitro*. Ces études examinent la liaison à des cibles physiologiques et leur activation (ou inhibition) ainsi que les effets physiologiques en résultant dans les cellules. La quantité de données pré-cliniques nécessaires pour établir les profils de sécurité et d'efficacité est dépendante de la molécule et de sa classe, et nécessite une analyse au cas par cas. Suivent ensuite les études de pharmacinétique (PK) et/ou de pharmacodynamie (PD) :

- Les études *in vitro* permettent de comparer l'activité pharmacodynamique des deux molécules ainsi que la liaison au récepteur.
- Les études *in vivo* sur l'espèce animale la plus adaptée sont réalisées pour compléter ces données et évaluer la toxicité. Une étude de toxicité à dose unique et à dose répétée est obligatoire pour établir le profil toxico-cinétique (titre en anticorps, réactivité croisée et capacité neutralisante) (22).

Etape 3: Les études cliniques (Phase I et III)

Tableau III. Analyses nécessaires pour démontrer la similarité clinique d'un biomédicament (22)

CLINIQUE	Analyses	Paramètres analysés
PK/PD	Evaluation du profil pharmacocinétique et pharmacodynamique	Absorption/Biodisponibilité Clairance, demi-vie
Essais cliniques	Evaluation de l'efficacité et de la sécurité	Efficacité Sécurité Immunogénicité

L'objectif des études cliniques du biosimilaire n'est pas de démontrer la sécurité et l'efficacité chez les patients, celles-ci ayant déjà été établies pour le médicament princeps. Les essais cliniques sont "conçus pour confirmer la biosimilarité et répondre à toute question encore en suspens à l'issue des études analytiques ou fonctionnelles précédentes" (3). Les données sur la pharmacocinétique, la pharmacodynamique, l'immunogénicité, la sécurité d'emploi et l'efficacité cliniques fournissent des preuves de la biosimilarité. L'EMA recommande également des analyses de l'immunogénicité clinique pour les anticorps monoclonaux, innovants et biosimilaires (23). De manière générale, l'EMA requiert que les essais randomisés en groupes parallèles soient privilégiés, avec une puissance de test suffisante. La mise en place d'études d'équivalence est recommandée (versus des études de supériorité ou de non infériorité), car ces dernières sont plus pertinentes pour les biosimilaires. En effet, « l'objectif d'un biosimilaire n'est pas de prouver la supériorité ou l'infériorité, mais plutôt la haute comparabilité » (24). L'approche pour établir la comparabilité clinique des deux biomédicaments est également graduelle: étude PK, étude PD, et essais cliniques comparatifs. Pendant toute l'évaluation clinique, une importance particulière est nécessaire vis à vis de l'évaluation de l'immunogénicité (24).

▪ Etudes de Phase I : PK/PD

Ces études sont réalisées sur des volontaires sains et visent à évaluer le profil pharmacodynamique et pharmacocinétique du médicament candidat biosimilaire (profil d'absorption, demi-vie, clairance notamment) afin de le comparer au médicament de référence. Ce sont des études comparatives en dose unique, dans une population homogène, en utilisant une dose suffisamment sensible pour pouvoir détecter une différence (24). Pour les

anticorps monoclonaux, il est recommandé de faire l'étude en bras parallèles pour pouvoir évaluer l'immunogénicité. Les études PD permettent de confirmer que les deux molécules ont des profils hautement identiques avant la mise en place d'essais cliniques, plus particulièrement si des différences dans les profils pharmacocinétiques ont été observées auparavant. Prenons comme illustration l'étude de Phase I d'Imraldi® (adalimumab) qui est un des biosimilaires d'Humira® sur lequel j'ai eu l'occasion de travailler, sachant que toutes les études biosimilaires sont construites de la même manière. L'objectif de l'étude est de démontrer l'équivalence entre Imraldi® et Humira® en termes de pharmacocinétique, de sécurité, de tolérance et d'immunogénicité (25). Des lots d'Humira® EU (Europe) et Humira US (USA) sont également comparés entre eux car provenant d'usines différentes.

Méthodologie: « Etude monocentrique (un seul centre médical) chez des volontaires sains, randomisée en 3 bras, en simple aveugle (seul les participants ne savent pas quel traitement ils reçoivent), et à dose unique. Au total, 189 volontaires sains ont été randomisés pour recevoir une dose unique d'adalimumab à 40 mg pour les 3 bras). Les paramètres pharmacocinétiques ont été mesurés de J0 à J71 après l'injection et ont été analysés par un laboratoire qualifié ayant recours à des méthodes validées » (25). Les résultats confirment l'équivalence pharmacocinétique versus le biomédicament de référence.

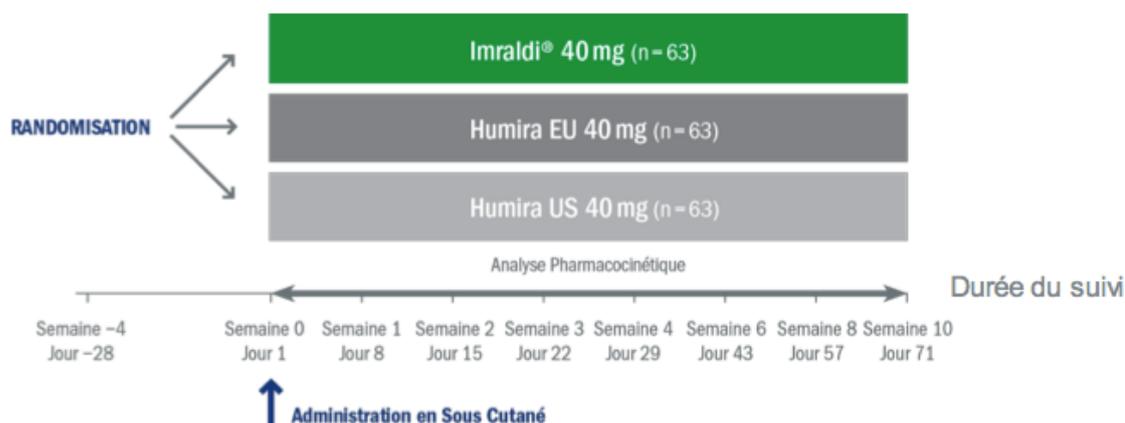


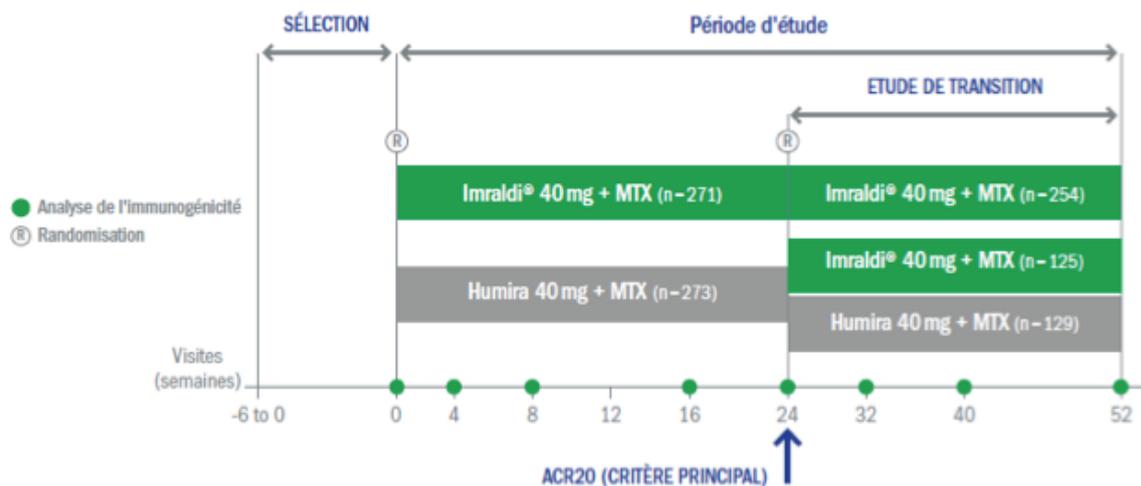
Figure 6. Imraldi® - Design de l'étude de Phase I (25)

▪ Etudes de Phase III d'efficacité

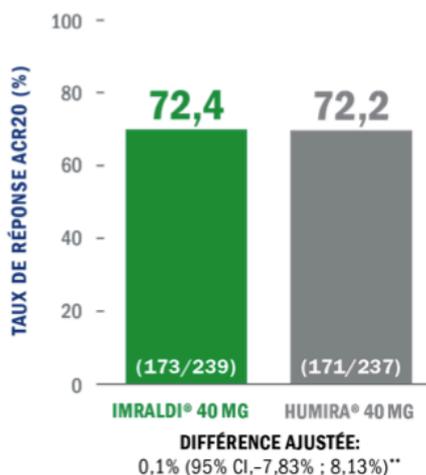
L'étude de Phase II n'est pas nécessaire dans le développement des biosimilaires. En effet, cette étude permet de déterminer le nombre de prises ainsi que le schéma posologique adéquat, qui sont déjà connus puisque similaires au médicament de référence. L'efficacité du médicament candidat doit être démontrée dans une étude de phase III avec une puissance adaptée, un dosage et une voie d'administration identique,

randomisé et en double aveugle (24). Des essais d'équivalence et/ou de non-infériorité sont recommandés, les essais de supériorité n'étant pas adaptés car le but est de démontrer la comparabilité. La population étudiée est cette fois sensible aux effets des biosimilaires, c'est-à-dire constituée de patients. L'indication étudiée est "la plus sensible" selon les critères de l'EMA. "Une phase III est nécessaire dans une indication pour démontrer une équivalence d'efficacité et un panel d'effets secondaires, ainsi qu'une immunogénicité comparable. Le choix de l'indication est réalisé avec soin en vue d'une extrapolation dans les autres indications du biomédicament de référence (le principal critère étant un mode d'action identique dans les différentes indications candidates à l'extrapolation)" (26). Prenons également comme illustration l'étude de phase III d'Imraldi® dont l'objectif est de démontrer l'équivalence d'Imraldi® et d'Humira® en termes d'efficacité, de sécurité, de tolérance et d'immunogénicité.

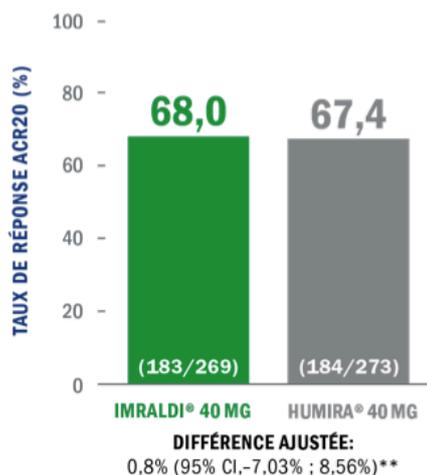
Méthodologie: « Etude multicentrique (plusieurs centres médicaux différents), en double aveugle (ni le participant ni l'équipe clinique ne savent quel traitement le participant reçoit), randomisée en 2 groupes parallèles, comparant Imraldi® et l'adalimumab de référence tous deux associés au méthotrexate, avec une transition après 24 semaines de traitement et chez des patients de plus de 18 ans atteints de polyarthrite rhumatoïde définie comme modérée à sévère malgré un traitement par méthotrexate. Les patients ont reçu en sous-cutané 40 mg d'adalimumab (soit Imraldi® soit Humira®) une fois toutes les 2 semaines pendant 52 semaines » (25). Concrètement, le critère principal de l'étude est la mesure de l'ACR 20 (critère clinique d'amélioration de la polyarthrite rhumatoïde) à la semaine 24 (S24) puis à la semaine 52 (S52). Les participants reçoivent à JO soit Imraldi® soit Humira®. En semaine 24 débute l'étude de transition : les patients sous Imraldi® restent sous Imraldi® ; tandis que le bras Humira® est divisé en deux : la moitié des patients continue sous Humira®, et l'autre moitié *switche* sur Imraldi® pour collecter des données cliniques d'après-*switch*. Les résultats sont mesurés en taux de réponse ACR 20 à S24 et S52. Que ce soit les résultats en *Per Protocole* (participants qui ont respecté le protocole d'essai) ou en Intention de Traiter (tous les patients), il n'y a pas de différence significative entre le candidat biosimilaire et Humira®. Cette équivalence confirme l'équivalence clinique entre le candidat biosimilaire et son biomédicament de référence.



Résultats en Per Protocol (PP)



Résultats en Intention de Traiter (ITT)



Figures 7. Imraldi® - Design et Résultats de l'étude de Phase III (25)

I.IV. Immunogénicité

L'immunogénicité se réfère au développement d'une mémoire immunologique contre un antigène donné. Certains facteurs peuvent influencer la réponse à un médicament biologique. Ils sont soit relatifs au patient et sa maladie : comme l'âge, les facteurs génétiques (cytokines, lymphocytes T, récepteurs), les traitements concomitants, ou des antigènes préexistants... soit liés au produit: une structure protéique, une formulation, des excipients ou certaines impuretés peuvent engendrer une réponse immunologique. C'est une préoccupation majeure des biomédicaments, car du fait de leur « poids moléculaire élevé, les molécules biologiques peuvent être reconnues par le système immunitaire

et provoquer, dans certains cas, une réaction immunitaire, contrairement aux molécules chimiques qui sont de petites tailles (...) entraînant une réaction immunitaire conduisant à la production d'anticorps chez un patient receveur » (17). Le système immunitaire sait différencier les molécules « du soi » des molécules du « non-soi » (antigène). Chez certains patients, l'organisme se sensibilise et produit des anticorps spécifiques de l'antigène étranger appelés ADA (*antidrug antibodies*) ou anticorps anti-médicaments. Il est important de maîtriser ces réactions immunitaires pour garantir un maximum de sécurité aux patients et diminuer le risque d'effets indésirables (17) tels que des réactions aiguës liées à la perfusion (jusqu'au choc anaphylactique), des réactions d'hypersensibilité retardées ou une diminution de la durée de réponse au traitement. De ce fait, des données cliniques sur l'immunogénicité sont obligatoires lors du développement d'un biomédicament, qu'il soit de référence ou biosimilaire. Le fabricant de biosimilaire doit ainsi évaluer la comparabilité du profil d'immunogénicité entre son produit et le biomédicament de référence en mesurant les ADAs et leur impact clinique, ainsi que la fréquence des effets indésirables et des réactions au site d'injection.

L'immunogénicité est liée directement à la structure de l'anticorps monoclonal. En effet, l'infliximab de référence (Remicade®), le premier commercialisé, est un anticorps monoclonal chimérique (75 % humain et 25 % murin). L'adalimumab (Humira®) et le certolizumab (Cimzia®) sont quant à eux des anticorps humanisés, et devraient théoriquement être moins immunogènes. Des anticorps anti-adalimumab et anti-certolizumab ont toutefois été mis en évidence dans de nombreux essais cliniques ayant évalué ces deux médicaments (27). Ainsi, tous les anti-TNF α sont associés à l'apparition d'anticorps dirigés contre eux, ce qui a pour effet une perte de réponse en bloquant la fixation de la biothérapie sur la cible. On évalue la perte de réponse clinique pour l'adalimumab à environ 20% (28). Il est recommandé de doser ces ADAs par test ELISA à différents moments du parcours de soins pour guider le choix thérapeutique. Actuellement, ces tests sont hors nomenclature et donc non remboursés, ce qui en limite l'utilisation. En France, les dosages par ELISA sont facturés entre 100 et 150 euros à la charge du patient.

I.V. Règles de prescription des médicaments biosimilaires

Les biosimilaires ont démontré une efficacité, une sécurité et une immunogénicité ainsi que des effets indésirables équivalents au biomédicament de référence. Cela introduit le principe d'interchangeabilité selon lequel il est possible de remplacer un biomédicament de référence par un médicament biosimilaire figurant sur la liste de référence des groupes biologiques similaires de l'ANSM (voir Annexe 1). Cet acte, autrement appelé *switch* dans la pratique courante, est mis en exergue dans l'article 96 de la LFSS 2017. L'interchangeabilité est un acte médical à l'initiative du prescripteur, tandis que la substitution est à l'initiative du pharmacien. Cette décision peut s'effectuer à n'importe quel moment du

parcours patient dans le cadre d'une décision partagée entre le médecin et son patient (29). Les conditions d'instauration, de suivi de l'efficacité et des effets indésirables du traitement par un biosimilaire étant les mêmes que le traitement de référence. La substitution par le pharmacien, (autorisée lors de la délivrance d'un générique) d'un médicament biologique par un médicament biosimilaire n'est pas possible. La prescription du biosimilaire induit ainsi les mêmes obligations que le biomédicament de référence, à savoir :

- L'information du patient (sur les spécificités des médicaments biologiques et l'interchangeabilité)
- La surveillance et le suivi clinique du patient
- La traçabilité (inscrire numéro de lot et nom de marque dans le dossier du patient)

Mais concrètement, que dois noter le médecin sur l'ordonnance ? La prescription du biosimilaire doit se faire en DCI (Dénomination Commune Internationale) + nom de marque : cela est essentiel puisque la substitution n'est pas autorisée par le pharmacien, et que la DCI est identique entre le biomédicament de référence et son biosimilaire. Par exemple, un rhumatologue ou un gastro-entérologue souhaitant prescrire Imraldi® (adalimumab) devra noter : « IMRALDI® (adalimumab), stylo ou seringue pré-remplie 40 mg » ou si il choisit Humira® : « HUMIRA® (adalimumab), stylo ou seringue pré-remplie 40 mg. »

Le 28 octobre 2019, la SFR (Société Française de Rhumatologie), l'une des sociétés savantes les plus actives en rhumatologie et maladies de l'appareil locomoteur, a publié un communiqué concernant l'interchangeabilité d'un biomédicament de référence par un biosimilaire afin de clarifier la situation auprès de ses médecins adhérents : « Les biothérapies ont constitué une révolution pour les formes sévères des rhumatismes inflammatoires, et les patients sont, à juste titre, interrogatifs sur la raison de changer un traitement qui contrôle leur maladie pour une raison non médicale. Cette décision n'est pas anodine et, même dans la situation où elle est réalisée par leur médecin habituel et avec leur accord, toutes les études montrent que cette substitution est responsable d'un effet nocebo qui conduit à revenir au produit original dans 10 à 20% des cas environ » (30). Cet effet nocebo, par analogie à l'effet placebo, se définit par l'apparition d'effets indésirables d'origines avant tout psychologique car sans critère objectif clinique. L'effet nocebo existe lors du switch à un biosimilaire et sera quantifié et développé dans la partie IV.III. Effet nocebo: mythe ou réalité ?

Pour la SFR, les rhumatologues restent donc maîtres de la décision d'interchangeabilité, et cela pour plusieurs raisons:

- la décision de *switch* relève d'une décision partagée impliquant le patient et son prescripteur habituel, qui est son interlocuteur de confiance

- ce choix est assorti à des explications nécessaires à la bonne compréhension et acceptation du “nouveau” traitement (nouveau nom commercial, nouveau dispositif d’injection...): l’acceptation du malade est un élément clé dans la prise de décision et la réussite de la substitution, car un switch forcé expose à l’inobservance, la perte d’adhésion et un effet nocebo chez le patient
- le *switch* n’est envisageable que chez un patient dont la pathologie est parfaitement équilibrée par son traitement
- l’adhésion du patient nécessite un discours coordonné par les différents interlocuteurs médicaux et paramédicaux (médecins, infirmiers, pharmaciens)
- enfin, “il serait désastreux d’assister à des substitutions successives par différents biosimilaires d’un même produit original, à l’instar de ce que l’on observe parfois avec les médicaments génériques, au risque d’aboutir à une perte de confiance totale du patient, et à un défaut d’observance préjudiciable” (30)

Dans le cadre des anti-TNF α biosimilaires et plus particulièrement de l’adalimumab, la prescription est initialement hospitalière (PIH) pour une durée d’1 an et renouvelable en ville par les spécialistes libéraux. Ce qui signifie que le rhumatologue ou le gastro-entérologue de ville peut-être confronté aux biosimilaires et/ou décider d’interchanger le médicament de référence pour son biosimilaire - pourtant la décision demeure souvent du ressort du médecin référent hospitalier. Mais cet état de fait pourrait bientôt changer ... dernièrement, en date du 24 juillet 2019, l’ANSM publie un point d’information qui traite de la modification des conditions de prescription et de délivrance de certaines biothérapies traitant les maladies inflammatoires chroniques, à savoir les anti-TNF α et l’adalimumab. Désormais, même si l’initiation reste réservée à l’hôpital au spécialiste de la pathologie concernée, la réévaluation annuelle par ce même spécialiste n’est plus obligatoire.

« En pratique pour les différentes biothérapies concernées :

- Pour l’initiation d’un traitement chez un nouveau patient, la première prescription doit être établie par un spécialiste en milieu hospitalier,
- Pour la poursuite d’un traitement, les renouvellements peuvent être prescrits par un spécialiste en ville » (31).

L’ANSM ajoute que compte tenu du recul et de l’expérience clinique acquise sur ces biothérapies, la limitation de durée de prescription d’1 an n’a plus lieu d’être. Cette mesure va permettre de simplifier le parcours de soins du patient qui sera pris en charge au long cours par un médecin de ville une fois le traitement instauré à l’hôpital. Cela pose aussi la question du niveau d’information et de formation des médecins libéraux sur les biosimilaires, puisque ce seront désormais eux qui y seront confrontés. Nous verrons cela plus en détails dans la partie V- Axes de discussion. Les nouvelles conditions de prescription et de délivrance de l’adalimumab sont libellées ainsi : « Liste I - Médicament soumis à prescription initiale

hospitalière. Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes « des différentes pathologies dans lesquelles la spécialité est indiquée » (variable selon les spécialités) » (31).

I.VI. Spécificités des médicaments biologiques

La sécurité des médicaments biologiques fait l'objet d'un suivi permanent, de part leur complexité, une fois l'AMM accordée. Comme pour tout autre médicament, un Plan de Gestion des Risques (PGR) est élaboré et un système de Pharmacovigilance (PV) adapté est mis en place. L'objectif est de suivre et mesurer la sécurité et l'efficacité du médicament sur le long terme après sa mise sur le marché, ainsi que monitorer d'éventuels effets secondaires et/ou des conséquences cliniques liées à l'immunogénicité. Que ce soit parce que les études cliniques demandées pour obtenir l'AMM d'un biosimilaire sont réalisées sur un nombre limité de patients, dans une seule indication, ce qui ne permet pas d'évaluer les effets indésirables graves et l'immunogénicité en vie réelle dans toutes les pathologies – ou bien car n'importe quel changement dans le procédé de fabrication du biologique est susceptible d'avoir un impact clinique (17) – ce système de surveillance est indispensable et obligatoire. Le recueil des informations concernant tous les effets indésirables (avérés ou non) liés à l'utilisation du médicament via les 31 centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) du territoire permettent l'enregistrement, la surveillance et la prévention de ces derniers.

De plus, l'une des exigences clés en matière de pharmacovigilance des médicaments biologiques concerne la traçabilité des lots. Cette traçabilité est obligatoire pour assurer le suivi et la sécurité du médicament tout au long du parcours patient. Le nom du produit et le numéro de lot sont notifiés à plusieurs niveaux (de la fabrication, à la prescription et à la dispensation) (32). Prenons l'exemple d'un patient *switché* vers un biosimilaire (qui a la même DCI que le biomédicament de référence), ou bien lors d'un changement du procédé de fabrication le biologique garde le même nom, et nous comprenons donc l'importance de notifier ces informations si un effet indésirable survenait après ces changements.

Le Plan de Gestion des Risques (PGR)

Tout nouveau médicament obtenant une AMM dans l'Union Européenne doit soumettre un système de gestion des risques approprié autrement appelé PGR. Celui-ci permet de « mieux caractériser ou prévenir les risques associés à un médicament, compléter les données disponibles au moment de la mise sur le marché, surveiller les conditions réelles d'utilisation » selon l'ANSM. La surveillance de la sécurité des médicaments biosimilaires répond aux mêmes exigences que celles s'appliquant aux médicaments biologiques (3). Le PGR comprend notamment les effets indésirables importants avérés et potentiels, les mesures à prendre en compte pour

encadrer ou prévenir la survenue de ces risques (via des documents informatifs pour les professionnels de santé ou les patients), certaines données manquantes importantes et des études de sécurité d'emploi post-AMM ou des études d'utilisation (33). En ce qui concerne nos biosimilaires, le PGR s'appuie sur celui de son médicament de référence et l'expérience acquise. La nécessité ou non de nouvelles mesures de pharmacovigilance pour le biosimilaire doit être également évaluée. Et si certaines mesures de réduction des risques sont mises en place pour le médicament de référence, les mêmes doivent être adoptées pour son biosimilaire (par exemple des cartes de signalement patient, des remis explicatifs ou l'inclusion de patients dans des registres).

Le triangle noir: une surveillance supplémentaire

Depuis le 1^{er} janvier 2011, chaque médicament biologique ayant obtenu son AMM est soumis à une surveillance supplémentaire identifiée par l'apposition d'un triangle noir sur son RCP et sa notice, avec la mention « ▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité ». Ce triangle sous-entend que le médicament est surveillé de manière plus approfondie, du fait notamment du manque de données disponibles en vie réelle. L'objectif est de collecter plus rapidement des données qui viendront compléter celles établies lors des essais cliniques, et de les analyser. La présence du triangle noir ne signifie pas automatiquement que des préoccupations supplémentaires existent en matière de sécurité. Il est à noter qu' « au cours des dix dernières années, aucune différence notable n'a été identifiée en termes de nature, de gravité ou de fréquence d'EI entre les biosimilaires et leurs médicaments de référence malgré une surveillance accrue des médicaments biologiques. » Les données obtenues ces dix dernières années d'expérience clinique prouvent ainsi que les biosimilaires peuvent être utilisés dans les indications approuvées par l'EMA avec la même efficacité et sécurité que le biomédicament de référence (3).

Partie II: L'anti-TNF α Humira[®] (adalimumab) et ses biosimilaires

II.I. Présentation d'Humira[®] - un blockbuster pharmaceutique

Humira[®] (adalimumab) est un immunosuppresseur appartenant à la famille des anti-TNF α . Il contient un anticorps monoclonal 100% humain recombinant obtenu par biotechnologie, conçu pour se fixer spécifiquement sur le Facteur de Nécrose Tumorale (TNF ou *Tumor Necrosis Factor*). Presque tous les anti-TNF font partie de la grande catégorie des anticorps monoclonaux (repérables par leur suffixe -mab pour *monoclonal antibody*), biothérapies en plein essor. Ce sont des

anticorps de type IgG1 partiellement ou totalement humanisés. Ils sont composés d'un fragment constant Fc humain ayant des fonctions cellulaires telle la cytotoxicité; et un fragment de liaison à l'antigène Fab dont la proportion en régions murines est variable: pour les thérapies les plus anciennes, la portion Fab de l'anticorps chimérique est totalement murine (c'est le cas de l'infliximab), alors que les plus récents (adalimumab) sont humanisés (voir Figure 8. Evolution structurale des anticorps monoclonaux) (34).

Le TNF α est une cytokine puissante exerçant divers effets physiologiques sur un certain nombre de cellules et jouant un rôle essentiel dans la médiation des réponses inflammatoires. Comme de nombreuses cytokines, le TNF α a plusieurs fonctions :

- Déclencher la production et la libération d'autres cytokines
- Activer les macrophages
- Déclencher les molécules d'adhésion des cellules endothéliales
- Faciliter la migration des leucocytes
- Faciliter la régulation de l'accroissement des lymphocytes B et T
- Le TNF α produit pendant les réponses inflammatoires peut provoquer des effets systémiques, dont fièvre et perte d'appétit.

En se fixant au TNF α , l'adalimumab bloque ainsi son activité ce qui permet de lutter contre l'inflammation mais également contre ses conséquences néfastes à long terme (détérioration de l'os ou du cartilage, déformation articulaire, altération des muqueuses du tube digestif ...).

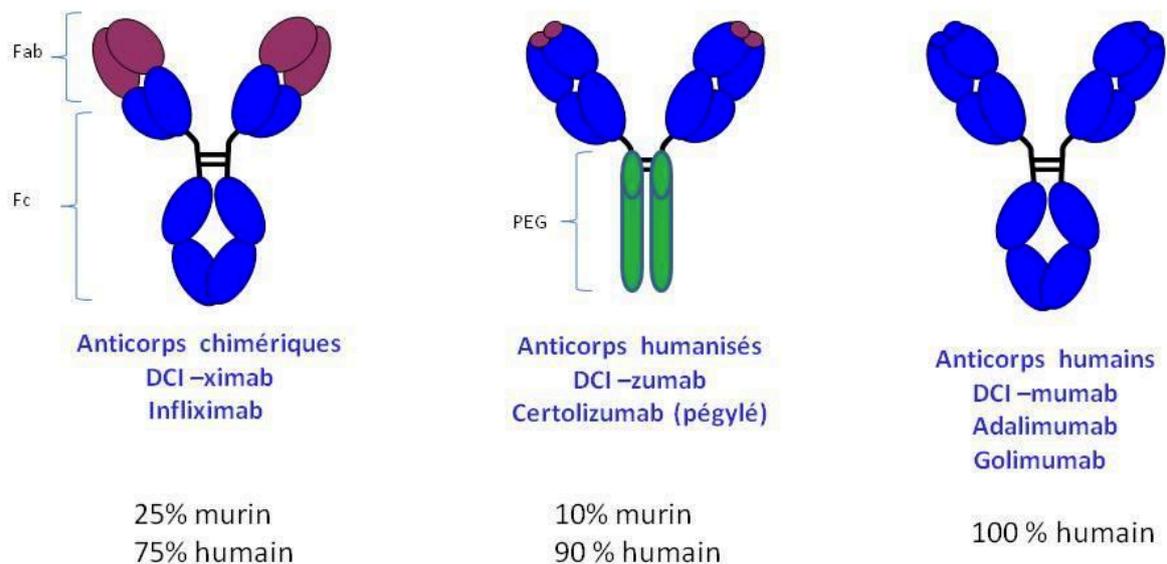


Figure 8. Evolution structurale des anticorps monoclonaux (34)

Une autorisation de mise sur le marché valide dans toute l'Union Européenne a été délivrée pour Humira®, le 8 septembre 2003 (35).

Humira® est un médicament d'exception car particulièrement coûteux, et possède de multiples indications dans des maladies chroniques inflammatoires, à savoir:

- la polyarthrite rhumatoïde modérément à sévèrement active de l'adulte, seul ou en association avec le méthotrexate ;
- la spondyloarthrite ankylosante sévère et active de l'adulte ;
- la spondyloarthrite axiale sévère sans signes radiographiques de l'adulte ;
- le rhumatisme psoriasique actif et évolutif de l'adulte ;
- l'arthrite juvénile idiopathique chez l'enfant de plus de 2 ans, seul ou en association avec le méthotrexate ;
- l'arthrite active liée à l'enthésite chez les patients à partir de 6 ans ;
- le psoriasis en plaques chronique de l'adulte et de l'enfant de plus de 4 ans ;
- la maladie de Verneuil ou hidrosadénite suppurée active chez l'adulte et l'enfant de plus de 12 ans ;
- la maladie de Crohn active chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans ;
- la rectocolite hémorragique active, modérée à sévère de l'adulte ;
- l'uvéite non infectieuse avec inflammation de l'arrière de l'œil chez l'adulte et l'enfant de plus de 2 ans. (36)

Humira® est un médicament soumis à prescription initiale hospitalière (PIH) et réservé aux spécialistes en rhumatologie, en pédiatrie, en médecine interne, en gastro-entérologie, en dermatologie ou en ophtalmologie. Il se présente sous la forme d'une solution injectable en sous-cutanée en stylo ou en seringue pré-remplie dosés à 20 mg, 40 mg ou 80 mg. L'adalimumab est remboursé par la sécurité sociale à hauteur de 65%. Ce médicament est prescrit chez l'adulte et chez l'enfant pour des états de santé sévères ou aggravants, et en cas d'échec ou d'intolérance aux traitements de fonds classiques (corticoïdes, immunosuppresseurs ...). L'adalimumab est administré en suivant un schéma initial appelé schéma d'induction puis un traitement d'entretien est proposé au patient avec des injections régulières toutes les deux semaines. Le traitement peut être administré au domicile du patient par une infirmière libérale, ou par le patient lui-même après une formation aux techniques d'injection à l'hôpital.

« Plus de vingt études principales, portant sur plus de 9 500 patients, ont été consacrées aux effets d'Humira® dans la réduction des symptômes des maladies inflammatoires » (35). L'efficacité de ce médicament n'est plus à prouver, et il fait partie de l'arsenal thérapeutique de nombreux spécialistes depuis plus de 15 ans. Il faut savoir que l'adalimumab, et plus particulièrement la classe des anti-TNF α , ont révolutionné la manière de traiter ces maladies chroniques lors de leur commercialisation, à commencer par l'infliximab (Remicade®) apparu en 1999. A l'époque par exemple les rhumatologues étaient confrontés à des polyarthrites rhumatoïdes sévères, handicapantes, à des membres déformés. Cela n'existe plus aujourd'hui grâce à ces traitements qui ont fortement

amélioré la qualité de vie des patients, d'autant que ces pathologies sont prises en charge beaucoup plus tôt.

II.II. Analyse économique de la situation d'Humira®

Ces anti-TNF α , véritables innovations thérapeutiques, ont un coût non négligeable, d'autant qu'ils traitent des maladies chroniques. Le coût d'un traitement par Humira® 40 mg (forme la plus prescrite) avec les nouveaux tarifs en vigueur est de : 653,27 euros la boîte de 2 seringues ou stylos, à raison d'une injection toutes les deux semaines soit 653,27 euros par mois ou 653,27*13 semaines = 8 492,51 euros de traitement par an et par patient.

Tableau IV. Coût de traitement d'Humira® selon le JO du 8 février 2019 (37)

Coût de traitement :

Code CIP	Présentation	PPTC
34009 301 261 6 5	HUMIRA 20 mg (adalimumab), solution injectable, 0,2 ml en seringue préremplie + 2 tampons d'alcool (B/2) (laboratoires ABBVIE)	367,34 €
34009 418 517 2 8	HUMIRA 40 mg/0,8 ml (adalimumab), solution injectable pour usage pédiatrique, 1 étui de 2 boîtes (1 flacon de 0,8 ml + 1 seringue + 1 aiguille + 1 adaptateur + 2 tampons d'alcool) (laboratoires ABBVIE)	720,44 €
34009 300 424 8 9	HUMIRA 40 mg (adalimumab), solution injectable, 0,4 ml en seringue préremplie + tampon d'alcool (B/2) (laboratoires ABBVIE)	653,27 €
34009 300 426 8 7	HUMIRA 40 mg (adalimumab), solution injectable, en stylo prérempli + tampon d'alcool dans une plaquette thermoformée (B/2) (laboratoires ABBVIE)	653,27 €
34009 301 164 9 4	HUMIRA 80 mg (adalimumab), solution injectable, 0,8 ml en seringue préremplie + 1 tampon d'alcool (B/1) (laboratoires ABBVIE)	653,27 €
34009 301 165 0 0	HUMIRA 80 mg (adalimumab), solution injectable, 0,8 ml en stylo prérempli + 2 tampons d'alcool (B/1) (laboratoires ABBVIE)	653,27 €

Taux de remboursement : 65%

Humira®, le plus gros succès commercial de l'histoire de la pharmacie, c'est quoi ? 6,3 milliards de dollars US de ventes en 2018, 3,9 milliards d'euros en Europe et plus de 500 millions d'euros en France (source : IQVIA) (38) : les chiffres sont astronomiques. Les ventes mondiales annuelles d'Humira® ont dépassé 18,4 milliards de dollars en 2017 (+14,6% sur un an), soit le chiffre d'affaires actuellement le plus important au monde pour un seul médicament.

Par ailleurs, Humira® est le médicament qui coûte le plus cher à la Sécurité Sociale: 460 millions d'euros /an d'après un rapport publié en 2016 (39). Ce classement, établi grâce à Open Medic - une base de données gouvernementale enregistrant les dépenses de médicaments remboursables- place Humira® en première position suivi en 2^{ème} et 3^{ème} position de deux médicaments traitant la DMLA (Dégénérescence

Maculaire Liée à l'Age). Plus récemment, le rapport économique 2019 du LEEM classe les anti-TNF α (Humira[®], Enbrel[®], Remicade[®], Cimzia[®], Simponi[®]) en première position du marché mondial avec une part de marché de 5%. En outre, en 2018, comme depuis plusieurs années, Humira[®] est numéro un des médicaments les plus vendus au monde avec une part de marché de 2,5%, et au autre anti-TNF α Enbrel[®] se place en 4^{ème} position (40). Dans un contexte où s'accumulent les défis du vieillissement et de l'égalité d'accès aux soins, l'arrivée des anti-TNF α biosimilaires laisse entrevoir la réalisation d'économies importantes pour le système de santé, dans des proportions nettement supérieures à celles générées par les génériques. Ces économies seraient les bienvenues à l'heure où l'hôpital public subit des tensions sans précédents. L'objectif premier avec les biosimilaires est donc de rechercher un coût moindre pour la collectivité tout en garantissant un accès optimal aux patients à des biomédicaments de qualité, d'efficacité et de sécurité comparables. Le fait que les médecins aient la possibilité de prescrire un biosimilaire à la place du biomédicament de référence permet de traiter davantage de patients pour un coût moindre, et de réaliser des économies qui peuvent être réinvesties dans la R&D afin de garantir un accès plus large à l'innovation thérapeutique.

Tableau V. Les 10 premières classes thérapeutiques en 2018 (40)

38 LES PRINCIPALES CLASSES THÉRAPEUTIQUES EN 2018
(classification ATC de niveau 3, en % du marché mondial)
Source : IQVIA

Anti-TNF	5,0%
Antinéoplasiques - anticorps monoclonaux	4,6%
Insulines humaines	4,1%
Antiviraux VIH	3,1%
Antinéoplasiques- inhibiteur de protéine kinase	2,9%
Produits de la sclérose en plaques	2,6%
Antiépileptiques	2,3%
Inhibiteurs directs du facteur Xa	2,1%
Antipsychotiques	1,9%
Antiviraux hépatiques	1,9%

Tableau VI. Les 10 médicaments les plus vendus au monde en 2018 (40)

39 LES 10 PRODUITS LES PLUS VENDUS DANS LE MONDE EN 2018

Source : IQVIA

Produit	Laboratoire	Classe thérapeutique	Part de marché mondiale en 2018
HUMIRA	Abbvie	Antirhumatismes	2,5%
ELIQUIS	BMS	Anticoagulant	1,0%
LANTUS	Sanofi	Antidiabétique	1,0%
ENBREL	Pfizer	Antirhumatismes	1,0%
XARELTO	Bayer	Antithrombotique	0,9%
REMICADE	MSD	Antirhumatismes	0,7%
NOVORAPID	Novo Nordisk	Antidiabétiques	0,7%
OPDIVO	BMS	Anticancéreux	0,7%
JANUVIA	MSD	Antidiabétique	0,7%
LYRICA	Pfizer	Antiépileptique	0,7%
TOTAL			10,0%

II.III. Présentation des adalimumab biosimilaires

Dès le 16 octobre 2018, date à laquelle Humira® a perdu son exclusivité en Europe, les biosimilaires Amgevita® (laboratoire Amgen) et Imraldi® (laboratoire Biogen) ont été lancés simultanément dans plusieurs pays du continent, dont la France. Suivront quelques semaines plus tard celui du laboratoire Sandoz appelé Hyrimoz®, ainsi que Hulio® du laboratoire Mylan et Idacio® de Fresenius Kabi. D'autres laboratoires pourraient commercialiser leur adalimumab biosimilaire également. Au total : 5 nouveaux acteurs en plus du biomédicament de référence en 2019, et une grande possibilité de nouveaux entrants. D'autres adalimumab sont en cours de développement.

Tableau VII. Liste des médicaments biosimilaires d'Humira® sur le site de l'ANSM (41)

Substance active	Médicament de référence	Médicament biosimilaire (liens vers site EMA)
Adalimumab	HUMIRA 	<ul style="list-style-type: none"> • AMGEVITA • HALIMATOZ • HULIO • HYRIMOZ • HEFIYA • IMRALDI • SOLYMBIC

Le prix

L'arrivée de tous ces concurrents pourrait destabiliser le laboratoire AbbVie (fabricant d'Humira®), car Humira®, son produit vedette, représente plus de 60% des revenus de l'entreprise. Néanmoins, aux Etats-Unis, qui représente les deux tiers des ventes mondiales, Humira® est protégé par son brevet jusqu'en 2023 (42). Mais qu'en est-il du prix de ces nouveaux concurrents ? Les adalimumab biosimilaires ont tous le même prix public fixé par le CEPS et publié au Journal Officiel. Ce montant intègre une décote de 40 % par rapport au prix d'Humira® pratiqué jusqu'alors (prix lui-même abaissé de 20 %). Pour faire simple : Humira® baisse son prix de 20% lors de la perte de son brevet, et les biosimilaires sont 20% plus économiques que ce nouveau prix. Survient ensuite des décotes de prix successives, que ce soit pour les biosimilaires ou le biomédicament de référence. A ce jour, voici les prix des adalimumab biosimilaires versus le biomédicament de référence Humira®, ainsi que la différence de coût engendrée par patient et par année :

Tableau VIII. Comparaison des prix entre Humira® et ses biosimilaires et économies engendrées

Conditionnement	Prix Adalimumab Biosimilaires	Prix Humira®	Economies réalisées par patient/ an
1 stylo pré-rempli 40mg	249,13 €		
2 stylos pré-remplis 40mg	496,68 €	653,27 €	1879 €
1 seringue pré-remplie 40mg	249,13 €		
2 seringues pré-remplies 40mg	496,68 €	653,27 €	1879 €

Le choix d'un biosimilaire permet ainsi de réaliser par patient et par année 1879 euros d'économies pour le système de soins. Ce chiffre est à mettre en relation avec la patientèle du professionnel de santé. Mais comment les prescripteurs font-ils pour choisir parmi toutes ces références d'adalimumab ? Existe t'il des différences ? Qu'est-ce qui guide leur choix thérapeutique ?

La formulation

La formulation d'un médicament correspond à l'ensemble des substances qui entrent dans sa composition. Dans une formulation, nous distinguons deux types de composés :

- le(s) principe(s) actif(s) qui possède(nt) un effet thérapeutique, par exemple dans Humira® le principe actif est l'adalimumab ;

- et les excipients qui sont des composants chimiques nécessaires à la fabrication, à la conservation et à l'administration du médicament. Ils sont dépourvus d'effet thérapeutique ;

Nous allons voir qu'il existe des différences de formulations entre Humira® et ses biosimilaires, de même qu'entre un biosimilaire et un autre: chaque adalimumab a en réalité sa propre formulation. La formule classique d'Humira® a été utilisée par des millions de patients pendant plus de 10 ans. Des réactions au site d'injection sont rapportées dans le RCP d'Humira® où il est indiqué que dans les essais cliniques pivots menés chez l'adulte et l'enfant, 12,9 % des patients traités par Humira® ont présenté des réactions au point d'injection (érythème et/ou prurit, saignement, douleur ou tuméfaction) contre 7,2 % des patients recevant le placebo. Il est également précisé que ces réactions au point d'injection n'ont généralement pas nécessité l'arrêt du médicament (36). C'est cette ancienne formulation qui est tombée dans le domaine public en octobre 2018, et que la concurrence est désormais autorisée à copier. Or, le laboratoire AbbVie a commercialisé environ deux années avant la perte de brevet une nouvelle formulation pour son médicament fétiche – formulation qui reste actuellement protégée. Tous les adalimumab biosimilaires enregistrés en Europe ont des formulations différentes et ils ont tous été enregistrés par l'EMA en précisant que leur tolérance était équivalente à celle d'Humira® ancienne formulation.

La nouvelle formule d'Humira®, présentée de façon raccourcie comme « sans citrate », contient de nombreuses différences par rapport à la formule antérieure: plus concentrée, une taille d'aiguille plus fine, suppression de plusieurs excipients (dont l'acide citrique monohydraté et le citrate de sodium), et absence de latex. Dans la pratique clinique, cette nouvelle formulation a rencontré un vif succès, permettant d'améliorer la tolérance locale et de diminuer les douleurs à l'injection. La nouvelle formule d'Humira® a en effet modifié beaucoup de paramètres, par conséquent il est impossible de dire avec certitude quel(s) élément(s) est (sont) responsable(s) de ces améliorations. Deux études cliniques de phase II croisées, randomisées, en simple aveugle, en deux périodes ont été réalisées chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (64 patients dans l'étude 1, et 61 dans l'étude 2) (43).

Le critère principal d'évaluation était la douleur immédiate ressentie par le patient après l'injection, avec l'objectif de comparer la formule classique et la nouvelle formulation. Les patients démarraient soit par l'ancienne formulation soit la nouvelle, puis passaient sous l'autre formule après un *wash out* (période sans prise de médicament) de 1 à 2 semaines.

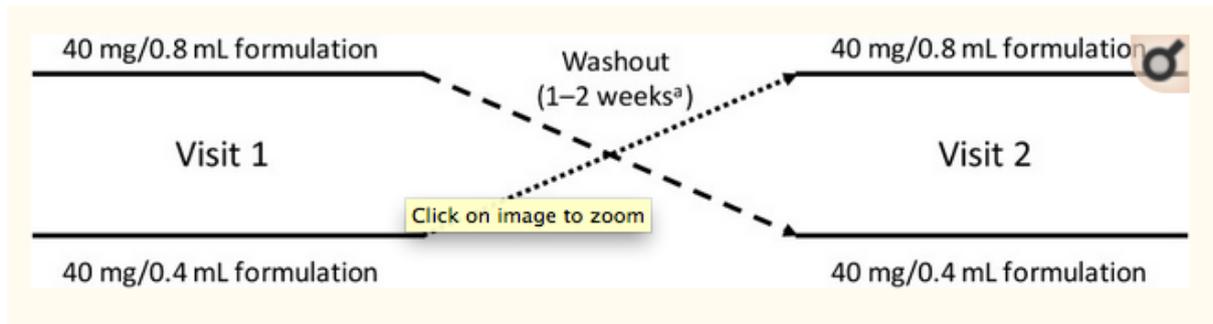


Figure 9. Design de l'étude Nash 2016 (43)

Le premier constat était que la douleur immédiate après injection se révélait significativement moindre pour la nouvelle formule. Cela dit, la douleur perçue 15min après l'injection était identique dans les deux groupes dans l'étude 1. Le second constat est que les auteurs précisent qu'il n'est pas possible de savoir quelle est la raison de cette amélioration (volume d'injection, taille de l'aiguille, formulation ou une combinaison de ces critères) (43).

Cependant le rôle potentiel du citrate dans les douleurs à l'injection est fréquemment mis en avant par les professionnels de santé ainsi que par les laboratoires pharmaceutiques fabriquant un adalimumab « citrate free », pour des raisons évidentes de compétitivité. La douleur à l'injection est multifactorielle, liée à une combinaison d'éléments que ce soit les excipients, le volume d'injection, le site d'injection, le pH, la taille de l'aiguille, le système d'injection, la durée d'injection, la température du produit. Il est important de comprendre qu'il n'a jamais été prouvé que le citrate était le responsable de ces douleurs. Toutefois, l'adage « citrate = douleur » est encore fortement présent dans l'esprit des médecins - dû notamment à la communication du laboratoire AbbVie sur leur nouvelle formulation ou à celle de laboratoires concurrents fabricants de biosimilaires sans citrate - et nous verrons plus tard que ce critère influence leur décision quant au choix d'un biosimilaire. Il est à noter qu'aucune étude comparative ne permet à ce jour de comparer les différents biosimilaires entre eux, notamment sur cette question de douleur à l'injection.

Les dispositifs d'injection

Tout comme la formulation, chaque adalimumab biosimilaire possède son propre dispositif d'injection. Les laboratoires fabricants ont apporté des modifications afin d'obtenir un stylo d'injection différenciant, et plus pratique pour le patient. Parmi ces innovations, nous trouvons une seringue désormais sécurisée pour certains adalimumab, un stylo de seconde génération sans bouton poussoir, et une taille d'aiguille de 27 ou 29 gauges (29 gauges étant l'aiguille la plus fine).

Comparaison des différents adalimumab

Dans le tableau IX de comparaison des différents adalimumab nous examinons Humira® ancienne formulation versus Humira® nouvelle formulation et ses premiers concurrents sur le marché: Imraldi® du laboratoire Biogen, Amgevita® de chez Amgen, Hyrimoz® de Sandoz, Hulio® de Mylan et Idacio® du laboratoire Fresenius Kabi. Nous voyons que chaque adalimumab a ses propres caractéristiques:

- une taille d'aiguille dans le stylo ou la seringue pré-remplie de 27 ou de 29 gaujes
- la présence ou non de latex (pouvant provoquer des allergies)
- le volume d'injection: 0,8 mL pour Humira® ancienne formulation ainsi que pour tous les adalimumab biosimilaires – et 0,4 mL dans la nouvelle formule d'Humira® encore brevetée
- les constituants ou excipients: nous retrouvons des émulsifiants (Polysorbate 20 ou 80), des sucres (mannitol, sorbitol), des acides (acide citrique, acide acétique, acide chlorhydrique) et plusieurs autres composants: chaque adalimumab a sa formulation propre
- la stabilité: l'adalimumab se conserve au réfrigérateur, à 4°C. La durée de conservation varie de 2 à 3 ans (Imraldi® étant la seule référence avec une durée de conservation plus longue). Toutefois, des études ont démontré une stabilité du produit à température ambiante pendant plusieurs jours, ce qui peut s'avérer très utile en cas d'oubli de remettre au frais, de déplacement, de voyage ... L'adalimumab peut être maintenu à des températures allant jusqu'à 25°C pendant 14 jours pour la grande majorité des références : seul Imraldi® peut être conservé 28 jours à 25°C.

En pratique, les cliniciens choisissent en général une ou deux références selon leurs préférences, d'autres ont décidé de tous les essayer avant de se faire une opinion. Il faut également prendre en compte les marchés hospitaliers et les références retenues dans les hôpitaux lors des appels d'offres. En outre, les noms des produits sont plus ou moins facilement mémorisés par les professionnels de santé et cela influence également leur choix, autant que leur affinité ou pratique avec tel ou tel laboratoire pharmaceutique.

Tableau IX. Comparaison des différents adalimumab biosimilaires

	Humira® I Abbvie	Humira® II Abbvie	Imraldi® Biogen	Amgevita™ Amgen	Hyrimoz® Sandoz	Hulla® Mylan	Idacio® Fresenius Kabi
Taille aiguille (Gauge)	Seringue : 27 Stylo : 27	Seringue : 29 Stylo : 29	Seringue : 29 Stylo : 29	Seringue: 29 Stylo : 27	Seringue: 27 Stylo : 27	Seringue: 29 Stylo : 29	Seringue: 29 Stylo : 29
Latex présent?	oui	non	non	oui	oui	non	non
pH	5.2	5.2	5.2	5.2	5.2	5.2	5.2
Volume (ml)/ 40mg	0.8	0.4	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8
Constituants + eau pour injection	• Mannitol • Polysorbate 80	• Mannitol • Polysorbate 80	• Sorbitol • Polysorbate 20	• Saccharose • Polysorbate 80	• Mannitol • Polysorbate 80	• Sorbitol • Polysorbate 80	• Mannitol • Polysorbate 80
	• Acide citrique monohydraté		• Acide citrique monohydraté	• Acide acétique glacial	• Acide citrique monohydraté • Acide chlorhydrique • Acide adipique	• Acide chlorhydrique	• Acide citrique monohydraté
	• Citrate de sodium • Dihydrogène de sodium Phosphate dihydraté • Disodium phosphate dihydraté • Chlorure de sodium • Hydroxide de sodium		• Histidine • Chlorhydrate histidine monohydraté • Citrate de sodium monohydraté	• Hydroxyde de sodium	• Hydroxyde de sodium	• Méthionine • Glutamate monosodique	• Citrate de sodium • Dihydrogène de sodium Phosphate dihydraté • Disodium phosphate dihydraté • Chlorure de sodium • Hydroxide de sodium
Stabilité	4°C : 2 ans 25°C : 14 jours	4°C : 2 ans 25°C : 14 jours	4°C : 3 ans 25°C : 28 jours	4°C : 2 ans 25°C : 14 jours	4°C : 2 ans 25°C : 14 jours	4°C : 2 ans 25°C : 14 jours	4°C : 2 ans 25°C : 14 jours

II.IV. Analyse du marché des biosimilaires de l'adalimumab en Europe

IQVIA Europe, société d'analyse des données de santé, a examiné la situation du marché 3 mois après le lancement des premiers biosimilaires d'Humira®: l'un des premiers constat concerne la pénétration, sur les premiers mois, bien plus lente que prévue – aux alentours de 10% au 3^{ème} mois. Si l'on compare par exemple à la part de marché des biosimilaires d'Herceptin® (trastuzumab) en oncologie, cette dernière côtoie les 30%. Cela s'explique notamment par le fait qu'il existe depuis longtemps des génériques de chimiothérapies, et les oncologues sont plus enclins et habitués à *switcher*. Cela fait partie intégrante de leurs pratiques professionnelles.

Il y a également de grandes disparités selon les pays: la PDM des adalimumab biosimilaires est proche de 20% en Allemagne contre 5% en Espagne, justifiée par des politiques de prix et des réglementations très différentes. En effet, l'écart de prix entre le biosimilaire et son biomédicament de référence varie selon le pays, pouvant aller de -10% à -80%! Le Danemark et les pays Nordiques, souvent cités en exemples, fonctionnent par des appels d'offres nationaux sur le principe du "*winner takes all*" (38): ainsi les biosimilaires ont conquis quasiment 100% du

Partie III: Enjeux économiques relatifs aux biosimilaires

III.I. Accès au marché des biosimilaires

La procédure centralisée

Toute nouvelle invention est protégée par un brevet qui permet à l'inventeur d'avoir des droits d'exclusivité sur la production et la commercialisation de son produit. Ceci est également applicable aux médicaments. Cette protection est accordée pour laisser le temps au laboratoire de récupérer le fort investissement consenti pour développer le médicament (plus d'1,6 milliard d'euros pour un biomédicament) (10). A l'expiration du brevet d'un médicament déjà commercialisé celui-ci tombe dans le domaine public, et une copie du médicament peut alors être réalisée par d'autres laboratoires pharmaceutiques. L'Europe a approuvé son premier biosimilaire en 2006 avec l'arrivée sur le marché de l'hormone de croissance humaine. Depuis, l'expérience acquise au cours des dix dernières années a permis de faire évoluer le cadre juridique de l'accès au marché des biosimilaires. Des *guidelines* scientifiques ont été publiées en 2005 par l'EMA pour aider les industriels à se conformer aux strictes exigences attendues. Ces lignes directrices sont parmi les plus détaillées et les plus rigoureuses en ce qui concerne le développement des biosimilaires, et sont utilisées comme modèle de référence dans de nombreux pays. Etant donné qu'il est impossible de fabriquer une copie "générique" d'un biomédicament en raison de sa complexité et de son procédé de fabrication, les fabricants doivent respecter des critères extrêmement stricts pour démontrer leur bioéquivalence. L'approche biosimilaire décrite par les recommandations se base sur la démonstration de la similarité entre le biomédicament de référence et le biosimilaire: l'objectif étant de prouver la comparabilité des produits en termes de qualité, de procédé de fabrication, de sécurité et d'efficacité (vu dans la partie I.III. Processus de développement des médicaments biosimilaires). Ces recommandations européennes pour le développement de la molécule et l'exercice de comparabilité à plusieurs étapes ont des conséquences sur le dossier d'enregistrement final présenté aux autorités compétentes pour obtenir l'AMM.

Tous les médicaments issus de biotechnologies ainsi que ceux avec une nouvelle substance active dans une indication thérapeutique précise (par exemple le cancer, la neurodégénérescence, les maladies auto-immunes) doivent être approuvés par l'EMA via une Procédure Centralisée (PC) conformément au règlement CE n°726/2004 du Parlement Européen et du Conseil du 31/03/2004 (3). La procédure centralisée est une procédure unique qui permet à la soumission d'une seule demande d'obtenir d'une AMM dans les 28 pays membres de l'UE ainsi que dans les pays de l'espace économique européen (45). La PC aboutit à une seule AMM (RCP, notice et étiquetage sont communs aux 28 États membres et le nom commercial est identique), et autorise l'accès direct à l'ensemble du marché communautaire Européen (5). Le dossier de demande d'AMM est

composé de plusieurs parties documentant:

- La qualité pharmaceutique du produit, conformément au module 3 (partie qualité) du CTD (*Common Technical Document* - qui est le format de dossier pour la soumission des demandes d'AMM). En outre, les attributs de qualité du médicament biosimilaire seront comparés à ceux du biomédicament de référence afin de rechercher les éventuelles différences en termes de structure moléculaire, de propriétés physico-chimiques ou biologiques
- Les éléments comparatifs du profil de sécurité et de toxicologie du candidat biosimilaire. Les données seront de nouveau comparées à celles du médicament princeps, moyennant des études *in vitro* et *in vivo*, sur les principaux marqueurs et critères d'activité (études PK/PD). « Toutes les études sont donc comparatives, dans le but, non pas d'établir le profil de sécurité du médicament (celui-ci est connu avec le médicament de référence), mais d'identifier d'éventuelles différences de profil pharmacologique qui pourraient avoir un impact sur le profil d'efficacité clinique » rappelle l'ANSM dans son Etat des lieux sur les médicaments biosimilaires (5)
- Enfin, un dossier clinique comportant des données d'efficacité clinique et de tolérance, dans l'objectif d'établir une équivalence thérapeutique entre le médicament de référence et son biosimilaire.

Le dossier de demande d'AMM repose donc avant tout sur une notion de comparaison avec un médicament de référence, et surtout nécessite de collecter et soumettre des données dans les trois domaines de la qualité, de la sécurité et de l'efficacité clinique (à l'inverse d'un médicament générique où le dossier de qualité et l'étude de la bioéquivalence suffisent). Les données sont ensuite évaluées par le Comité pour l'évaluation des médicaments à usage humain (CHMP) et par le Comité pour l'évaluation des risques en matière de Pharmacovigilance (PRAC) de l'EMA, ainsi que par des experts de l'UE spécialistes des médicaments biologiques biosimilaires. L'évaluation par l'EMA donne lieu à un avis scientifique, qui est ensuite envoyé à la Commission Européenne. C'est cette dernière qui décide d'octroyer ou non une AMM officielle Européenne (3).

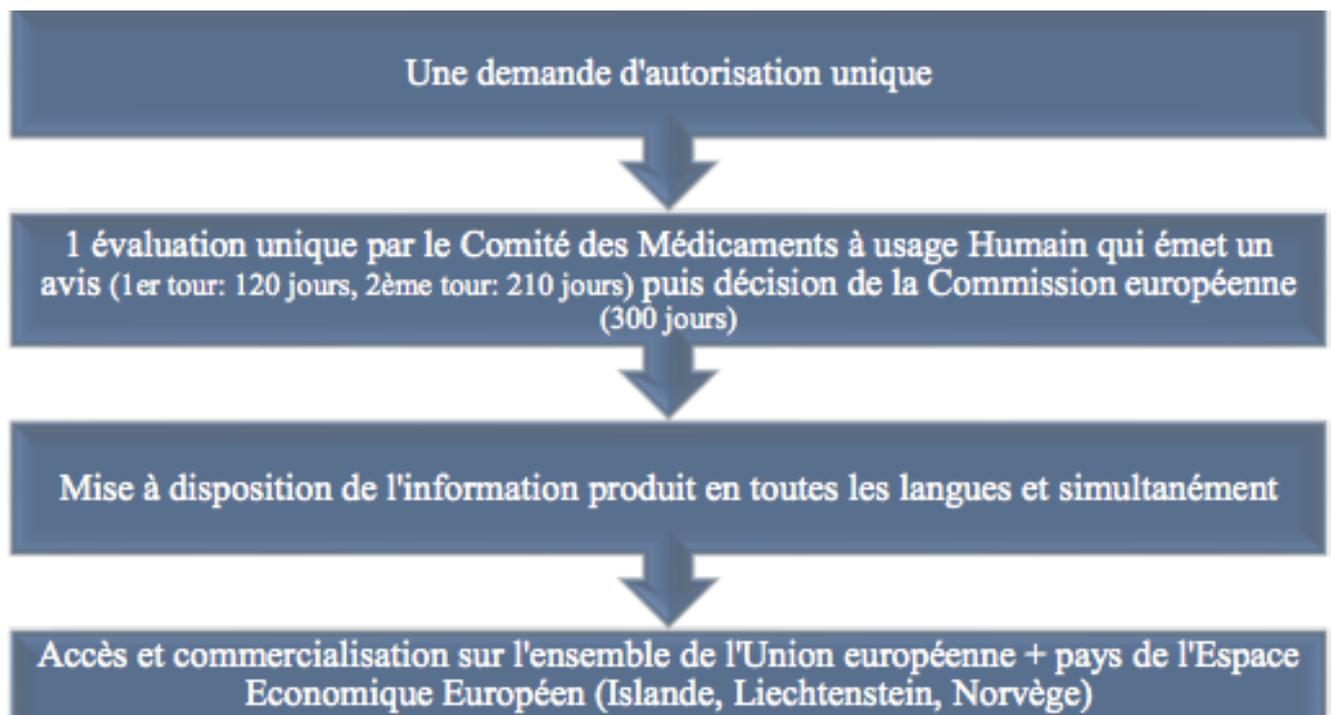


Figure 10. Vue d'ensemble de la procédure centralisée (4)

Extrapolation des indications

En Europe, les médicaments biosimilaires bénéficient comme nous l'avons vu précédemment d'un développement clinique allégé par rapport au biomédicament de référence en termes de critères de jugement clinique. Le biosimilaire garde la même DCI et les mêmes mentions légales que le biomédicament de référence (26). De plus, sur la base du principe d'exercice de comparabilité, si un biosimilaire présente une haute similarité avec son biomédicament de référence et qu'il démontre une sécurité et une efficacité comparables pour une indication thérapeutique donnée – l'indication la plus sensible et la plus pertinente à détecter la (non)-similarité - les données de sécurité et d'efficacité peuvent être extrapolées aux autres indications de l'AMM (3). C'est le principe d'extrapolation des indications. L'indication la plus sensible est choisie par le laboratoire pharmaceutique en accord avec l'EMA. En ce qui concerne les adalimumab biosimilaires, l'indication dite la plus sensible est souvent la polyarthrite rhumatoïde, car les critères cliniques différenciants sont plus facilement décelables (exemple le nombre d'articulations touchées) que dans les MICI. L'essai clinique de phase III est donc souvent réalisé dans cette indication de rhumatologie et permettra selon le principe d'extrapolation des indications d'obtenir des indications en gastro-entérologie, en dermatologie et en ophtalmologie. Certaines indications du biosimilaire ne nécessitent donc aucune études cliniques supplémentaires (ce qui justifie son prix inférieur), et nous verrons par la suite que cela pose encore problème à certains praticiens.

L'extrapolation est un principe scientifique bien établi qui est utilisé depuis de nombreuses années, notamment lorsqu'un biomédicament de référence approuvé dans plusieurs indications subit d'importants changements de fabrication (par exemple une nouvelle formulation, un déménagement du site de production, un changement de filtre...) qui peuvent engendrer des variations de la qualité du produit final. Des études de comparabilité permettent de mesurer l'effet potentiel de ces modifications sur la performance clinique du biomédicament, et si des études cliniques sont nécessaires, elles sont menées dans une indication pertinente. Ensuite, l'extrapolation aux autres indications est en général possible (3). L'EMA précise que "l'extrapolation des données à d'autres indications est toujours étayée par des éléments de preuves scientifiques tirés d'études de comparabilité (qualité, cliniques et non cliniques) solides" (13). Si la comparabilité est prouvée au niveau structurel, fonctionnel, pharmacodynamique et pharmacocinétique, et que l'efficacité est comparable, dans ce cas les effets indésirables liés devraient être les mêmes et se produire à des fréquences similaires (3).

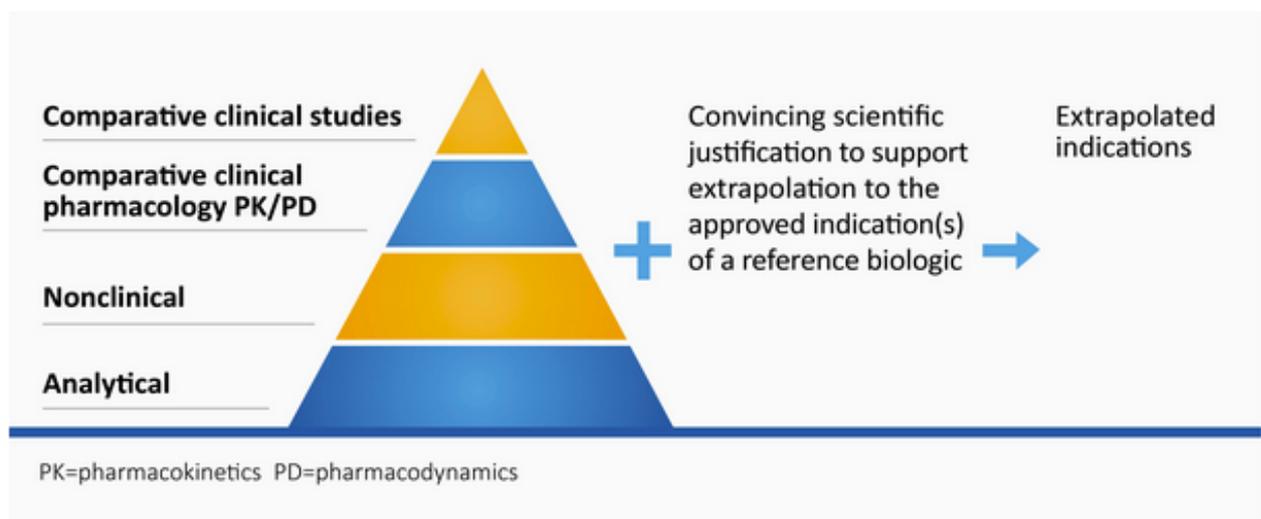


Figure 11. Le processus d'extrapolation des indications (46)

Lorsque le mécanisme d'action du principe actif et le(s) récepteur(s) ciblé(s) impliqués sont les mêmes dans l'essai clinique présenté et dans les indications à extrapoler, il n'y a généralement pas de problématique (47). Mais l'extrapolation des indications n'est pas automatique et requiert parfois des données supplémentaires lorsque le mode d'action ou la pharmacologie diffèrent, ou concernant les données d'immunogénicité. En outre, si le principe d'extrapolation des indications fait partie intégrante du concept de comparabilité et du développement allégé des biosimilaires, il est étudié au cas par cas en fonction du principe actif, du ou des mécanismes d'actions en jeu et des populations concernées (26). L'extrapolation doit être considérée à la lumière de la totalité des données, à savoir les données de qualité, les données non cliniques et cliniques. Enfin, il est important de garder en tête que l'appréciation de la balance

bénéfice/risque d'un médicament au moment de son homologation comporte toujours une certaine incertitude, laquelle est moindre pour un biosimilaire qu'un nouveau médicament innovant (47).

Fixation du prix des biosimilaires

Le prix d'un médicament est négocié entre le laboratoire fabricant et le CEPS. Cette négociation prend en compte l'ASMR c'est-à-dire la valeur ajoutée thérapeutique, le prix des médicaments concurrents à même visée thérapeutique, la population cible, les volumes de ventes prévisionnels. Les biosimilaires étant encore relativement récents sur le marché, la fixation de leur prix n'est pas aussi encadrée que celle des génériques avec des quotas de baisse de prix connus à l'avance. La tarification en 2015 des premiers biosimilaires sert ainsi de référence, sachant qu'il faut distinguer le marché hospitalier du marché de ville.

▪ Le marché hospitalier

« A l'hôpital, où les médicaments inscrits sur la liste en sus de la T2A sont achetés sur appel d'offres par les PUI, le CEPS reste en ligne avec sa doctrine de fixation des prix des génériques. Le Comité donne au biosimilaire le même tarif que celui de son médicament biologique ou biomédicament de référence » (48). A l'hôpital, pour être inscrit sur la liste en sus, le médicament doit respecter l'ensemble de ces critères :

- Un SMR majeur ou important dans l'une ou les indications considérées
- Un AMSR I (majeur), II (important) ou III (modéré) dans l'une ou les indications considérées
- «Un rapport supérieur à 30 % entre, d'une part, le coût moyen estimé du traitement dans l'indication thérapeutique considérée par hospitalisation et, d'autre part, les tarifs de la majorité des prestations dans lesquelles la spécialité est susceptible d'être administrée dans l'indication considérée» (49)

Ces conditions sont présumées remplies par les médicaments biosimilaires lorsque le biomédicament de référence est inscrit sur la liste en sus (49). Le CEPS fixe alors un tarif de responsabilité (TR) qui représente le tarif maximal pris en charge par la collectivité, autrement dit la base de remboursement. Abaissé de 10% par rapport au prix du biomédicament de référence, ce TR est le même pour le biomédicament de référence et pour le biosimilaire. Cela permet la négociation de manière équitable lors des appels d'offre. Si le prix obtenu est en-dessous du TR, la différence est équitablement répartie entre l'établissement de santé et l'assurance maladie. Ensuite, les prix sont suivis par le CEPS permettant la réévaluation régulière du TR à la baisse (50).

▪ Le marché de ville

Selon le dernier rapport d'activité du CEPS, un accord sur la tarification et la régulation des biosimilaires et de leur biomédicament de référence a été trouvé en 2017, comprenant:

- 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,
- un calendrier de décote de prix "au fil de l'eau" en ville (24 mois puis 18 mois) puis la réalisation de baisses visant à la convergence des prix. La décote au fil de l'eau en ville étant liée aux PDM respectives du biomédicament de référence et de ses biosimilaires (50)

III. II. Evolution de la réglementation liées aux biosimilaires en France en 2019

Loi de Financement de la Sécurité Sociale 2014

Dans l'article 47 de la LFSS 2014 relatif aux médicaments biosimilaires:

- est créée la liste de référence des groupes biologiques similaires (voir Annexe 1) consultable sur le site de l'ANSM et actualisée régulièrement.
- En ce qui concerne la prescription de biosimilaires en 2014, selon l'article L. 5125-23-2. – "Dans le cas où le prescripteur initie un traitement avec un médicament biologique, il porte sur la prescription la mention expresse "en initiation de traitement". Lors du renouvellement du traitement, sauf dans l'intérêt du patient, le même médicament biologique que celui initialement délivré au patient est prescrit et le prescripteur porte sur la prescription la mention express "non substituable, en continuité de traitement". Dans tous les cas, le prescripteur peut exclure, pour des raisons particulières tenant au patient, la possibilité de substitution par la mention expresse "non substituable" portée sur la prescription sous forme exclusivement manuscrite" (51). La prescription d'un médicament biologique s'effectue donc à ce moment en priorité en initiation de traitement sur des patients naïfs ou en renouvellement dans le cadre de la continuité de traitement.
- En ce qui concerne la dispensation selon l'article L. 5125-23-3. – "Par dérogation au premier alinéa de l'article L. 5125-23, le pharmacien peut délivrer, par substitution au médicament biologique prescrit, un médicament biologique similaire lorsque les conditions suivantes sont remplies (...)" il est fait état d'un droit de substitution pour les pharmaciens d'officine sous certaines conditions. Pour autant, il est indiqué au quatrième alinéa de cet article que " Les modalités d'application du présent 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 »

(51). Or ce décret n'a à ce jour jamais été publié, et n'est donc pas applicable en l'état.

Code de la Santé Publique Janvier 2016

L'article 149 du Code de la Santé Publique de Janvier 2016 annonce l'obligation de prescription d'un médicament biologique ou biosimilaire en nom de marque + DCI (exemple: IMRALDI® 40 mg, adalimumab, stylo pré-rempli).

« Par dérogation au premier alinéa, la prescription de l'un des médicaments mentionnés aux 6°, 14°, 15° et 18° de l'article L. 5121-1, ainsi qu'aux a et d du 1 de l'article 2 du règlement (CE) n° 1394/2007 du Parlement européen et du Conseil, du 13 novembre 2007, concernant les médicaments de thérapie innovante et modifiant la directive 2001/83/ CE ainsi que le règlement (CE) n° 726/2004 comporte, aux côtés de la dénomination commune du médicament, le nom de marque ou le nom de fantaisie » (52).

Nouvelle position de l'ANSM - Mai 2016

En mai 2016, l'ANSM publie un rapport intitulé "Etat des lieux sur les médicaments biosimilaires" (5) qui s'ouvre pour la première fois à la notion d'interchangeabilité sous certaines conditions. Conséquence de l'évolution des connaissances et du recueil de données sur les biosimilaires au sein de l'UE, l'ANSM conclue qu'une position excluant le *switch* en cours de traitement n'est plus justifiée. " Ainsi, si tout échange non contrôlé entre médicaments biologiques (médicaments biosimilaires ou médicaments de référence) doit être évité, une interchangeabilité peut toutefois être envisagée à condition de respecter les conditions suivantes:

1. un patient traité par un médicament biologique doit être informé d'une possible interchangeabilité entre deux médicaments biologiques (médicament de référence et/ou médicament biosimilaire) et donner son accord ;
2. il doit recevoir une surveillance clinique appropriée lors du traitement ;
3. une traçabilité sur les produits concernés doit être assurée." (5)

Loi de Financement de la Sécurité Sociale 2017

Dans cette loi de 2017, l'interchangeabilité à tout moment du traitement (sous contrôle du prescripteur) est officiellement adoptée. Cette disposition permettra de lever les freins liées au référencement et à l'utilisation des biosimilaires notamment en milieu hospitalier. « 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 » (53).

Instruction du 3 août 2017

L'instruction DGOS/DSS/DGS/CNAMTS du 3 août 2017 marque un tournant dans la perception des biosimilaires en fixant ce nouveau cadre législatif de prescription et en autorisant l'interchangeabilité en cours de traitement. L'instruction fixe également des objectifs à respecter pour la promotion des biosimilaires. Tout d'abord il est rappelé que « la prescription d'un médicament biosimilaire induit la même obligation d'information du patient ou de traçabilité que les médicaments biologiques de référence, mais aucune obligation supplémentaire » (54). En effet, toute prescription d'un médicament est accompagnée d'une information adaptée au patient. Qui plus est, aucune traçabilité supplémentaire n'est prévue lors du *switch* vers un biosimilaire que la traçabilité inhérente à l'ensemble des médicaments biologiques.

L'instruction s'intéresse plus particulièrement aux PHEV, c'est-à-dire aux médicaments délivrés aux patients ambulatoires en milieu hospitalier (tel qu'Humira®). Pour les PHEV, la prescription systématique d'un médicament biosimilaire doit être encouragée. L'objectif de l'instruction est triple :

- initier plus de 70% des patients avec un biosimilaire plutôt qu'avec le médicament biologique de référence
- encourager le changement en cours de traitement vers un biosimilaire (*switch*)
- préférer à deux stratégies thérapeutiques équivalentes la plus efficiente, c'est à dire celle disposant d'un biosimilaire dans son arsenal (21).

Ces objectifs semblent très positifs et préfigurent d'une volonté des autorités de promouvoir les biosimilaires, mais ce taux de 70% d'initiation par biosimilaire est donné sans précisions sur une date limite ou sur un taux de progression à mettre en place.

Stratégie Nationale de Santé 2018-2022

Dans la Stratégie Nationale de Santé 2018-2022, la Ministre de la Santé Agnès Buzyn souhaite accentuer la pénétration des génériques et des biosimilaires : « Tous les médicaments princeps ou génériques sont soumis au même encadrement garantissant la qualité, l'efficacité et la sécurité du médicament. Le potentiel d'économies pour la protection sociale est très important, et c'est un levier précieux pour pouvoir dégager des ressources pour financer l'innovation. Toutefois, certains freins subsistent dans notre pays, davantage que dans les autres pays européens : en 2015, moins d'une boîte de médicaments remboursables sur trois est une boîte de génériques contre plus de trois sur quatre en Allemagne et au Royaume-Uni » (55).

Deux lignes conductrices sont alors émises pour développer les génériques et biosimilaires dans les prochaines années :

- Franchir une nouvelle étape avec un accompagnement renforcé des prescripteurs grâce au développement et à la mise à disposition d'outils numériques, avec pour objectif d'atteindre « 1 médicament sur 2 prescrit dans le répertoire » en 2020.
- « Promouvoir les médicaments biosimilaires qui présentent la même efficacité, la même qualité et une sécurité comparable au médicament biologique de référence, avec pour objectif d'atteindre 80 % de pénétration des biosimilaires sur leur marché de référence d'ici 2022 » (55).

Loi de Financement de la Sécurité Sociale 2020

En fin d'année 2019, le gouvernement planchait sur la Loi de Financement de la Sécurité Sociale 2020 (LFSS), avec en jeu la suppression du droit de substitution des biosimilaires par le pharmacien (un droit resté non applicable en l'absence de publication du décret). L'avant-projet de loi, dans son article 29, supprimait purement et simplement l'article porté au Code de la santé publique encadrant la substitution biosimilaire par le pharmacien. La suppression serait discrète, puisqu'il s'agit d'une phrase de l'article 29 de l'avant-PLFSS 2020: « Les articles L. 5125-23-2 et L. 5153-23-3 sont abrogés » (56). Cette décision engendra des discussions entre le gouvernement et les syndicats pharmaceutiques. Voté en première lecture à l'Assemblée Nationale, le projet de LFSS 2020 est ensuite arrivé au Sénat. Lors de l'examen en nouvelle lecture du PLFSS le 30 novembre 2019, le Sénat a lui adopté le droit de substitution des biosimilaires par le pharmacien, abrogeant la suppression de celui-ci votée par les députés: « Après le 3° de l'article L. 5125-23-3, il est inséré un 3° bis ainsi rédigé: « 3° bis (nouveau) - La substitution n'est pas exclue par une recommandation établie, après consultation des professionnels de santé et des associations agréées d'usagers du système de santé, et publiée par l'agence mentionnée à l'article L. 5311-1 » (soit l'ANSM) (57). Ce rebondissement inquiétait peu les syndicats pharmaceutiques car l'amendement adopté pouvait être modifié en lecture, ou au vote définitif du PLFSS par l'Assemblée Nationale. Finalement, le PLFSS 2020 adopté par l'Assemblée Nationale supprime bien le droit de substitution des officinaux, et place le médecin au coeur de la décision de prescription d'un biosimilaire.

III.III. Mesures incitatives à la prescription des biosimilaires

Article 51 de la LFSS 2018 – Expérimentation nationale groupe etanercept et insuline glargine

La politique de santé actuelle est donc très favorable à l'utilisation des biosimilaires, de même qu'orientée économies de santé dans un contexte sociétal difficile. Nous avons relaté les évolutions réglementaires des

dernières années, attardons nous maintenant sur les incitations financières mises en place pour encourager la promotion de ces biologiques similaires. Les biosimilaires constituent un levier majeur dans les économies de santé, l'efficacité des soins et le développement de nouvelles innovations. Malgré cela et l'évolution de la réglementation permettant maintenant d'interchanger à tout moment du traitement un médicament biologique par son similaire, beaucoup de médecins hospitaliers et libéraux sont encore sceptiques à leur prescription - en particulier au *switch* en cours de traitement. Effectivement, la pénétration naturelle des biosimilaires la première année de commercialisation est bien plus faible (très inférieure à 10%) que celle enregistrée pour les génériques, qui peuvent être substitués aux médicaments chimiques ayant perdu leur brevet (et pour lesquels le taux de pénétration est supérieur à 60 %) (58). Le gouvernement, appuyé par les organismes sanitaires (ARS, Caisses d'Assurance Maladie et OMEDIT), a par conséquent élaboré plusieurs mesures incitatives pour favoriser l'accroissement des biosimilaires.

L'instruction n° DSS/1C/DGOS/PF2/2018/42 du 19 février 2018 (45) est relative à l'incitation à la prescription hospitalière de médicaments biologiques similaires délivrés en ville. Cette expérimentation, publiée à travers l'arrêté du 3 août 2018 puis du 12 février 2019, s'inscrit dans le cadre du programme d'innovation en santé issu de l'article 51 de la LFSS 2018. L'objectif est multiple: récompenser financièrement les établissements hospitaliers qui augmentent leur utilisation de biosimilaires au sein des prescriptions hospitalières exécutées en ville (PHEV), et plus globalement améliorer la prise en charge, l'accès aux soins et l'efficacité du système de santé. Ce projet sert également à recueillir des informations relatives au contexte et à la motivation des professionnels de santé dans leur choix de produit. L'appel à projets concerne deux molécules: l'étanercept (biomédicament de référence Enbrel®), un anti-TNF α , et ses biosimilaires (Benepali® et Erelzi®). Et l'insuline glargine (biomédicament de référence Lantus®) et son biosimilaire Abasaglar®. Le dispositif d'intéressement s'adresse à tous les établissements ayant signé un CAQES, et se présente sous deux formes, sachant qu'un établissement ne peut pas répondre des deux dispositifs:

- **Un dispositif général d'intéressement de 20% adressé à tous les établissements**

La rémunération est calculée selon les unités de biosimilaires délivrées pendant l'année 2018 (avec un effet rétroactif). Elle correspond à 20% de l'écart de prix entre le médicament biosimilaire et son biomédicament de référence, pour la part de ce prix prise en charge par la sécurité sociale. Sur la base des prix en vigueur en décembre 2017, voici la rémunération fixée :

Groupe de médicaments	Rémunération
-----------------------	--------------

Etanercept	30,00 euros
Insuline glargine	1,75 euros

Tous les établissements prescripteurs de biosimilaires se retrouvent automatiquement dans ce dispositif à 20% d'intéressement. Seules les prescriptions hospitalières exécutées en ville sont prises en compte, ainsi que les renouvellements. Ces prescriptions sont tracées à l'aide du numéro Finess (Fichier national des établissements sanitaires et sociaux) de l'établissement sur l'ordonnance. La rémunération est versée au cours de l'année 2019 à la direction de l'hôpital et non aux services prescripteurs concernés. Pour pouvoir en bénéficier, l'établissement de santé doit transmettre à l'ARS et à la CPAM la liste des médecins prescripteurs de l'hôpital.

- **Un dispositif expérimental de 30% dirigé directement vers les services pour certains hôpitaux retenus par appel à projet**

Pour la première fois, ce projet expérimental est initié afin d'évaluer l'intérêt d'une incitation directe d'un ou de quelques services hospitaliers versus l'établissement de soins entier. Cela est pertinent quand on sait que seules quelques spécialités prescrivent l'etanercept (à savoir rhumatologues, dermatologues, ou internistes). En clair, l'objectif est double: évaluer si la mise en place d'une rémunération incitative pour les services hospitaliers participants permet d'accélérer le taux de pénétration des médicaments biosimilaires- Et comparer l'évolution du taux de pénétration des produits biosimilaires par rapport à celui observé dans les établissements ne participant pas à l'appel à projets, c'est-à-dire les hôpitaux avec 20% d'intéressement (59). La rémunération est basée sur la sélection d'un projet d'expérimentation innovant accompagné d'un plan d'action incitatif mis en place à l'hôpital (voir Annexe 2. Dossier de candidature) (45). Chaque établissement de soins remplit à cet effet un dossier de candidature qui sera envoyé à l'ARS correspondante. A l'issue: le Ministère des Solidarités et de la Santé a retenu 45 établissements hospitaliers (sur 78 candidatures), comprenant des CHU, CH et établissements privés. La liste des services retenus a été publiée dans l'arrêté du 3 août 2018 qui autorise l'expérimentation pour une durée de trois ans à compter du 1er octobre 2018.

J'ai eu l'occasion dans mon travail de côtoyer des services hospitaliers volontaires dans la rédaction du dossier de candidature pour le groupe etanercept. Ce sont souvent des services de rhumatologie ou dermatologie, épaulés par le pharmacien hospitalier qui imaginent collectivement un plan d'action à mettre en place dans leur(s) service(s) afin d'optimiser la démarche biosimilaire. Il peut s'agir de former et coordonner les équipes soignantes sur les biosimilaires, de mettre en place des entretiens d'éducation thérapeutique, de choisir une infirmière dédiée pour répondre aux questions des patients, de créer un document expliquant ce que sont les biosimilaires etc ... A l'aide de données chiffrées sur leur patientèle et leurs prescriptions habituelles, les médecins peuvent avoir une estimation

du montant de la rémunération à la clé qui peut s'avérer importante pour les moyens et gros hôpitaux. Le plus souvent, cette rémunération sera utilisée pour engager du personnel soignant supplémentaire, pour l'achat de matériel médical pour le service hospitalier ou pour financer des activités de recherche. Les services hospitaliers volontaires s'engagent également sur des volumes de prescription de biosimilaires à un an d'expérimentation (atteignant parfois 70%). La rémunération, plus attractive, est calculée comme précédemment avec un taux de 30% d'intéressement :

Groupe de médicaments	Rémunération
Etanercept	45,00 euros
Insuline glargine	2,63 euros

A titre d'exemple, cette rémunération de 45 euros/ unité de biosimilaire d'étanercept correspond à $45 \times 13 = 585$ euros d'économies/ patient/ an pour l'hôpital (selon la posologie en vigueur d'une boîte/ unité par mois et de 52 semaines par an). IQVIA (anciennement IMS), société réalisant des analyses chiffrées pour l'industrie pharmaceutique, avait fait une estimation selon les données XPONENT 2017 d'un potentiel d'intéressement sur l'ensemble des CHU pour l'étanercept s'élevant à près de 5 millions d'euros:

Etanercept 2018	Source: Dépenses PHEV 2017	Potentiel d'intéressement 2018 (et 2019)
27 CHUs + 2 CHR	63 571 636 euros	4 867 565 euros

Et, comme nous allons le voir par la suite (voir chapitre Article 51-Expérimentation nationale groupe adalimumab), une expérimentation semblable sera mise en place en 2019 concernant l'adalimumab avec des économies potentielles de plus de 11 millions d'euros!

Adalimumab 2019	Source: Dépenses PHEV 2017	Potentiel d'intéressement 2019
27 CHUs + 2 CHR	154 849 340 euros	11 410 452 euros

L'OMEDIT résume très bien les objectifs de ce projet dans son cahier des charges : « la présente expérimentation a pour but d'accroître le taux de recours aux médicaments biosimilaires (...). L'augmentation substantielle de ce taux conduirait à réaliser le double objectif qui est d'une part d'offrir une plus grande sécurité d'approvisionnement des médicaments biologiques concernés en augmentant le nombre d'alternatives thérapeutiques disponibles, et d'autre part de dégager des marges d'efficience sur ces classes de médicaments pour permettre la prise en

charge d'autres traitements thérapeutiques plus coûteux et plus innovants" (58).

Ces expérimentations sont une avancée majeure dans le paysage des biologiques similaires, seulement les rémunérations promises sont différées dans le temps et ne reviennent pas toujours directement aux prescripteurs, servant à combler les déficits hospitaliers. L'intérêt réel perçu par les médecins risque de ne pas être continu et assez suffisant pour représenter un véritable levier de prescription. Autre problème: les mesures incitatives proposées jusque maintenant ne concernent que les services hospitaliers, alors que beaucoup de patients sont suivis de manière régulière par un spécialiste libéral. Le médecin libéral n'est pas impliqué dans la prise de décision, l'hospitalier profitant du renouvellement annuel de la PIH pour prescrire un biosimilaire. Ce qui peut induire une frustration et une inadéquation des discours entre le spécialiste hospitalier et libéral, pouvant conduire à un effet nocebo du patient. Le médecin libéral doit être formé et intégré à la décision biosimilaire pour pérenniser leur prescription.

Retours sur l'enquête liée à l'expérimentation Article 51 biosimilaires

Conduite au 1er trimestre 2019 sur les 45 établissements retenus pour l'expérimentation, cette enquête a été l'occasion de faire le point 6 mois après le lancement du projet, ainsi que d'identifier les potentiels besoins et accompagnement des acteurs. 33 établissements ont répondu sur les 45 concernés (taux de réponse de 73%) (60).

Au final, les principaux résultats de cette enquête pourraient être résumés ainsi :



Une acceptation très élevée des biosimilaires en initiation de traitement avec une bonne implication des différents acteurs hospitaliers.



Quelques difficultés pour les switches de traitement, dans les relations avec les professionnels de santé en ville et dans la visibilité de l'impact des actions menées.

Figure 12. Retours sur l'enquête liée à l'expérimentation article 51 biosimilaires - Avril 2019 (60)

Nous retrouvons ici les principales barrières connues liées à l'utilisation des biosimilaires notamment concernant l'interchangeabilité, la communication entre médecin hospitalier et libéral (qui renouvelle le traitement); et pour finir l'impression des praticiens de faire un "effort" qui n'est ni visible ni récompensé.

Nous allons nous concentrer maintenant sur les résultats de l'enquête du groupe etanercept. Tous les établissements retenus ont commencé la mise en place d'actions intra-hospitalières: mise en place de programmes d'éducation thérapeutique, élaboration d'outils d'information à destination des patients et des équipes soignantes, formation des internes et infirmières aux biosimilaires, ainsi que référencement du biosimilaire dans le livret thérapeutique. De nouvelles actions sont prévues courant 2019 pour accomplir au mieux les objectifs fixés: l'organisation de réunions et journées dédiées aux biosimilaires avec les professionnels de ville, l'envoi de mailings, la mise en place d'une étude consacrée à l'impact d'une information dédiée sur les intérêts des biosimilaires, la désignation de référents ou encore la réalisation d'une enquête sur les médecins libéraux et leurs motifs de *switch* (quand il existe) (60). Autant d'actions intéressantes et encourageantes qui démontrent l'évolution des mentalités. Par ailleurs, l'initiation par un biosimilaire ne semble pas poser de problème et la plupart des établissements modifient leurs pratiques en ce sens (beaucoup de centres aujourd'hui initient 100% de leurs patients avec un biosimilaire). C'est le *switch* en cours de traitement, notamment par crainte de refus du patient ou d'effet nocebo, par manque de temps en consultation, qui est difficile. Il nécessite une organisation pluridisciplinaire dans le service, une maîtrise du sujet afin de l'exposer au patient ... dans un environnement hospitalier toujours plus délétère. Enfin, les trois quarts des établissements identifient un besoin d'accompagnement dans le cadre de cette expérimentation. Ils souhaitent en effet avoir une meilleure vision chiffrée concernant les données de PHEV, les renouvellements en ville ainsi que l'impact financier qui en découle pour leur centre. Est mis en avant également le manque de soutien institutionnel, une demande de documents nationaux légitimant la démarche, une meilleure sensibilisation auprès des médecins libéraux et des patients, et la mise en place d'outils informatiques locaux adaptés (60). Autant de points éclairés qui conditionnent la réussite de ce projet et la bonne pénétration des biosimilaires sur le marché. Seulement certaines de ces demandes vont manifestement mettre un certain temps à se développer et s'ancrent dans les moeurs.

Article 51 – Expérimentation nationale groupe adalimumab

Le premier appel à projets national (autorisé par l'arrêté du 3 août 2018) concernait comme nous l'avons vu deux groupes de médicaments: l'étanercept et l'insuline glargine. Quelques mois plus tard, le cahier des charge de cet appel à projets est modifié afin d'intégrer une troisième molécule à l'expérimentation: l'adalimumab (Humira®). Cette modification fait l'objet d'un second appel à projets autorisé par l'arrêté du 15 février 2019 (59). Les établissements sélectionnés lors du 1^{er} appel à projets peuvent candidater à cette seconde expérimentation si ils le souhaitent, ainsi que tout établissement faisant l'objet d'un CAQES. En remplissant un dossier de candidature comme précédemment, les hôpitaux renseignent

le nombre de patients traités par adalimumab, exposent par quels recours ils comptent accroître leur prescription de biosimilaire, s'engagent sur un pourcentage évolutif de prescriptions au bout d'une année d'expérimentation et renseignent comment ils souhaitent répartir la dotation financière (dans le cas où l'établissement de soins est retenu).

L'incitation financière est calculée en fonction du taux de recours aux biosimilaires de l'adalimumab et du volume de prescription de l'établissement de santé. Elle correspond à 30% de l'écart de prix par unité entre le biosimilaire et son médicament biologique de référence pour la part prise en charge par l'assurance maladie, donc à 43,035 euros par boîte:

Groupe de médicaments	Rémunération
Adalimumab	43,035 euros

“Compte tenu des coûts anticipés de l'expérimentation, il est attendu une économie nette pour l'assurance maladie d'environ 21 millions d'euros en 2019 et 2020 pour le groupe adalimumab” (59). L'arrêté du 12 avril 2019 fixe la liste des établissements retenus dans le cadre de l'extension au groupe adalimumab de l'expérimentation pour l'incitation à la prescription de biosimilaires en PHEV (voir Annexe 3).

Partie IV: Enjeux sanitaires relatifs aux biosimilaires

IV.I. NOR-SWITCH: une étude pionnière dans l'interchangeabilité

Un biomédicament de référence doit faire l'objet pour sa mise sur le marché d'un développement pré-clinique et clinique extensif dans toutes ses indications, ce qui est le cas pour Humira® par exemple. Tous les éléments recueillis dans ces études vont servir de référence pour démontrer la sécurité et l'efficacité du biosimilaire. Les études de mise sur le marché demandées pour le biosimilaire doivent démontrer une efficacité et une sécurité comparable au princeps dans au moins une indication donnée. Malgré la démonstration de la biosimilarité, une inquiétude s'est levée dans la communauté médicale concernant l'immunogénicité éventuelle liée à l'utilisation d'un biosimilaire après un premier traitement par le médicament biologique de référence. C'est pourquoi plusieurs études d'interchangeabilité ont été publiées. Ce sont des études cliniques post-AMM aussi appelées études de phase IV qui viennent en complément de celles réalisées au cours du développement (les études de phase I, II et III). Ces études de phase IV rentrent dans le cadre de la surveillance post-commercialisation (4).

Les résultats de l'étude NOR-SWITCH ont été publiés en juin 2017 dans le Lancet. Il s'agit une étude multicentrique réalisée par le gouvernement

norvégien, dont l'objectif était de tester l'interchangeabilité (*switch*) de l'infliximab de référence (Remicade®) vers un de ses biosimilaires (CT-P13). Cette étude randomisée, en double aveugle (ni le patient ni le médecin ne sait si le patient reçoit Remicade® ou CT-P13), a comparé l'efficacité et la tolérance du traitement par infliximab dans 2 groupes parallèles: l'un interchangé par le biosimilaire, l'autre poursuivant le biomédicament de référence.

Les patients inclus étaient des adultes atteints d'une maladie inflammatoire rhumatologique (polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ou rhumatisme psoriasique), digestive (rectocolite hémorragique, maladie de crohn) ou dermatologique (psoriasis en plaques) (61). L'ensemble de ces patients ont été recrutés dans 25 hôpitaux norvégiens, chaque hôpital étant considéré comme un centre d'étude. Cette étude d'équivalence a duré 52 semaines, et compte 482 patients dont les caractéristiques initiales dans les 2 bras de traitement étaient identiques:

- 1er bras: patients traités par Remicade® puis interchangés avec le biosimilaire (N= 241, un patient ayant retiré son consentement)
- 2ème bras: patient traité avec le médicament de référence (N=241)

L'objectif de l'étude est d'évaluer la sécurité et l'efficacité d'un *switch* entre le biomédicament de référence et le biosimilaire, en comparant avec la sécurité et l'efficacité du traitement continu par Remicade®. La marge d'équivalence retenue est -15%; +15%. Le critère d'évaluation principal est l'aggravation de la maladie pour les 6 indications étudiées (4). A la fin des 52 semaines, l'évolution clinique des patients a été analysée:

- Les taux d'aggravation de la maladie étaient équivalents dans les 2 groupes de traitement: 26,2 % sous infliximab de référence versus 29,6 % sous biosimilaire, avec une différence ajustée de 4,4 % (IC95 % compris entre 12,7 et 3,9) illustrés Figure 13.
- Il est à noter que chez les patients atteints de la maladie de Crohn, 21,1 % des cas s'étaient aggravés sous infliximab de référence et 36,5 % sous CT-P13, ce qui correspond à une différence de 14,3 % (IC95) entre les deux groupes. La différence étant inférieure à 15 % (seuil de non-infériorité défini initialement), elle n'est pas significative et les deux bras de traitements étaient considérés comme équivalents. Dans la rectocolite hémorragique, 9,1 % s'étaient aggravés sous infliximab princeps et 11,9 % sous biosimilaire, avec une différence de 2,6 % (IC95 %) (62).
- La fréquence des événements indésirables était similaire entre les deux groupes (voir Tableau XI ci-dessous).
- La tolérance de l'infliximab de référence et celle de son biosimilaire étaient comparables.

Disease worsening at Week 52^{#17}

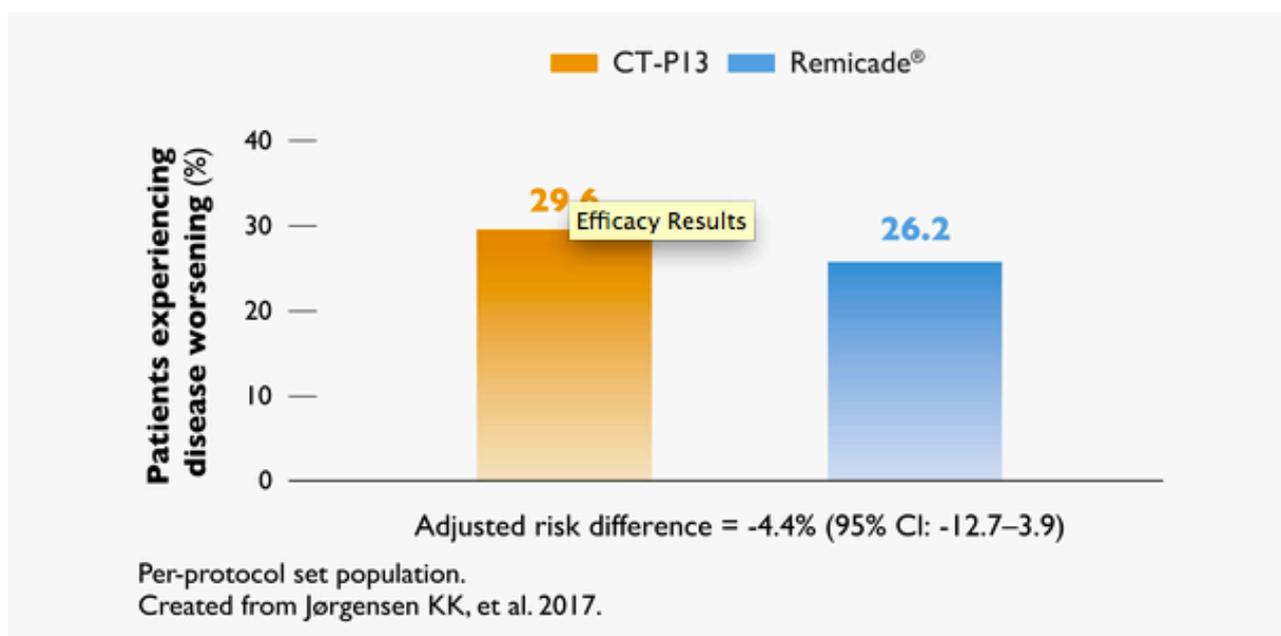


Figure 13. Etude NOR-SWITCH: Aggravation de la maladie à la semaine 52 (62)

Tableau XI. Etude NOR-SWITCH: les événements indésirables (62)

Treatment-emergent adverse events¹⁷

	Remicade® (n=241)	CT-P13 (n=240)
Suspected unexpected serious adverse reaction	0	0
Serious adverse events	32/24 (10%)	27/21 (9%)
Adverse events	422/168 (70%)	401/164 (68%)
Adverse events leading to study drug discontinuation	18/9 (4%)	9/8 (3%)
Nasopharyngitis	29/23 (10%)	28/25 (10%)
Urinary tract infection	19/14 (6%)	9/7 (3%)
Skin rash	7/7 (3%)	14/13 (5%)
Headache	10/10 (4%)	8/7 (3%)
Arthralgia	12/11 (5%)	6/6 (3%)
Sinusitis	13/13 (5%)	4/3 (1%)
Infusion-related reaction	10/10 (4%)	5/4 (2%)
Influenza-like illness	7/7 (3%)	7/7 (3%)
Respiratory tract infection	4/4 (2%)	11/10 (4%)
Gastroenteritis	7/7 (3%)	6/6 (3%)

Safety population. Data are number of events/number of patients (%).

Created from Jørgensen KK, et al. 2017.

Les différences entre les proportions de patients avec aggravation de la maladie ou avec des effets indésirables dans chaque bras est inférieure à 15% et est donc non significative (4). En conclusion, l'étude NOR-SWITCH a permis de démontrer que l'évolution des patients ayant eu un *switch* de l'infliximab de référence par son biosimilaire (CT-P13) était comparable à celle des patients poursuivant le biomédicament de référence en termes d'efficacité et de tolérance. Le biosimilaire CT-P13 n'est donc pas inférieur au Remicade®. Elle eut un grand retentissement dans le milieu médical notamment grâce à sa méthodologie, au large nombre de patients inclus, au financement provenant du gouvernement norvégien et non de l'industrie pharmaceutique. L'étude a tout de même quelques limites puisque les résultats ne concernent que l'infliximab et ne peuvent être extrapolés aux autres anti-TNF; elle ne permet pas non plus d'obtenir des données par sous-groupe de pathologies (61). Malgré cela, cette étude, pionnière dans la démonstration de l'interchangeabilité, fut très bien accueillie par la communauté médicale.

L'étude NOR-SWITCH, ainsi que d'autres études de grande envergure telles que le registre DAN-BIO (63) et une méta-analyse de 90 essais évaluant l'interchangeabilité (64) permettent de lever les doutes subsistant sur l'interchangeabilité. Aujourd'hui, les craintes liées au *switch* ne reposent sur aucune preuve scientifique. Il appartient aux médecins de s'approprier la prescription des biosimilaires, sous peine de voir la tâche confiée au pharmacien avec la substitution dans les années à venir.

IV.II. Nécessité d'études cliniques et données supplémentaires

Les données cliniques issues d'études robustes, suffisamment puissantes et à grande échelle concernant l'efficacité, la sécurité et l'immunogénicité des biosimilaires sont encore rares. Des études supplémentaires sont nécessaires et demandées par les professionnels de santé réticents afin de dissiper les craintes, notamment en terme de *switch* (17). De plus, la grande majorité des études cliniques ayant permis l'approbation des biosimilaires des anti-TNF portent sur l'indication choisie comme la plus sensible : la polyarthrite rhumatoïde le plus souvent. Certains praticiens, gastro-entérologues, internistes, dermatologues ou ophtalmologues attendent des études d'envergure dans leur spécialité.

Données en vie réelle

Les données en vie réelle ou données de vraie vie sont importantes pour fournir des éléments sur les conséquences de l'interchangeabilité. Ces données, obtenues après la commercialisation par le biais de registres de patients ou de bases de données des hôpitaux ou payeurs, sont très attendues par les médecins car elles étudient les effets à grande échelle et sur tout type de population dans la pratique clinique de routine. Elles

permettent d'obtenir des informations très utiles et complémentaires aux données des essais cliniques. En effet, « dans les essais cliniques nécessaires pour la mise sur le marché, certaines populations particulières telles que les personnes âgées, les populations pédiatriques ou les personnes présentant des comorbidités sont souvent sous-représentées et les critères d'inclusion et d'exclusion stricts ne permettent pas une représentation optimale » (17). La plupart des laboratoires fabricants de biosimilaires se lancent dans des études de phase IV pour produire ces données attendues. Nous pouvons citer pour l'infliximab l'étude REFLECT du laboratoire Pfizer et l'étude PERFUSE du laboratoire Biogen, dont les résultats sont communiqués aux médecins lors des congrès scientifiques.

Etudes sur le *switch* multiple

Une des grandes interrogations et source de questionnement des professionnels de santé concerne les conséquences de l'interchangeabilité de traitement, que ce soit entre le biomédicament de référence et son biosimilaire ou entre plusieurs biosimilaires. Car, nous l'avons vu pour l'adalimumab, la multiplicité des biosimilaires et des références pose la question de l'interchangeabilité des biosimilaires entre eux (4).

La majorité des données disponibles et des études cliniques s'attardent à démontrer la sécurité du *switch* entre le biomédicament de référence et son biosimilaire, mais dans la réalité plusieurs biosimilaires sont disponibles sur le marché et les appels d'offres hospitaliers contraignent parfois les médecins à *switcher* plusieurs fois un même patient (ce qui est par exemple déjà le cas pour l'infliximab à l'APHP avec un appel d'offres unique renouvelé tous les 3 ans, qui a vu gagner Remicade® puis Inflectra® puis aujourd'hui Flixabi®). Il existe ainsi un manque de données sur cette alternance de médicaments biologiques qui participe au scepticisme de certains professionnels de santé, et il est nécessaire d'y remédier.

IV.III. Effet nocebo: mythe ou réalité?

La prescription de biosimilaires se heurte à de nombreux obstacles, comme nous avons pu le voir tout au long de cet exposé. Du côté du prescripteur, cela signifie un choix porté sur l'économie de santé avant un choix médical, ce qui est envisageable en initiation mais plus délicat lors d'un renouvellement ou d'un *switch* (65). Le choix du biosimilaire impose également une longue explication à fournir au patient, qui de manière générale ne connaît pas ce type de médicament et n'a reçu aucune information préalable. Ce temps est précieux pour le médecin, notamment en consultation où les files d'attentes ne cessent de rallonger. Le temps supplémentaire passé en consultation n'est pas compensé, si ce n'est par le sentiment d'agir "pour le bien commun" en permettant des économies au système de santé. Même les incitations financières, mises en place à l'hôpital, ne permettent pas à l'heure actuelle d'enrayer cette méfiance, notamment car elles ne sont pas généralisées, et non étendues aux

médecins libéraux. Du côté du patient, cela signifie accepter un médicament moins cher - et avec la croyance populaire que moins cher signifie moins efficace. En France, "la santé n'a pas de prix" (65), et les patients n'ont, pour la plupart, aucune idée du prix de leur traitement chronique du fait du remboursement intégral. Auquel cas il devient complexe de les faire adhérer à une politique du moindre coût.

Plus controversé encore, beaucoup d'études cliniques mettent en évidence un sentiment de perte d'efficacité ressenti par le patient lors du *switch* vers un biosimilaire, bien qu'il n'y ait aucun signe objectif d'aggravation de la maladie: on peut alors parler d'effet nocebo des biosimilaires. L'effet nocebo est le pendant négatif de l'effet placebo: c'est à dire que le patient est convaincu qu'un médicament ou une pratique médicale lui cause des effets indésirables, sans que cela soit justifié scientifiquement (65).

Si l'on s'intéresse de plus près à l'étude clinique menée dans le service de rhumatologie du Pr Thierry Schaeffer (Chef de service de Rhumatologie du CHU de Bordeaux) sur le poids de l'effet nocebo chez des patients traités par infliximab (Remicade®) et son biosimilaire (66):

- Il a été proposé aux patients traités par infliximab de référence d'interchanger pour le biosimilaire CTP-13 (nom de molécule d'un infliximab biosimilaire)
- 89 patients sur 100 ont accepté le *switch*: soit environ 10% des patients qui refusent
- 15 % des patients qui ont initialement accepté le passage au biosimilaire se plaignent de sensations subjectives de moindre efficacité (effet nocebo) et demandent à revenir au médicament princeps. Bien qu'il n'y ait pas de signes objectifs de reprise de l'activité de la maladie, cet effet nocebo provoque un retour vers le traitement initial et le patient retrouve son état de santé antérieur
- Après un suivi médian de 33 semaines, 72 % des patients étaient toujours traités par le biosimilaire. Ce taux de maintien du traitement est significativement moins élevé que celui obtenu dans la cohorte historique de patients traités par le princeps (72 % *versus* 88 %, $p < 0,001$) (Figure A)
- En excluant les patients qui ont un effet nocebo de l'analyse (Figure B), les différences en terme de maintenance thérapeutique par rapport à la cohorte historique disparaissent, ce qui suggère une équivalence thérapeutique des deux traitements.

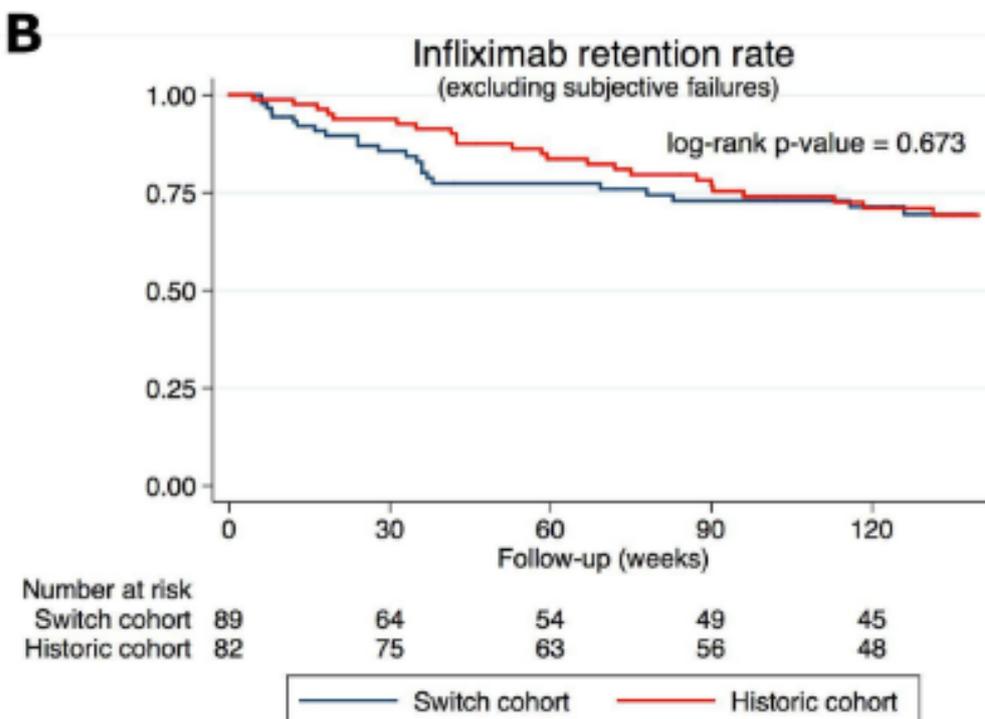
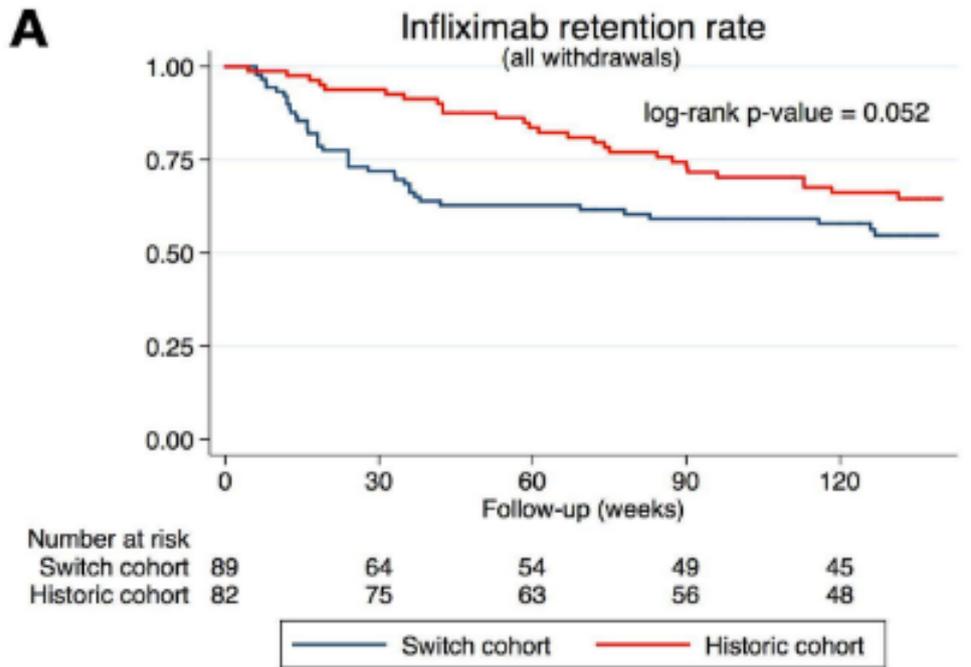


Figure 14. Résultats de l'étude du Pr Schaeverbeke sur l'effet nocebo (66)

En conclusion, « l'information des patients et la conviction partagée d'une efficacité strictement comparable des biomédicaments originaux et de leur biosimilaire par l'ensemble des professionnels de santé (médecins, pharmaciens, infirmier(e)s) sont donc cruciales pour obtenir l'adhésion des patients » (65).

Partie V: Axes de discussion

V.I. Perceptions des biosimilaires

Malgré une démonstration de comparabilité et de haute similarité entre les biosimilaires et leurs biomédicaments de référence, ainsi que l'expérience clinique acquise ces dernières années et les études de vraie vie, des problèmes d'acceptation persistent sur ces molécules (17). En mars 2019 a eu lieu la 17^{ème} conférence sur les médicaments biosimilaires de l'OMS qui met en avant l'acceptation des biosimilaires par les parties prenantes comme facteur indispensable à leur croissance, devant l'aspect économique. L'OMS a souligné l'importance de la communication apportée aux professionnels de santé et aux patients ainsi qu'à la confiance établie entre ces acteurs. L'éducation, basée sur des résultats et des preuves, est évoquée comme un indispensable afin de dissiper les doutes encore présents sur les biosimilaires et faire regagner confiance en ces thérapies (67).

Du point de vue du médecin spécialiste

Mais quelle est la perception des biosimilaires par ces différentes parties prenantes ? D'après une étude réalisée en 2017 au Royaume-Uni sur 234 professionnels de santé de différentes spécialités concernant leurs attitudes et pratiques cliniques vis-à-vis des infliximab et insuline glargine biosimilaires (68), ces derniers disent avoir une bonne connaissance des biosimilaires (72%) et les considèrent avant tout rentables. Une minorité pensait qu'il s'agissait de nouveaux médicaments biologiques (1%) ou de génériques (18% des répondants), et 6% n'avaient pas entendu parler de biosimilaires. Parmi les utilisateurs, l'attitude et la prescription de ces molécules varient considérablement selon la spécialité des professionnels de santé : ainsi les rhumatologues et les gastro-entérologues sont plus à même d'initier le traitement par biosimilaire que leurs confrères dermatologues, mais les rhumatologues ont plus de problèmes à *switcher* leurs patients que les gastro-entérologues. L'étude montre que les gastro-entérologues expriment moins de réticences en matière de sécurité et d'efficacité du biosimilaire, tandis que les rhumatologues, frileux concernant le *switch*, avancent le problème de l'immunogénicité. Les dermatologues, en retard, n'utilisent que très peu de biosimilaires en initiation. Cela s'explique par le fait que cette spécialité utilise moins de biothérapies que les deux autres dans la pratique quotidienne. Toutes ces différences sont relatives aux pratiques cliniques et recommandations propres à chaque spécialité. L'étude suggère également que l'attitude des professionnels de santé pourrait changer avec la publication d'études robustes sur la similarité, avec notamment des données de vraie vie dans chaque spécialité. Réinvestir les économies dans les organisations locales est également un argument avancé, bien que ce point commence à être mis en place avec les expérimentations de l'article 51 vues précédemment (68).

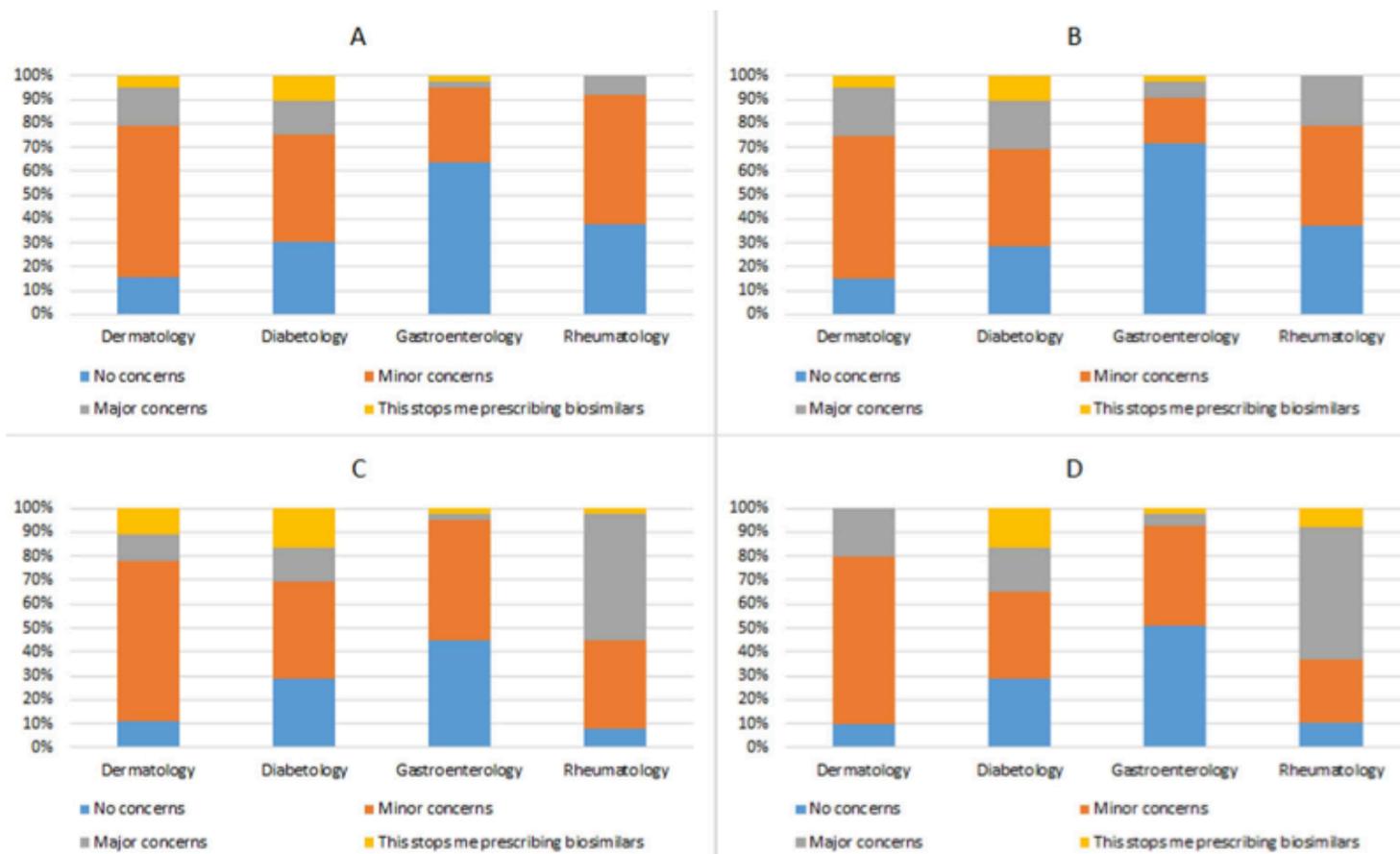


Figure 15. Perceptions et attitudes des professionnels de santé vis à vis des biosimilaires (68)

La Figure 15 tirée de l'étude anglo-saxonne sur les connaissances, les attitudes et les pratiques des professionnels de santé vis-à-vis des infliximab et insuline glargine biosimilaires illustre nos propos. En effet, les répondants ont été interrogés: " Dans quelle mesure êtes-vous préoccupés par la sécurité et l'efficacité lorsque vous envisagez de commencer ou d'interchanger un traitement par biosimilaire? ". Le graphique A illustre les résultats en matière de sécurité lors des initiations de traitement. Le B illustre les résultats en matière d'efficacité lors des initiations de traitement. Les graphiques C et D mettent en avant les réponses en terme de sécurité (C) et d'efficacité (D) lors de situations de *switchs*. Nous pouvons ainsi voir les spécificités de comportements par spécialités.

Du point de vue du patient

Une étude française publiée en novembre 2019 avait pour objectif d'évaluer le niveau d'information des patients sur les biosimilaires et d'identifier les freins et leviers à leur adhésion au traitement (69). Cette étude a été faite sur 629 patients atteints d'un rhumatisme inflammatoire chronique, par le biais d'un questionnaire en ligne. 43% des répondants savaient ce qu'était un biosimilaire, principalement par le biais de leur

rhumatologue référent ou par les associations de patients. Les biosimilaires restent donc encore largement méconnus des patients. Au sein des sondés traités par biosimilaire : 44% n'avaient pas été informés qu'ils recevraient un biosimilaire. Concernant les freins identifiés, « les inquiétudes des patients portaient sur la structure moléculaire non strictement identique (46 %), l'efficacité (60 %) et la tolérance (57 %) des biosimilaires comparativement au bioréférent. » Plus de la moitié des patients sont enclins à accepter un *switch* avec réserve, admettant cependant qu'ils interrompraient le traitement au moindre problème. 15 % des répondants refusent le *switch*. Une information suffisante et une bonne compréhension de la définition du biosimilaire ressortent comme les deux leviers majeurs pour remporter l'adhésion du patient et éviter l'éventuel effet nocebo. L'aspect médico-économique était à la fois un levier et un frein à l'adhésion, selon la personnalité du patient. Enfin, les sondés sont peu enclins à la substitution par le pharmacien (2%), le rhumatologue restant pour eux le plus à même de prendre cette décision (69). De plus, les termes de biomédicament, biothérapie ou biosimilaire employés sont complexes et entraînent des confusions chez le patient. Il est nécessaire de les expliciter et les vulgariser pour une meilleure compréhension.

Une seconde étude relate explicitement des inquiétudes des patients atteints de MICI envers les biosimilaires (70). Il s'agit d'une revue bibliographique publiée en 2019 se basant sur plusieurs enquêtes internationales mettant en évidence les préoccupations potentielles des patients, ainsi que les mesures et actions possibles que peuvent engager les professionnels de santé pour y répondre. Ainsi, Figure 16, nous retrouvons les questions fréquentes posées par les patients à leurs médecins spécialistes :

- Le biosimilaire est-il le même traitement que celui que j'ai actuellement ? Est-il aussi efficace, aussi sûr ?
- Les biosimilaires sont produits à partir d'organismes vivants : qu'est-ce que cela signifie ?
- J'ai entendu dire qu'il y avait des degrés de variabilité entre le biosimilaire et mon médicament d'origine : je veux plus d'explications
- Je vais très bien avec mon traitement d'origine, j'ai l'habitude, pourquoi devrais-je prendre le risque d'en changer ? Quelle est la plus-value si le traitement n'est pas plus efficace ?
- Qu'est-ce que cela m'apporte de changer pour un biosimilaire ? Quels sont les risques que j'encours ? Quels sont les effets indésirables ?
- L'aspect économique n'a pas à primer sur ma santé !

Les professionnels de santé impliqués doivent être préparés et formés à répondre à ces questions. Leurs discours doivent être confiants, factuels et rassurants. L'information doit être individualisée aux attentes et croyances de chaque patient. Ils peuvent utiliser diverses stratégies pour accroître la confiance de leurs malades envers les biosimilaires: notamment un

encadrement positif, une stratégie de communication structurée via des outils d'informations tels que des brochures, l'engagement et l'éducation thérapeutique des patients ainsi qu'un programme d'accompagnement pour le *switch* tout au long du processus de transition. Qui plus est, les patients recherchent souvent par eux-mêmes des informations sur internet, et la mise en place par les autorités de santé d'un site fiable regroupant des informations adaptées à destination des patients serait à envisager.

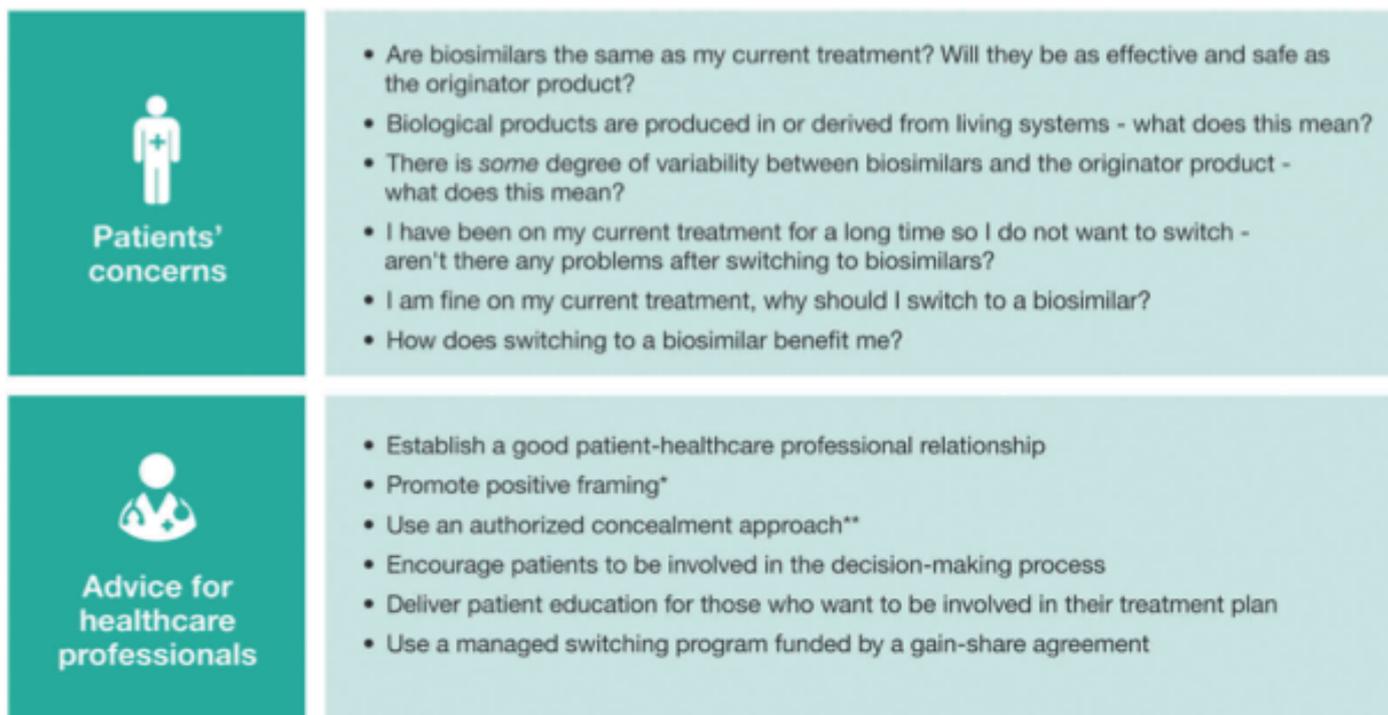


Figure 16. Inquiétudes des patients concernant les biosimilaires et conseils aux professionnels de santé (70)

Du point de vue du pharmacien d'officine

Une enquête a été menée en octobre 2018 par le Comité de Valorisation de l'Acte Officiel (CVAO) et l'association Pharma Système Qualité auprès de 330 pharmaciens français dans le but d'évaluer leurs connaissances et leurs ressentis concernant les biomédicaments dans leur exercice actuel, ainsi que leurs attentes en terme de formation (71). La grande majorité des sondés évaluent leurs connaissances sur le sujet comme moyennes (64%) voire mauvaises (33%). Seuls 3% des pharmaciens considèrent être très bien informés sur ces biothérapies, ce qui nécessiterait une formation pointue permettant de répondre aux questions des patients au comptoir. Le premier écueil est de confondre générique et biosimilaire, et pour 59% des répondants le biosimilaire est perçu comme un médicament de moindre qualité que le biomédicament de référence. Il reste donc du travail

à faire. Néanmoins, 46% des pharmaciens reconnaissent l'utilité d'avoir des connaissances particulières sur ce sujet puisque beaucoup notent la progression de dispensation de ces molécules. Les pharmaciens estiment en outre qu'une fois formés, ils seront en capacité de les substituer, ce qui reste pour le moment impossible en l'absence de publication d'un décret d'application. Cette étude met en lumière la nécessité de structurer une démarche globale avec des outils de communication pour former chaque acteur du parcours de soin, dont le pharmacien d'officine qui délivre les PHEV. La responsabilité du choix du biosimilaire doit être partagée, le médecin apportant sa connaissance clinique et le pharmacien sa connaissance du médicament: à chacun son expertise. Cela permettrait d'envisager la notion de biosimilaire sans la stigmatiser. Les institutions, les laboratoires pharmaceutiques ainsi que les associations de patients mettent à disposition des documents informatifs, mais les chiffres reflètent encore un manque de connaissances et d'échanges sur le sujet.

Le pharmacien d'officine est le spécialiste du médicament et c'est le professionnel de santé vers qui se tournent les patients pour toute question relative à leur traitement. Leur proximité géographique ainsi que leur disponibilité en font un interlocuteur privilégié. A l'officine, le pharmacien pourrait sensibiliser aux biosimilaires, renforcer les messages du médecin, recueillir les impressions du patient avant et après le *switch*, adresser les informations sur le bon usage du traitement et remonter les éventuels effets indésirables. La profession souhaite désormais intégrer l'équipe de soins à part entière par la transmission d'informations. L'USPO (Union des Syndicats des Pharmaciens d'Officine) aimerait que le « pharmacien soit impliqué dans toutes les démarches de substitution: génériques ET biosimilaires » (72). Cela ne sera pas pour tout de suite, car le projet de Loi de Financement de la Sécurité Sociale 2020 supprime le droit de substitution des biosimilaires par les pharmaciens (droit qui restait non applicable jusqu'alors en l'absence de publication du décret d'application).

Le biosimilaire ne peut pas être comparé à un générique, et en ce sens le choix de prescription reste donc un acte médical. Une substitution fondée sur le modèle générique n'est pas à souhaiter. En effet, la substitution automatique des génériques fut une mesure assez impopulaire, et de nombreux doutes et idées reçues continuent de planer dans la tête des patients sur ces médicaments. L'absence de reconnaissance des génériques en France s'explique par plusieurs éléments : un manque de communication institutionnelle et scientifique cohérente auprès des patients et des professionnels de santé, des messages grand public contradictoires, un axe de développement exclusivement économique, une absence d'incitation positive pour les médecins et une gestion exclusivement par les pharmaciens grâce au droit de substitution (15). La décision de garder le médecin spécialiste comme référent et unique levier de prescription des biosimilaires est positive, en premier lieu pour les patients.

V.II. Discussion: Freins & leviers pour la prescription des biosimilaires

Tout au long de cet exposé nous avons pu entrevoir la complexité de la problématique de mise en place des biosimilaires. Ce dernier chapitre permet de synthétiser les freins et leviers à la prescription de ces médicaments, et d'ouvrir à la discussion. Rappelons tout d'abord les enjeux multiples du développement des médicaments biosimilaires (21):

- diversifier l'offre en médicaments biologiques pour une pathologie donnée, et par ce fait réduire les risques de rupture de stock ou de tension d'approvisionnement (en sachant que les pénuries de médicaments en France sont de plus en plus courantes)
- trouver des marges d'efficience sûres, en tirant parti de l'ouverture à la concurrence des médicaments biologiques ayant perdu leur exclusivité; et donc rendre accessible à un plus grand nombre de patients ces traitements innovants et coûteux
- mieux adapter les appels d'offre des hôpitaux, et notamment faire jouer la concurrence entre les produits disponibles pour faire baisser les prix
- trouver des marges financières et réaliser des économies pour assurer la prise en charge et le financement des nouvelles innovations thérapeutiques

Dans ce schéma tiré de l'article « Biosimilaires : de la technique au médicoéconomique » (15), nous pouvons analyser les facteurs clés de succès des biosimilaires : un savoureux mélange de confiance envers ces médicaments via des preuves d'efficacité, de sécurité et une traçabilité permanente ; de communication entre les parties prenantes (professionnels de santé et patients) ; et d'incitations économiques mises en place.

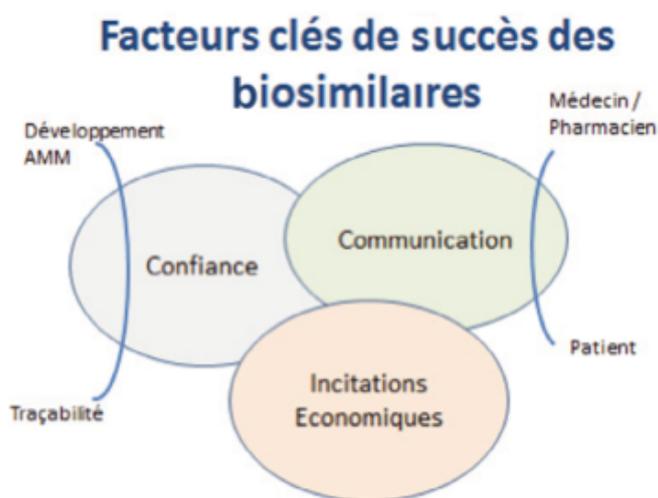


Figure 17. Facteurs clés de succès des biosimilaires (15)

Quels sont les leviers à actionner pour promouvoir et accroître la prescription des biosimilaires ? La réduction des coûts et les économies de santé sont évidemment un atout majeur, bien connu des professionnels de santé, mais nous pouvons citer également l'extension de l'accessibilité de ces traitements à plus de patients. En France, aujourd'hui, la prise en charge des traitements de maladies chroniques est assurée intégralement par notre système de santé. Cependant, avec le nombre de malades et l'espérance de vie grandissant, les dépenses de santé sont de plus en plus contrôlées. Les biosimilaires représentent une manière de contribuer à limiter ces dépenses et à prolonger l'accessibilité à des traitements innovants. L'ouverture à la concurrence est également un levier pour adapter les appels d'offres hospitaliers et obtenir un meilleur prix. Plus de références signifie une plus grande sécurité d'approvisionnement, à l'heure où les ruptures de stock sont de plus en plus courantes. De plus, les biosimilaires apportent des innovations au bénéfice du patient, comme par exemple un stylo d'injection amélioré, ou une formulation permettant moins de douleurs à l'injection. Autre point, le réinvestissement des économies dans les innovations futures (17) : l'avènement des biomédicaments et des biotechnologies a généré l'espoir de traiter des pathologies pour lesquelles il n'existait auparavant que peu ou pas de possibilités de traitement. Néanmoins, les innovations futures risquent de se trouver compromises car la charge économique qu'elles représentent pour notre système de santé fait qu'il devient de plus en plus difficile de les financer. Les biosimilaires représentent une manière de contribuer à limiter les coûts et à financer les innovations de demain. Les maladies d'aujourd'hui exigent de nouveaux investissements si l'on veut pouvoir les guérir à l'avenir.

Les freins, quant à eux, sont également en nombre. Tout d'abord, les craintes concernant une moindre efficacité du biosimilaire sont essentiellement basées sur l'idée préconçue qu'un produit moins cher est moins efficace - idée souvent retrouvée avec les génériques. Cependant il est démontré aujourd'hui que les biosimilaires respectent un cahier des charges garantissant une qualité et une sécurité équivalentes au biomédicament de référence. Mais les biosimilaires sont « hautement similaires », et la moindre modification dans le procédé de fabrication engendre une modification de la structure quaternaire: dans ce cas qu'en est-t'il de l'immunogénicité et des effets secondaires ? Il est bon de rappeler que les procédés de fabrication de médicaments biologiques font très souvent l'objet de modifications, souvent dans l'objectif d'améliorer le produit : Remicade® par exemple a subi 50 changements depuis sa mise sur le marché, et le Remicade® actuel est un biosimilaire du Remicade® d'antan. Ces modifications du procédé de fabrication sont contrôlées.

Lorsque ces barrières sont franchies, il existe d'autres problématiques: l'annonce au patient, délicate et chronophage. Il est compliqué d'expliquer rigoureusement au patient ce qu'est un biomédicament ou un biosimilaire sans parler de sa fabrication à partir de cellules vivantes ou de son procédé de production. Alors, comment expliquer simplement ceci à son

patient ? Il faut bien sûr empêcher l'amalgame avec un générique, bien que le biosimilaire soit également une copie autorisée après que le brevet soit tombé dans le domaine public (26). "Hautement similaire mais non identique" voilà toute la complexité du problème à expliquer au patient, ce qui nécessite un fort engagement de la part du médecin pour adapter son discours à la psychologie de son interlocuteur, ainsi qu'une coordination, une information fluide et une formation de tous les acteurs de santé gravitants (médecins, infirmières, pharmaciens). C'est cette phase, notamment lors du *switch* vers un biosimilaire, qui est plus compliquée. Nous pouvons imaginer aisément qu'avec le temps et l'expérience les rouages s'amélioreront de manière conséquente. Autre frein: le manque de données issues des essais cliniques, notamment en gastro-entérologie et dermatologie car les études cliniques pour la mise sur le marché du biosimilaire sont effectuées le plus souvent en rhumatologie, dans une indication dite représentative. A cela s'ajoute la crainte relative à l'extrapolation des indications, dont le principe est encore récent pour certains médecins. Là aussi, les laboratoires produisent de nouvelles études cliniques ainsi que des études de vraie vie pour combler ce besoin identifié. Enfin, le manque d'engagement des autorités de santé a été notifié également comme frein à la progression des biosimilaires (73).

Quelles actions concrètes mettre en place dans les hôpitaux ? Dans l'instruction du 3 août 2017 relative aux biosimilaires et à l'interchangeabilité en cours de traitement, figure une liste d'actions qui peuvent être menées régionalement pour favoriser et promouvoir le recours aux biosimilaires (54) :

- Réaliser des brochures d'information relatives aux médicaments biosimilaires à destination des professionnels de santé impliqués, et relayer la « fiche de bon usage des biosimilaires » élaborée par la HAS
- En complément de l'information donnée au patient par le médecin, prévoir une plaquette d'information destinée au patient sur les médicaments biologiques et biosimilaires et sur l'interchangeabilité, qui sera remise par le prescripteur
- Chaque établissement et ses prescripteurs doivent adopter une stratégie commune en faveur des biosimilaires
- Favoriser la concurrence entre plusieurs médicaments d'un même groupe biologique similaire au sein de l'hôpital afin de permettre la baisse des prix
- Mettre à disposition des établissements des outils leur permettant de calculer les économies réalisées par le recours au(x) biosimilaire(s)
- Contractualiser avec les hôpitaux, dans le cadre du futur CAQES, des objectifs de recours aux médicaments biosimilaires et des actions qui peuvent être mises en place dans chaque établissement

Conclusion

Les médicaments biologiques ont révolutionné la prise en charge de nombreuses maladies chroniques et invalidantes ces dernières années, en permettant une rémission prolongée jusqu'alors inenvisageable. Ces biotechnologies, véritable révolution thérapeutique, sont en plein essor, dans un contexte de vieillissement de la population et où la viabilité de notre système de santé est remis en cause avec toujours plus de contraintes budgétaires. Car ces thérapies sont très onéreuses du fait de leur structure et de leur fabrication complexes. Comme tout médicament, les médicaments biologiques se voient confrontés après plusieurs années d'exploitation à la perte d'exclusivité de leur brevet permettant la fabrication de « copies ». Ces copies, du fait des caractéristiques des biomédicaments, ne sont pas identiques mais hautement similaires: ce sont les biosimilaires. Ces biosimilaires, 20 à 30% moins chers que le biomédicament de référence, constituent une alternative économique de choix: en réduisant les coûts de traitement, cela permet l'accès à plus de patients à ces thérapeutiques, tout en encourageant par le biais des économies réalisées la recherche et le développement des innovations futures.

Pour obtenir sa mise sur le marché, le biosimilaire doit démontrer par des études pré-cliniques et cliniques son efficacité, sa sécurité et étudier son immunogénicité en se comparant au biomédicament de référence: aujourd'hui les données de la littérature confirment leur équivalence thérapeutique. Les biosimilaires bénéficient donc aux payeurs, aux professionnels de santé et aux patients. Dans ce contexte, le cadre législatif et réglementaire en France progresse et adopte une position favorable aux biosimilaires et à l'interchangeabilité ou *switch* en cours de traitement. Ce *switch* est une décision médicale, car la substitution par le pharmacien d'officine n'est pas autorisée contrairement aux génériques. Si l'initiation d'un patient naïf par un biosimilaire ne posait jusque là pas de problème aux prescripteurs, cette question d'interchangeabilité à tout moment du traitement entre le biomédicament de référence et son biosimilaire a fait naître des inquiétudes et des doutes chez les professionnels de santé quant à leur efficacité et leur immunogénicité. Résultat, les biosimilaires sont encore peu prescrits en France, alors même que la ministre de la Santé a fixé dans sa Stratégie nationale de santé 2018-2022 un objectif de 80 % de prescriptions de biosimilaires pour les classes de médicaments concernés à l'horizon 2022. Les politiques et autorités de santé ont donc créé des leviers de prescription, comme par exemple des incitations financières à l'hôpital, mais le taux de pénétration progresse lentement si l'on se compare à d'autres pays européens. L'un des défis de ces prochaines années sera d'accroître l'adhésion aux biosimilaires ainsi que leur taux de pénétration.

Pour ce faire, une information précise, rassurante et transparente sur les biosimilaires semble primordiale pour que les patients puissent adhérer au *switch*. Cela signifie une formation et une harmonisation des messages de

l'ensemble du personnel soignant (infirmières, médecins, pharmaciens) impliqué pour un travail multidisciplinaire. D'autre part, un fort engagement des autorités de santé compétentes, des études de vraie vie à grande échelle, et des incitations financières étendues à tous les hôpitaux ainsi qu'aux médecins libéraux sont également attendues afin d'intégrer chaque prescripteur dans la décision d'interchangeabilité. La confiance des patients envers leurs professionnels de santé reste un élément clé de réussite, et l'on peut prédire que la connaissance croissante des acteurs de santé envers les biosimilaires va conduire à une adaptation réussie de ce paradigme biosimilaire, et augmentera par la même occasion la confiance des patients. En outre, l'accumulation de données cliniques, de données de vraie vie et l'expérience de ces dernières années sur les médicaments biosimilaires pourrait conduire au développement de protocoles d'interchangeabilité applicables en l'état dans les établissements de santé. Nul doute que les biosimilaires sont amenés à se développer de plus en plus, et à devenir une option de choix dans l'arsenal thérapeutique des médecins.

Bibliographie

(1) GEMME (association GEnérique MÊme MEdicament). Médicaments génériques et médicaments biosimilaires: plus d'économies, pour plus de santé, plus longtemps. Dossier de presse, janvier 2020 [en ligne]. Disponible sur: http://www.medicamentsgeneriques.info/sites/default/files/press/dossier_de_presse_-_voeux_du_gemme_28.01.20.pdf (page consultée le 30/01/2020)

(2) Sénat. Les médicaments biosimilaires. Rapport n°439, 2015 [en ligne]. Disponible sur: <https://www.senat.fr/rap/r14-439/r14-439.html> (page consultée le 20/12/2020)

(3) EMA (Agence Européenne du Médicament). Les médicaments biosimilaires dans l'UE - Guide d'information destiné aux professionnels de la santé, 2017 [en ligne]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/biosimilars-eu-information-guide-healthcare-professionals_fr.pdf (page consultée le 09/09/2019)

(4) ILIASSE S. L'adoption des biosimilaires en France : Actualités réglementaires et enjeux des études d'interchangeabilité. Thèse de doctorat en pharmacie. Lyon : Université Claude Bernard-Lyon 1, 2018, 119p

(5) ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé). Etat des lieux sur les médicaments biosimilaires, mai 2016 [en ligne]. Disponible sur: https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/c35f47c89146b71421a275be7911a250.pdf (page consultée le 10/09/2019)

(6) EMA (Agence Européenne du Médicament). CHMP/437/04. Guideline on similar biological medicinal products, 2005 [en ligne]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-similar-biological-medicinal-products_en.pdf (page consultée le 02/10/2019)

(7) KOZLOWSKI S., WOODCOCK J. Developing the nation's biosimilars program. N Engl J Med, 2011, 365 (5), pp. 385–388

(8) EMA (Agence Européenne du Médicament). EMEA/CHMP/225411/2006. European Medicines Agency procedural advice for users of the centralised procedure for generic/hybrid applications, 2019 [en ligne]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/european-medicines-agency-procedural-advice-users-centralised-procedure-generic/hybrid-applications_en.pdf (page consultée le 30/01/2020)

- (9) SCHELLEKENS H. Biosimilar therapeutics - what do we need to consider? NDT Plus, 2009, 2 (Suppl 1), pp. i27-i36
- (10) BLACKSTONE EA., FUHR JP. The economics of biosimilars. Am Health Drug Benefits, 2013, 6 (8), pp. 469-478
- (11) DUFFAUT M. Les enjeux des biosimilaires, du modèle économique à la valorisation. Thèse de doctorat en pharmacie. Grenoble : Université Joseph Fourier, 2015, 114p
- (12) EMA (Agence Européenne du Médicament). Questions and answers on biosimilar medicines, September 2012 [en ligne]. Disponible sur : https://www.ema.europa.eu/en/documents/presentation/presentation-update-questions-answers-biosimilar-medicines_en.pdf (page consultée le 30/10/19)
- (13) KOZLOWSKI S., SWANN P. Current and future issues in the manufacturing and development of monoclonal antibodies. Advanced Drug Delivery Reviews, 2006, 58, pp. 707-722
- (14) RITTER A. Looking for fingerprints : bioanalytical characterization of biosimilars. Pharmaceutical Technology, 2012, 36 (6)
- (15) GIRAULT D., TROUVIN JH., BLACHIER-POISSON C. Biosimilaires: de la technique au médicoéconomique. Thérapie, 2015, 70 (1), pp. 37-46
- (16) MELLSTEDT H., NIEDERWIESER D., LUDWIG H. The challenge of biosimilars. Ann Oncol, 2008, 19(3), pp. 411-9.
- (17) DENARIE A. Médicaments biologiques et biosimilaires: Comment aborder l'interchangeabilité? Thèse de doctorat en pharmacie. Grenoble : Université Grenoble-Alpes, 2019, 127p
- (18) VEZER B., BUZAS Z., SEBESZTA M, ZRUBKA Z. Authorized manufacturing changes for therapeutic monoclonal antibodies (mAbs) in European Public Assessment Report (EPAR) documents, Current Medical Research and Opinion, 2016, 32:5, pp. 829-834
- (19) CE (Commission Européenne). What you need to know about Biosimilar Medicinal Products, 2013 [en ligne]. Disponible sur: http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/healthcare/files/docs/biosimilars_report_en.pdf (page consultée le 07/10/2019)
- (20) DUTEL L. Freins et leviers à l'utilisation des médicaments biosimilaires : de la mise en place d'une politique de santé régionale à la pratique professionnelle. Thèse de doctorat en pharmacie. Bordeaux: Université de Bordeaux, 2018, 141p

(21) EMA (Agence Européenne du Médicament). EMA/CHMP/BWP/247713/2012. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues (revision 1), 2014 [en ligne]. Disponible sur : https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-similar-biological-medicinal-products-containing-biotechnology-derived-proteins-active_en-0.pdf (page consultée le 16/10/2019)

(22) REYNIER M. Particularité des essais cliniques portant sur les biosimilaires. Thèse de doctorat en pharmacie. Grenoble: Université Joseph Fourier, 2014, 189p

(23) EMA (Agence Européenne du Médicament). EMA/CHMP/BMWP/403543/2010. Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies – non-clinical and clinical issues, 2012 [en ligne]. Disponible sur : https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-similar-biological-medicinal-products-containing-monoclonal-antibodies-non-clinical_en.pdf (page consultée le 18/10/19)

(24) BEDDOU J. Évolution et enjeux de la réglementation des médicaments biosimilaires. Thèse de doctorat en pharmacie. Marseille : Université Aix-Marseille, 2018, 82p

(25) Imraldi. Résumé des Caractéristiques du Produit [en ligne]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imraldi-epar-product-information_fr.pdf (page consultée le 02/02/2020)

(26) ARS Grand Est (Agence Régionale de Santé). Actes du séminaire janvier 2018 [en ligne]. Disponible sur : https://www.grand-est.ars.sante.fr/system/files/2018-04/23032018_Synth%C3%A8se%20s%C3%A9minaire%20biosimilaires.pdf (page consultée le 20/09/19)

(27) AFA (Association François Aupetit). Immunogénicité des anti-TNF : quel impact en pratique clinique ? 2007 [en ligne]. Disponible sur : <https://www.afa.asso.fr/article/archives/2007-1/200709-immunogenicite-des-anti-tnf-quel-impact-en-pratique-clinique.html> (page consultée le 09/10/2019)

(28) BILLIQUOD V., SANDBORN WJ, PEYRIN-BIROULET L. Loss of response and need for adalimumab dose intensification in Crohn's disease: a systematic review. Am J Gastroenterol, 2011, 106 (4), pp. 674-84

(29) HAS (Haute Autorité de Santé). Les médicaments biosimilaires, novembre 2017 [en ligne]. Disponible sur: <https://www.has->

sante.fr/jcms/c_2807411/fr/les-medicaments-biosimilaires (page consultée le 23/09/2019)

(30) SFR (Société Française de Rhumatologie). Communiqué de la Société Française de Rhumatologie sur la substitution d'une biothérapie originale par un biosimilaire, octobre 2019 [en ligne]. Disponible sur <https://sfr.larhumatologie.fr/actualites/communique-societe-francaise-rhumatologie-substitution-dune-biotherapie-originale> (page consultée le 09/01/2020)

(31) ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé). Modification des conditions de prescription et délivrance de certaines biothérapies utilisées dans le traitement de maladies inflammatoires chroniques, juillet 2019 [en ligne]. Disponible sur : <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> (page consultée le 25/10/2019)

(32) EMA (Agence Européenne du Médicament). Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Product- or Population-Specific Considerations II: Biological medicinal products, 2016 [en ligne]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-gvp-product-population-specific-considerations-ii_en-0.pdf (page consultée le 17/12/2019)

(33) ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé). Médicaments faisant l'objet d'un Plan de Gestion des Risques (PGR) [en ligne]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-medicaments/Medicaments-faisant-l-objet-d-un-plan-de-gestion-des-risques/\(offset\)/2](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-medicaments/Medicaments-faisant-l-objet-d-un-plan-de-gestion-des-risques/(offset)/2) (page consultée le 05/12/2019)

(34) Pharmacomédicale. Site du Collège National de Pharmacologie Médicale. Fiche Anti-TNF Alpha [en ligne]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/anti-tnf-alpha> (page consultée le 20/11/2019)

(35) EMA (Agence Européenne du Médicament). Humira : EPAR – Medicine overview [en ligne]. Disponible sur : <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/humira> (page consultée le 16/09/2019)

(36) Humira -Résumé des caractéristiques du produit [en ligne]. Disponible sur : https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/humira-epar-product-information_fr.pdf (page consultée le

16/09/2019)

(37) JO (Journal Officiel) du 8 février 2019. Arrêté du 31 janvier 2019 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux [en ligne]. Disponible sur : https://www.legifrance.gouv.fr/jo_pdf.do?id=JORFTEXT000038103826 (page consultée le 08/10/2019)

(38) IQVIA – PharmaNews n°124 – La bataille de l’adalimumab, mars 2019 consulté le 6 décembre 2019 sur: https://www.ims-pharmastat.fr/IQVIA_PharmaNews_2019_03_124 (page consultée le 07/01/2020)

(39) Ameli, site de l’Assurance Maladie. Open MEDIC [en ligne]. Disponible sur : http://open-data-assurance-maladie.ameli.fr/medicaments/index.php#Open_MEDIC (page consultée le 07/12/2019)

(40) LEEM (Les Entreprises du Médicament). Direction des Affaires Economiques du LEEM. Bilan économique 2019 des Entreprises du médicament [en ligne]. Disponible sur: <https://www.leem.org/sites/default/files/2019-09/250719-BilanEco2019.pdf> (page consultée le 24/09/2019)

(41) ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé). Liste des médicaments biosimilaires d’Humira® [en ligne]. Disponible sur : [https://www.ansm.sante.fr/Activites/Medicaments-biosimilaires/Les-medicaments-biosimilaires/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Medicaments-biosimilaires/Les-medicaments-biosimilaires/(offset)/0) (page consultée le 13/12/2019)

(42) Zone bourse. Humira, les biosimilaires, don’t celui de Sandoz, débarquent en France, 2018 [en ligne]. Disponible sur : <https://www.zonebourse.com/PFIZER-23365019/actualite/Humira-les-biosimilaires-dont-celui-de-Sandoz-debarquent-en-Europe-27449747/> (page consultée le 17/10/2019)

(43) NASH P., VANHOOF J., HALL S. Randomized Crossover Comparison of Injection Site Pain with 40 mg/0.4 or 0.8 mL Formulations of Adalimumab in Patients with Rheumatoid Arthritis. Rheumatol Ther, 2016, 3(2), pp. 257–270

(44) Ameli, site de l’Assurance Maladie. La Rémunération sur Objectifs de Santé Publique en 2018 – Dossier de presse du 25 avril 2019 [en ligne]. Disponible sur: https://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/DP_Rosp_2018_-_25042019.pdf (page consultée le 16/12/2019)

(45) INSTRUCTION N° DSS/1C/DGOS/PF2/2018/42 du 19 février 2018 relative à l’incitation à la prescription hospitalière de médicaments biologiques similaires, lorsqu’ils sont délivrés en ville

- (46) Pfizer. Site internet Inflectra (infliximab). Extrapolation [en ligne]. Disponible sur : <https://www.pfizerpro.co.uk/product/inflectra/ulcerative-colitis/support/extrapolation> (page consultée le 20/12/2019)
- (47) WEISE M., KURKI P., WOLFF-HOLZ E., BIELSKY M-C, SCHNEIDER CK. Biosimilars: the science of extrapolation. Blood, 2014, 124(22), pp. 3191-6
- (48) BRAULT P. État des lieux de la réglementation relative à la prescription et à la délivrance des médicaments biosimilaires, analyse des politiques de santé, des enjeux économiques et des stratégies industrielles mises en œuvre pour favoriser leur développement. Thèse de doctorat en pharmacie. Caen : Université de Caen - Normandie, 2018, 126p
- (49) Légifrance. Décret n° 2016-349 du 24 mars 2016 relatif à la procédure et aux conditions d'inscription des spécialités pharmaceutiques sur la liste mentionnée à l'article L. 162-22-7 du code de la sécurité sociale [en ligne]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000032291186&categorieLien=id> (page consultée le 02/02/2020)
- (50) CEPS (Comité Economique des Produits de Santé). Rapport d'activité 2018, Novembre 2019 [en ligne]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/ceps_rapport_d_activite_2018_20191122.pdf (page consultée le 02/02/2020)
- (51) Légifrance. LOI n° 2013-1203 du 23 décembre 2013 de financement de la sécurité sociale pour 2014 - Article 47 [en ligne]. Disponible sur : https://www.legifrance.gouv.fr/eli/loi/2013/12/23/EFIX1324269L/jo/article_47 (page consultée le 10/09/2019)
- (52) Légifrance. LOI n° 2016-41 du 26 janvier 2016 de modernisation de notre système de santé - Article 149 [en ligne]. Disponible sur : https://www.legifrance.gouv.fr/eli/loi/2016/1/26/AFSX1418355L/jo/article_149 (page consultée le 10/09/2019)
- (53) Légifrance. LOI n° 2016-1827 du 23 décembre 2016 de financement de la sécurité sociale pour 2017 - Article 96 [en ligne]. Disponible sur : https://www.legifrance.gouv.fr/eli/loi/2016/12/23/ECFX1623944L/jo/article_96 (page consultée le 10/09/2019)
- (54) INSTRUCTION N°DGOS/PF2/DSS/1C/DGS/PP2/CNAMTS/2017/244 du 3 août 2017 relative aux médicaments biologiques, à leurs similaires ou « biosimilaires », et à l'interchangeabilité en cours des traitements.
- (55) Stratégie Nationale de Santé 2018-2022 [en ligne]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/dossier_sns_2017_vdef.pdf (page consultée le 15/01/2020)

(56) PLFSS 2020 (Projet de Loi de Financement de la Sécurité Sociale). Dossier de presse, septembre 2019 [en ligne]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/190930_-_dossier_presse_plfss_2020.pdf (page consultée le 25/10/2019)

(57) Projet de Loi de Financement de la Sécurité Sociale de 2020 [en ligne]. Disponible sur: <https://www.senat.fr/petite-loi-ameli/2019-2020/151.html> (page consultée le 18/12/2019)

(58) OMEDIT (Observatoire des médicaments, Dispositifs médicaux et Innovations Thérapeutiques). Cahier des charges relatif à l'expérimentation pour l'incitation à la prescription hospitalière de médicaments biologiques similaires, lorsqu'ils sont délivrés en ville, 2018 [en ligne]. Disponible sur : http://www.omedit-idf.fr/wp-content/uploads/2018/08/dgos_biosimilaires_cahier_des_charges.pdf (page consultée le 11/09/2019)

(59) Légifrance. Arrêté du 12 février 2019 relatif à l'expérimentation pour l'incitation à la prescription hospitalière de médicaments biologiques similaires délivrés en ville [en ligne]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/arrete/2019/2/12/SSAS1904496A/jo/texte> (page consultée le 16/09/2019)

(60) OMEDIT (Observatoire des médicaments, Dispositifs médicaux et Innovations Thérapeutiques). Retours sur l'enquête liée à l'expérimentation article 51 biosimilaires, avril 2019 [en ligne]. Disponible sur: <http://www.omedit-normandie.fr/media-files/17545/resultats-enquete-vf.pdf> (page consultée le 11/09/2019)

(61) SFNGE (Société Nationale Française de Gastro-Entérologie). MICI: le biosimilaire aussi bien que l'infliximab ? 2018 [en ligne]. Disponible sur: <https://www.snfge.org/gastroscoop/mici-le-biosimilaire-aussi-bien-que-linfliximab> (page consultée le 28/10/2019)

(62) JORGENSEN K. 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, 2017 [en ligne]. Disponible sur: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(17\)30068-5/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(17)30068-5/fulltext) (page consultée le 11/12/2019)

(63) GLINTBORG B., SORENSEN IJ, LOFT AG, LINDEGAARD H., LINAUSKAS A., HENDRICKS O. A nationwide non-medical switch from originator infliximab to biosimilar CT-P13 in 802 patients with inflammatory arthritis: 1-year clinical outcomes from the DANBIO registry. *Ann Rheum Dis*, 2017, 76, pp. 1426–31

(64) COHEN HP., BLAUVELT A., RIFKIN RM., DANESE S., GOKHALE SB., WOOLLETT G. Switching Reference Medicines to Biosimilars: A Systematic Literature Review of Clinical Outcomes. *Drugs*, 2018, 78 (4), pp. 463–478

(65) SCHAEVERBEKE T, SCHERLINGER M. L'effet nocebo des biosimilaires: un obstacle à la prescription? *Rhumatos*, 2018, 15 (132)

(66) GERMAIN V., SCHERLINGER M., BARNETCHE T., SCHAEVERBEKE T. Long-term follow-up after switching from originator infliximab to its biosimilar CT-P13: the weight of nocebo effect. *Annals of Rheumatic Diseases*, 2018 [en ligne]. Disponible sur: https://ard.bmj.com/content/79/1/e11?int_source=trendmd&int_medium=cpc&int_campaign=usage-042019 (page consultée le 06/01/2020)

(67) GaBI Online (Generics and Biosimilars Initiative). WHO says more communication and education needed to increase access to biosimilars, 2019 [en ligne]. Disponible sur : http://gabionline.net/Reports/WHO-says-more-communication-and-education-needed-to-increase-access-to-biosimilars?utm_source=GONL9&utm_campaign=d0a6ee3bd6-GONL+V19E03-9&utm_medium=email&utm_term=0_21b6cd3dd8-d0a6ee3bd6-65473355 (page consultée le 25/10/2019)

(68) CHAPMAN SR., FITZPATRICK RW, ALADUL MI. Knowledge, Attitude and practice of healthcare professionals towards infliximab and insulin glargine biosimilars: result of a UK web-based survey. *BMJ Open*, 2017, 7(6), p. e016730

(69) FRANTZEN L., COHEN JD, TROPE S., BECK M., MUNOS A., SITTLER M., DIEBOLT R., METZLER I., ARNAUD L. Information et perception des patients au sujet des biosimilaires en rhumatologie, *Revue du Rhumatisme*, 2019, 86 (6), pp. 591-596

(70) B. GECSE K, CUMMING F., D'HAENS G. Biosimilars for inflammatory bowel disease: how can healthcare professionals help address patients' concerns? *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*, 2019, 13 (2), pp.143-155

(71) CVAO (Comité de Valorisation de l'Acte Officinal). La lettre du CVAO – N°11, Novembre 2018 [en ligne]. Disponible sur : <http://www.cvao.org/wp-content/uploads/2018/11/Lettre-CVAO-nume%CC%81ro-11-2018-4-pages-PHSQ.pdf> (page consultée le 20/12/2019)

(72) ROCHE A. Que pensent les patients de l'interchangeabilité d'un médicament biologique vers un biosimilaire? Enquête auprès de patients chroniques traités par infliximab. Thèse de doctorat en pharmacie. Grenoble : Université de Grenoble-Alpes, 2017, 121p

(73) BECK M. Stratégie de prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde: quelle place pour les médicaments biosimilaires? Thèse de doctorat en pharmacie. Strasbourg: Université de Strasbourg, 2017, 307p

Annexes

Annexe 1: Liste de référence des médicaments biologiques similaires de l'ANSM (30)

Substance active	Médicament de référence	Médicament biosimilaire (liens vers site EMA)
Adalimumab	HUMIRA ↗	<ul style="list-style-type: none"> • AMGEVITA • HALIMATOZ • HULIO • HYRIMOZ • HEFIYA • IMRALDI • SOLYMBIC
Bevacizumab	AVASTIN ↗	<ul style="list-style-type: none"> • MVASI • ZIRABEV
Enoxaparine	LOVENOX ↗	<ul style="list-style-type: none"> • ENOXAPARINE BECAT • ENOXAPARINE CRUSIA • ENOXAPARINE SANOFI • INHIXA • THORINANE
Epoétéine	EPREX ↗	<ul style="list-style-type: none"> • ABSEAMED • BINOCRIT • EPOETINE ALFA HEXAL • RETACRIT • SILAPO
Etanercept	ENBREL ↗	<ul style="list-style-type: none"> • BENEPALI • ERELZI • LIFMIOR

Filgrastim	NEUPOGEN 	<ul style="list-style-type: none"> • ACCOFIL • FILGRASTIM HEXAL • GRASTOFIL • NIVESTIM • RATIOGRASTIM • TEVAGRASTIM • ZARZIO
Follitropine alfa	GONAL-f 	<ul style="list-style-type: none"> • BEMFOLA • OVALEAP
Infliximab	REMICADE 	<ul style="list-style-type: none"> • FLIXABI • INFLECTRA • REMSIMA • ZESSLY
Insuline Glargine	LANTUS 100 unités/ml 	<ul style="list-style-type: none"> • ABASAGLAR 100 unités/ml • LUSDUNA 100 unités/ml • SEMGLEE
Insuline Lispro	HUMALOG 	<ul style="list-style-type: none"> • INSULIN LISPRO SANOFI
Pegfilgrastim	NEULASTA 	<ul style="list-style-type: none"> • FULPHILA • PELGRAZ • PELMEG • UDENYCA • ZIEXTENZO
Rituximab	MABTHERA - Les spécialités MABTHERA 1400mg et 1600mg, solution pour injection sous-cutanée n'ont pas de médicament biosimilaire associé 	<ul style="list-style-type: none"> • BLITZIMA • RITEMVIA • RITUZENA • RIXATHON • RIXIMYO • TRUXIMA
Somatropine	GENOTONORM 	<ul style="list-style-type: none"> • OMNITROPE
Teriparatide	FORSTEO 	<ul style="list-style-type: none"> • MOVYMIA • TERROSA
Trastuzumab	HERCEPTIN - La spécialité HERCEPTIN 600mg, solution injectable en flacon, pour injection sous-cutanée, n'a pas de médicament biologique similaire associé 	<ul style="list-style-type: none"> • HERZUMA • KANJINTI • OGIVRI • ONTRUZANT • TRAZIMERA

Annexe 2: Dossier de candidature appel à projets Article 51.

DOSSIER DE CANDIDATURE -

Expérimentation nationale pour l'incitation à la prescription hospitalière de médicaments biologiques similaires, lorsqu'ils sont délivrés en ville

Dossier de candidature à compléter et à renvoyer avant le 15 septembre 2018 à l'adresse de votre Agence régionale de santé (figurant en annexe II), avec copie à l'adresse suivante: dss-sd1c@sante.gouv.fr

Éléments relatifs à l'établissement candidat

Nom de l'établissement:

Numéro FINESS¹:

Adresse:

Région:

Type d'établissement (CHU, CH, ...) :

Personne(s) désignée(s) comme « référent » de l'expérimentation au sein de l'établissement

- Nom et prénom :
- Profession :
- Numéro de téléphone :
- Adresse mail :

- Nom et Prénom :
- Profession :
- Numéro de téléphone :
- Adresse mail :

¹ Le numéro FINESS juridique est utilisé pour les hôpitaux publics, sauf pour l'AP-HP, les HCL et l'AP-HM. Le numéro FINESS géographique est utilisé pour tous les autres établissements.

Liste du ou des services (ou des pôles) de l'établissement qui seront impliqués dans l'expérimentation

Estimation du nombre de patients actuellement suivis par l'établissement et traités par un médicament de l'un des deux groupes faisant l'objet de la rémunération expérimentale²

Nombre de patients pour le groupe etanercept:

Nombre de patients pour le groupe insuline glargine:

Attentes envers cette expérimentation justifiant le souhait de participer

Quelles mesures concrètes l'établissement et les services concernés souhaitent-t-ils mettre (ou ont-ils déjà mis) en œuvre pour favoriser le recours aux médicaments biosimilaires ?

² Merci de compléter le nombre de patients uniquement pour le ou les groupe(s) pour lequel l'établissement souhaite participer à l'expérimentation

Dans le cadre de l'expérimentation, quel schéma de rémunération incitative l'établissement et les services souhaitent-ils mettre en place ?

Le schéma décrit doit être précis. Il peut par exemple indiquer quelle proportion de l'intéressement est reversée à chaque service concerné (par exemple, 30% pour le service d'endocrinologie, 20% pour le service de pharmacie, etc.). L'intéressement peut également prendre la forme de l'achat de matériel, participation à des frais de conférences, à des activités de recherche, etc.

Dans le cadre de l'expérimentation, s'ils sont sélectionnés, l'établissement et les services s'engagent à respecter le schéma incitatif proposé ci-dessous.

Dans le cadre de l'expérimentation, quel objectif de recours aux médicaments biosimilaires (exprimé en taux de patients ayant recours au médicament biosimilaire, par rapport aux patients recevant un médicament du groupe de référence) l'établissement souhaite-t-il atteindre au bout d'un an de participation à l'expérimentation³ ?

Comment l'établissement qualifie-t-il la cible qu'il se fixe (crédible, facile, ambitieuse...)?

1) Pour les nouveaux patients (initiation de traitement)?

Groupe etanercept:

Groupe insuline glargine:

2) Pour les patients actuellement traités (modification en cours de traitement)?

Groupe etanercept:

Groupe insuline glargine:

Exemple de réponse: objectif de taux de recours à un biosimilaire du groupe etanercept pour les patients actuellement traités, un an après le démarrage de l'expérimentation: X % (taux qualifié de « cible crédible » par l'établissement).

Commentaires libres

³ Merci de compléter les objectifs de recours aux médicaments biosimilaires uniquement pour le ou les groupe(s) pour lequel l'établissement souhaite participer à l'expérimentation

À travers ce document de candidature, si sa candidature est retenue, l'établissement et les services retenus s'engagent à mettre en œuvre et respecter les dispositions du cahier des charges de l'expérimentation.

Date et signature du directeur de l'établissement, ou de son représentant:

Date et signature d'au moins l'un des chefs de service ou de pôle souhaitant participer à l'expérimentation:

Annexe 3: Liste des établissements de santé retenus dans le cadre de l'expérimentation nationale pour l'incitation à la prescription hospitalière de médicaments biosimilaires, lorsqu'ils sont délivrés en ville (adalimumab)

Etablissement de santé
<p>Groupement des Hôpitaux de l'Institut catholique de Lille (GHICL) Hôpital Saint-Philibert Rue du grand but – BP 249 59462 LOMME cedex FINESS : 590780284</p>
<p>Clinique Ambroise Paré de Toulouse 387, route de Saint-Simon 31082 TOULOUSE cedex 1 FINESS : 310780382</p>
<p>Hôpital Saint-Joseph de Marseille</p>
<p>26 boulevard de Louvain 13285 MARSEILLE cedex 08 FINESS : 130758652</p>
<p>CH métropole Savoie BP 31125 73011 CHAMBERY cedex FINESS : 730000015</p>
<p>CH Alpes Leman 558, route de Findrol 74130 CONTAMINE SUR ARVE FINESS : 740790258</p>
<p>CH Bourg-en-Bresse 900, route de Paris – CS 90401 01012 BOURG EN BRESSE cedex FINESS : 010780054</p>
<p>CH Macon 350 boulevard Louis Escande 71018 MACON cedex FINESS : 710780263</p>
<p>CH Saint-Brieuc 10, rue Marcel Proust 22000 SAINT-BRIEUC FINESS : 220000020</p>
<p>CH Simone Veil de Blois Mail Pierre Charlot 41016 BLOIS FINESS : 410000020</p>
<p>CHR Orléans 14, avenue de l'hôpital 45067 ORLEANS FINESS : 450002613</p>
<p>GHI Le Raincy Montfermeil (GHIRM) 10, rue du général Leclerc 93370 MONTFERMEIL FINESS : 930021480</p>
<p>CH Sud Francilien 40, avenue Serge Dassault 91100 CORBEIL ESSONNES FINESS : 910020254</p>
<p>CH de Dax Boulevard Yves du Manoir - BP 323 40107 DAX cedex FINESS : 400780193</p>

<p>CH Pau 4 boulevard Hauterive 64046 PAU cedex FINESS : 6407801290</p>
<p>GH La Rochelle Ré Aunis Rue du Dr Schweitzer 17000 LA ROCHELLE FINESS : 170024194</p>
<p>CH Niort 40, avenue Charles de Gaulle – BP 70600 79021 NIORT cedex FINESS : 790000012</p>
<p>CH Côte Basque Avenue Jacques Loëb 64100 BAYONNE FINESS : 640000162</p>
<p>GH du Havre BP24 76083 LE HAVRE cedex FINESS : 270023724</p>
<p>CH Perpignan 20, avenue du Languedoc - BP 49954 66046 PERPIGNAN cedex 9 FINESS : 660000084</p>
<p>CH Cannes 15, avenue des Broussailles – CS 50008 06404 CANNES FINESS : 060780988</p>
<p>CH Henri Duffaut Avignon 305, rue Raoul Follereau 84000 AVIGNON cedex 9 FINESS : 840006597</p>
<p>CH Le Mans 194, avenue Rubillard 72037 LE MANS cedex FINESS : 720000025</p>
<p>CHU Saint-Etienne 42055 SAINT-ETIENNE cedex 2 FINESS : 420785354</p>
<p>CHU Grenoble Alpes Boulevard de la Chantourne 38700 LA TRONCHE FINESS : 380780080</p>
<p>Hospices Civils de Lyon 3, quai des célestins 69229 LYON FINESS : 690781810</p>
<p>CHU Besançon Place Saint-Jacques 25000 BESANCON FINESS : 250000015</p>
<p>CHRU Tours Hôpital Bretonneau 2 boulevard Tonnellé 37044 TOURS cedex 9 FINESS : 370000481</p>
<p>CHRU Nancy 29, avenue de Lattre de Tassigny 54035 NANCY FINESS : 540023264</p>
<p>CHU Strasbourg 1, avenue Molière 67000 STRASBOURG FINESS : 670780055</p>

<p>CHU Lille 2, avenue Oscar Lambret 59037 LILLE FINESS : 590780193</p>
<p>Assistance Publique - Hôpitaux de Paris 3, avenue Victoria 75001 PARIS FINESS : 750712184</p>
<p>CHU Poitiers 2, rue de la Milettrie - CS 90577 86021 POITIERS cedex FINESS : 860000223</p>
<p>CHU Limoges 2, avenue Martin Luther King 87042 LIMOGES cedex FINESS : 870000015</p>
<p>CHU Caen Avenue de la côte de Nacre 14033 CAEN cedex 9 FINESS : 140000100</p>
<p>CHU Rouen Hôpital Charles Nicolle 37 boulevard Gambetta 76000 ROUEN FINESS : 760780239</p>
<p>CHU Montpellier 191, avenue du Doyen Gaston Giraud 34295 MONTPELLIER FINESS : 340780477</p>
<p>CHU Toulouse Place du Dr Baylac - TSA 40031 31059 TOULOUSE cedex 9 FINESS : 310781406</p>
<p>Assistance Publique - Hôpitaux de Marseille 80, rue Brochier 13005 MARSEILLE FINESS : 130784234</p>
<p>CHU Nantes 5 allée de l'île Gloriette 44093 NANTES cedex 01 FINESS : 440000289</p>
<p>CHU Angers 4, rue Larrey 49933 ANGERS cedex 9 FINESS : 490000031</p>

N° d'identification :

TITRE

Impacts médico-économiques et sanitaires de la biosimilarisation d'Humira® (adalimumab) – le médicament le plus vendu au monde

Thèse soutenue le 09 mars 2020

Par Justine GAESTEL

RESUME :

Les avancées thérapeutiques dans le domaine des biothérapies ont permis ces vingt dernières années une amélioration considérable de la qualité de vie des patients atteints de maladies inflammatoires chroniques. Toutefois, ces innovations, de part leur complexité de production, ont un coût sociétal élevé, à l'heure où la viabilité de notre système de santé est remise en question. Un biosimilaire est similaire à un biomédicament de référence déjà approuvé en Europe. Le principe de biosimilarité s'applique à tout médicament biologique dont le brevet est tombé dans le domaine public. Compte-tenu de la structure complexe d'un biomédicament, une copie exacte est impossible. Le fabricant doit démontrer l'équivalence de son biosimilaire en terme d'efficacité clinique, de sécurité et d'immunogénicité via une étude de phase III, dans une indication représentative.

L'objectif des biosimilaires est avant tout une réduction des coûts: l'ouverture à la concurrence permet une baisse des prix, offrant l'accès à ces traitements onéreux à plus de patients et permettant de réinvestir les économies dans la recherche de thérapies innovantes. En outre, l'augmentation de l'offre de soins permet de limiter les ruptures d'approvisionnement. Dans cet exposé nous nous intéresserons aux enjeux économiques et sanitaires des anti-TNF α et leurs biosimilaires, l'une des classe médicamenteuse coûtant le plus cher à l'assurance maladie. Et plus particulièrement Humira® (adalimumab), le médicament le plus vendu au monde, dont le brevet a expiré en octobre 2018.

MOTS CLES : MEDICAMENT BIOLOGIQUE, BIOSIMILAIRE, ANTI-TNF, ADALIMUMAB, ECONOMIES DE SANTE, INTERCHANGEABILITE

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Mr Mihayl VARBANOV	UMR7053 – L2CM (Laboratoire Lorrain de Chimie Moléculaire)	Expérimentale <input type="checkbox"/>
		Bibliographique <input checked="" type="checkbox"/>
		Thème <input type="checkbox"/>

Thèmes		
	1 – Sciences fondamentales	2 – Hygiène/Environnement
	3 – Médicament	4 – Alimentation – Nutrition
	5 – Biologie	6 – Pratique professionnelle

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 09 mars 2020

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR
EN PHARMACIE**

présenté par : Justine Gaestel

Sujet : Impacts médico-économiques et sanitaires de la biosimilarisation d'Humira® (adalimumab) – le médicament le plus vendu au monde

Jury :

Président : M. Stéphane GIBAUD, Maître de Conférences
Directeur : M. Mihayl VARBANOV, Maître de Conférences
Juges : Mme Amira BRIGUI, Docteur en Sciences
Mme Lilas TARNUS, Pharmacien

Vu,

Nancy, le

12/02/2020

Le Président du Jury

Directeur de Thèse

M. GIBAUD

M. VARBANOV

Vu et approuvé,

Nancy, le 17 02 2020

Doyen de la Faculté de Pharmacie
de l'Université de Lorraine,

Vu,

Nancy, le

27.02.2020

Le Président de l'Université de Lorraine,



N° d'enregistrement :

11082