

Université de POITIERS

Faculté de Médecine et de Pharmacie

ANNEE 2021

Thèse n°

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

(arrêté du 17 juillet 1997)

présentée et soutenue publiquement
le 28/06/2021 à POITIERS
par Monsieur Paul Ciavatta
né le 21 septembre 1995

Les médicaments biosimilaires en France :

Etat des lieux et rôles du pharmacien dans leur développement

Composition du jury :

Président : Monsieur François SEGUIN, professeur d'université, directeur de la
section pharmacie

Membre : Monsieur Julien ROUGER, pharmacien d'officine

Directeur de thèse : Monsieur Lydwyn HOUNKANLIN, pharmacien d'officine,
maître de conférence associé

PHARMACIE

Professeurs

- CARATO Pascal, PU, chimie thérapeutique
- COUET William, PU-PH, pharmacie clinique
- DUPUIS Antoine, PU-PH, pharmacie clinique
- FAUCONNEAU Bernard, PU, toxicologie
- GUILLARD Jérôme, PU, pharmacochimie
- IMBERT Christine, PU, parasitologie
- MARCHAND Sandrine, PU-PH, pharmacocinétique
- OLIVIER Jean Christophe, PU, galénique
- PAGE Guylène, PU, biologie cellulaire
- RABOUAN Sylvie, PU, chimie physique, chimie analytique
- RAGOT Stéphanie, PU-PH, santé publique
- SARROUILHE Denis, PU, physiologie
- SEGUIN François, PU, biophysique, biomathématiques

Maîtres de Conférences

- BARRA Anne, MCU-PH, immunologie-hématologie
- BARRIER Laurence, MCU, biochimie
- BODET Charles, MCU, bactériologie (HDR)
- BON Delphine, MCU, biophysique
- BRILLAUD Julien, MCU, pharmacocinétique, biopharmacie
- BUYCK Julien, MCU, microbiologie,
- CHARVET Caroline, MCU, physiologie
- CHAUZY Alexia, MCU, pharmacologie fondamentale et thérapeutique
- DEBORDE-DELAGE Marie, MCU, sciences physico-chimiques
- DELAGE Jacques, MCU, biomathématiques, biophysique
- FAVOT-LAFORGE Laure, MCU, biologie cellulaire et moléculaire (HDR)

- GIRARDOT Marion, MCU, biologie végétale et pharmacognosie
- GREGOIRE Nicolas, MCU, pharmacologie (HDR)
- HUSSAIN Didja, MCU, pharmacie galénique (HDR)
- INGRAND Sabrina, MCU, toxicologie
- MARIVINGT-MOUNIR Cécile, MCU, pharmacochimie
- PAIN Stéphanie, MCU, toxicologie (HDR)
- RIOUX BILAN Agnès, MCU, biochimie
- THEVENOT Sarah, MCU-PH, hygiène et santé publique
- TEWES Frédéric, MCU, chimie et pharmacochimie
- THOREAU Vincent, MCU, biologie cellulaire
- WAHL Anne, MCU, chimie analytique

Maîtres de Conférences Associés - officine

- DELOFFRE Clément, pharmacien
- ELIOT Guillaume, pharmacien
- HOUNKANLIN Lydwin, pharmacien

A.T.E.R. (attaché temporaire d'enseignement et de recherche)

- MIANTEZILA BASILUA Joe, épidémiologie et santé publique

Enseignants d'anglais

- DEBAIL Didier

Remerciements

A Mr François SEGUIN, professeur d'université et directeur de la section pharmacie, pour m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

A Mr Lydwin HOUNKANLIN, pharmacien d'officine et maître de conférence associé, pour avoir accepté la direction de cette thèse. Merci pour vos conseils qui ont permis l'amélioration continue et la finalisation de cette thèse. Un grand merci également pour vos enseignements durant le cursus universitaire. Votre pédagogie et votre vision du métier ont contribué à faire de moi un pharmacien d'officine plus rigoureux et averti.

A Mr Julien ROUGER, pharmacien d'officine et maître de stage, pour me faire l'honneur de faire partie du jury. Un grand merci pour votre implication dans mon stage de 6^{ème} année. Vos qualités de pharmacien titulaire ont été un modèle pour moi. J'ai été très fier de travailler à vos côtés. Votre accompagnement durant ces 6 mois m'a permis de progresser et de m'améliorer sur de nombreux aspects. Cela a contribué aujourd'hui à faire de moi un pharmacien d'officine plus confiant et épanoui.

A Mme Pauline LAZARO, pharmacienne au CHU de Poitiers, pour votre disponibilité et pour nos échanges sur les biosimilaires à l'hôpital et plus particulièrement au CHU de Poitiers.

A l'ensemble des enseignants de la faculté et des personnes extérieures qui sont intervenues dans le cursus de pharmacie. Un remerciement particulier pour l'équipe de maître de conférence associé composée de pharmaciens d'officines : Lydwin HOUNKANLIN, Clément DELOFFRE, Guillaume ELIOT.

A l'ensemble du personnel du CHU de Poitiers que j'ai côtoyé durant le stage de 5^{ème} année. Merci pour votre gentillesse et pour m'avoir beaucoup appris.

A ma famille et amis proches : merci pour votre soutien durant ces « longues » années d'études. Merci pour le réconfort apporté et pour les bons moments passés.

SOMMAIRE

I.	GENERALITES SUR LES MEDICAMENTS BIOLOGIQUES ET BIOSIMILAIRES	7
A.	Les médicaments biologiques.....	7
1.	Définition.....	7
2.	Caractéristiques.....	7
3.	Mise sur le marché	9
B.	Les médicaments biosimilaires.....	10
1.	Définition.....	10
2.	Caractéristiques.....	10
3.	Mise sur le marché	12
4.	Sécurité des médicaments biosimilaires.....	13
5.	Modalités de prescription	15
6.	L'interchangeabilité	15
7.	La substitution	16
8.	Comparaison avec les médicaments génériques	16
II.	PANORAMA DES BIOSIMILAIRES APPROUVEES EN EUROPE ET EN FRANCE	19
A.	Adalimumab	20
B.	Bevacizumab	23
C.	Enoxaparine.....	25
D.	Epoétine	27
E.	Etanercept	29
F.	Filgrastim	31
G.	Follitropine alfa	33
H.	Infliximab.....	34
I.	Insuline asparte	35
J.	Insuline glargine	36
K.	Insuline lispro	37
L.	Pegfilgrastim.....	38
M.	Rituximab	39
N.	Somatropine.....	41
O.	Tériparatide	43

P.	Trastuzumab.....	44
III.	PLACE DU PHARMACIEN DANS LA PROMOTION ET LE DEVELOPPEMENT DES BIOSIMILAIRES	46
A.	Enjeux du développement des biosimilaires	46
1.	Enjeux économiques :.....	46
2.	Enjeux de santé publique :	48
B.	Développement des biosimilaires à l'hôpital.....	48
1.	Le référencement	49
2.	Les incitations financières.....	49
3.	La formation des professionnels de santé	50
4.	Les entretiens patients	53
C.	Développement des biosimilaires en ville	54
D.	Boîte à outils pour le pharmacien.....	55

INTRODUCTION

Dans sa stratégie nationale de santé 2018-2022, le ministère de la santé prévoit de « promouvoir les médicaments biosimilaires qui présentent la même efficacité, la même qualité et la même sécurité que le médicament biologique de référence, avec pour objectif d'atteindre 80% de pénétration des biosimilaires sur leur marché de référence d'ici 2022 » (1). Cet objectif traduit la forte croissance du marché des médicaments biologiques ces dernières années et les enjeux du développement des médicaments biosimilaires.

Depuis le développement des biotechnologies modernes dans les années 1970 et la naissance du premier médicament biologique en 1982 : l'insuline humaine recombinée (2), les perspectives de traitement des pathologies telles que le diabète, les cancers et les maladies auto-immunes se sont considérablement élargies grâce aux médicaments biologiques.

En 2006 apparaît en Europe le premier médicament biosimilaire : Omnitrope® (Somatropine) (3), dont le médicament biologique de référence est Genotonorm®, commercialisé en 1991 (4). Depuis, il existe à l'heure actuelle une soixantaine de médicaments biosimilaires commercialisés en Europe, dont environ la moitié qui le sont en France (5).

Les médicaments biosimilaires, au vu de leur arrivée récente sur le marché, sont encore souvent peu connus des patients mais aussi des professionnels de santé.

Nous commencerons par définir les médicaments biologiques et les médicaments biosimilaires. Nous aborderons les différences entre les médicaments biosimilaires et les médicaments génériques. Cela nous permettra de comprendre les notions de substitution et d'interchangeabilité, notions qui sont au cœur de l'actualité. Ensuite, nous passerons en revue les différents groupes biologiques similaires en analysant chaque biosimilaire au niveau pharmacologique et au niveau réglementaire. Pour finir, nous analyserons les enjeux du développement des biosimilaires et nous aborderons les différents rôles que le pharmacien peut jouer pour favoriser le développement de ces médicaments.

I. GENERALITES SUR LES MEDICAMENTS BIOLOGIQUES ET BIOSIMILAIRES

A. Les médicaments biologiques

1. Définition

On entend par médicament biologique « tout médicament dont la substance active est produite à partir d'une source biologique ou en est extraite et dont la caractérisation et la détermination de la qualité nécessitent une combinaison d'essais physiques, chimiques et biologiques ainsi que la connaissance de son procédé de fabrication et de son contrôle » (6). Parmi les médicaments biologiques, on peut citer les anticorps monoclonaux, les facteurs de croissance, les hormones.

Les vaccins et les médicaments dérivés du sang pourraient eux aussi être classés comme médicaments biologiques, dans le sens où ils sont issus d'une source biologique. Mais ils appartiennent chacun à une catégorie de médicament plus précise définie dans le code de la santé publique (6). Dans la mesure où il n'existe aucun biosimilaire de vaccin ou de médicament dérivé du sang, ils ne seront pas détaillés par la suite.

2. Caractéristiques

✓ Un mode de production particulier

Les médicaments biologiques sont des molécules complexes qu'il est impossible d'obtenir par synthèse chimique. Ils sont pour la plupart obtenus par des procédés de biotechnologie.

✓ Une grande structure moléculaire

En comparaison aux médicaments issus de la synthèse chimique, les médicaments biologiques sont des macromolécules avec une masse molaire très élevée (7) :

Paracétamol (synthèse chimique)	Insuline	Hormone de croissance	Anticorps monoclonal
151 Dalton	5808 Dalton	22 000 Dalton	150 000 Dalton

✓ Un degré de variabilité intrinsèque

Pour un même médicament, les protéines obtenues par biotechnologies doivent avoir la même séquence en acides aminés ainsi que la même activité biologique quel que soit le lot. Cependant, la nature du procédé de fabrication ainsi que la complexité propres aux molécules issues des biotechnologies font qu'il persistera des variations structurelles au sein des différents lots. Ces différences peuvent par exemple se situer au niveau de la glycosylation (chaines de sucres fixées à la protéine), comme c'est le cas pour l'Epoétine que nous verrons par la suite.

✓ Des contrôles qualité stricts

La complexité moléculaire ainsi que les différences structurelles au sein des différents lots imposent des analyses et des contrôles stricts, afin de certifier l'homogénéité en termes d'efficacité et de sécurité des différents lots de médicaments biologiques.

✓ Une immunogénicité potentielle

Du fait de leur nature protéique, les médicaments biologiques peuvent potentiellement être reconnus par le système immunitaire du patient, entraînant une réaction contre le médicament. En pratique, les médicaments biologiques ne déclenchent généralement pas de réaction immunitaire (7), où dans de rares cas une réaction sans gravité. Cependant, une réaction grave ne peut être exclue.

✓ Une voie d'administration imposée

Les médicaments biologiques sont principalement des protéines (7). S'ils étaient administrés par voie orale, ils seraient dégradés au niveau du système digestif et perdraient leur activité thérapeutique. Cela implique donc qu'ils doivent être administrés par voie injectable.

3. Mise sur le marché

La principale procédure d'enregistrement des médicaments biologiques en Europe est la procédure centralisée. Elle est obligatoire notamment pour les médicaments issus des biotechnologies (8). Cette procédure consiste en une seule demande auprès de l'agence européenne du médicament (EMA). La commission européenne délivre ensuite une seule AMM valable dans tous les états membres de l'union européenne (UE).

Certains médicaments biologiques sont mis sur le marché Français à la suite d'une procédure de reconnaissance mutuelle. Elle consiste en la reconnaissance de l'AMM octroyée par un autre état membre de l'UE.

En vue de l'obtention de l'AMM, le laboratoire doit constituer un dossier qui rassemble des données sur notamment : les études cliniques (pharmacocinétique, pharmacodynamie, sécurité, efficacité, immunogénicité), les études non cliniques (pharmacologie, toxicologie), les études sur la qualité pharmaceutique (pureté, stabilité), le plan de gestion des risques (effets indésirables et mesures préventives, pharmacovigilance) (7).

Le dépôt du dossier d'AMM d'un médicament biologique déclenche une période dite de protection administrative des données. Cette protection, d'une durée de 8 ans, empêche tout autre laboratoire d'avoir accès aux données liées à la recherche et au développement du médicament.

Le dépôt d'un brevet pour un médicament biologique permet au titulaire de l'AMM d'obtenir une protection commerciale d'une durée d'au minimum 10 ans à compter de la date de l'AMM, dans la limite de 15 ans avec un certificat complémentaire de protection (9). Cette protection empêche la commercialisation de médicament biosimilaire de ce médicament biologique pendant cette période.

B. Les médicaments biosimilaires

1. Définition

On entend par médicament biosimilaire « tout médicament biologique de même composition qualitative et quantitative en substance active et de même forme pharmaceutique qu'un médicament biologique de référence, mais qui ne remplit pas les conditions [...] pour être regardé comme une spécialité générique en raison de différences liées notamment à la variabilité de la matière première ou aux procédés de fabrication et nécessitant que soient produites des données précliniques et cliniques supplémentaires dans des conditions déterminées par voie réglementaire » (6).

2. Caractéristiques

Les médicaments biosimilaires étant eux-mêmes des médicaments biologiques, ils en partagent les caractéristiques détaillées précédemment (I.A.2).

Par rapport au médicament biologique de référence (qu'on appellera par la suite bioréférent), le médicament biosimilaire possède une structure moléculaire sensiblement différente. Les procédés de fabrications peuvent aussi différer. Ces différences imposent des études comparatives de qualité, d'efficacité et de sécurité visant à montrer la similarité au médicament biologique de référence.

Identification :

Pour chaque biosimilaire, une mention d'identification est présente dans le RCP du médicament, à la rubrique 5.1 (propriétés pharmacodynamiques) : « [nom commercial] est un médicament biosimilaire. Des informations détaillées sont disponibles sur le site internet de : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ».

Voie d'administration :

Tous les biosimilaires sont à administrer par voie injectable (voie intraveineuse, intramusculaire ou sous-cutanée selon les spécialités).

Conservation :

A l'exception de l'Enoxaparine, tous les biosimilaires doivent être conservés au réfrigérateur (entre +2°C et +8°C). Certaines spécialités peuvent temporairement être conservées à température ambiante (ne dépassant pas 25°C). Cette durée peut varier de quelques jours à plusieurs mois selon les spécialités et l'information se trouve généralement dans le RCP du médicament.

Prix :

Au moment de leur mise sur le marché en France, les biosimilaires sont commercialisés moins cher que leur médicament biologique de référence : décote initiale de 30% à l'hôpital et de 20 à 40% en ville sur le prix fabricant hors taxe du médicament référent (PFHT) (10).

3. Mise sur le marché

La demande d'AMM pour un médicament biosimilaire peut être déposée auprès de l'autorité compétente dès la fin du brevet du médicament biologique de référence. Cette règle est également valable pour les médicaments génériques.

La plupart des médicaments biosimilaires étant issus des biotechnologies, ils sont approuvés au niveau européen par la procédure centralisée. Une exception : l'Enoxaparine Crusia, médicament biosimilaire commercialisé en France via la procédure décentralisée (11). L'Enoxaparine étant de nature polysaccharidique et non pas une protéine issue des biotechnologies, elle n'est pas soumise à l'obligation d'enregistrement par la procédure centralisée.

La constitution du dossier en vue de la mise sur le marché repose sur la comparaison entre le médicament biologique de référence et le médicament biosimilaire. L'objectif est d'établir la similarité avec le médicament de référence au moyen d'études comparatives. Les données requises pour l'approbation du médicament biosimilaire sont les suivantes (7) : des études de la qualité pharmaceutique, des études comparatives de la qualité pharmaceutique, des études non cliniques comparatives, des études cliniques comparatives, un plan de gestion des risques. Ces études permettent de s'assurer que les différences entre le médicament de référence et le médicament biosimilaire n'ont pas d'impact sur la qualité, l'efficacité et la sécurité de ce dernier.

L'ensemble des données considérées pour l'approbation du médicament biosimilaire peuvent être consultées dans le rapport européen public d'évaluation (EPAR ou *european public assessment report*). Ce rapport, établi pour chaque médicament biosimilaire commercialisé via la procédure centralisée, est consultable librement sur le site de l'agence européenne du médicament (12). La version grand public de ce rapport, qui résume notamment les résultats des études cliniques comparatives, ainsi que le plan de gestion des risques sont également consultables sur ce site.

Lorsqu'un médicament biosimilaire présente des données de qualité, d'efficacité et de sécurité comparables au médicament de référence pour une indication donnée, ces données peuvent être extrapolées à d'autres indications du médicament de référence en vue de la commercialisation. Ce processus d'extrapolation n'est pas automatique et nécessite un niveau de preuve suffisant établi lors des études de comparabilité.

Un médicament biosimilaire peut être approuvé pour l'ensemble ou seulement pour certaines des indications du médicament biologique de référence, en fonction de la demande du laboratoire.

4. Sécurité des médicaments biosimilaires

L'obtention de l'AMM pour un biosimilaire nous assure que sa qualité, son efficacité et sa sécurité ont été établies lors de son développement. Cependant, les études cliniques comparatives sont réalisées sur un nombre relativement faible de patients par rapport aux études sur le médicament de référence, et pendant une période limitée. Un exemple : pour le médicament biologique HUMIRA, les études cliniques en vue de sa mise sur le marché ont inclus plus de 9500 patients toutes indications confondues (13). Pour IDACIO, son plus récent biosimilaire commercialisé en France, l'unique étude clinique a été réalisée pendant 4 mois chez 443 patients et pour une seule indication (14).

La sélection et le suivi des patients sont également très stricts lors des études avec les biosimilaires. Il existe en conséquence un manque de recul sur l'utilisation du médicament auprès d'une grande diversité de patients et pendant une longue période au moment de la commercialisation.

En 2013, l'agence européenne du médicament a créé le statut de médicament sous surveillance renforcée (15). Ces médicaments sont identifiables par un triangle noir inversé figurant, d'une part, au début du RCP (mention : « Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet

indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables ») et d'autre part au début de la notice (mention : « Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables »). Le but de ces mentions est d'inciter les patients et les professionnels de santé à déclarer toute suspicion d'effet indésirable observé avec le médicament.

Cette surveillance renforcée s'applique entre autres à tout nouveau médicament biologique (dont les biosimilaires) commercialisé en Europe. Elle ne traduit en aucun cas un danger ou un risque lié à l'utilisation du médicament, mais reflète uniquement le manque de recul sur son utilisation à long terme auprès d'une large population. Cette surveillance dure en moyenne 5 ans. La liste des médicaments concernés est disponible sur le site de l'agence européenne du médicament (16).

Pour tous les médicaments biologiques (référents et biosimilaires) approuvés au niveau européen, un plan de gestion des risques est requis et fait partie du dossier d'AMM (17). Ce document développe les connaissances sur les risques avérés et potentiels du médicament ainsi que les mesures appliquées pour diminuer ces risques (par exemple, la présence d'une mention d'alerte dans le RCP sur un effet indésirable observé). Il peut également y figurer les situations où il existe un manque ou une absence de données sur l'utilisation du médicament (par exemple, l'absence de données chez une certaine tranche d'âge de patient). Enfin, le document expose les études prévues en post-AMM qui permettront d'améliorer le recul sur le médicament (par exemple, une étude observationnelle sur le long terme qui analyse les données de pharmacovigilance).

5. Modalités de prescription

La prescription médicale d'un médicament biosimilaire ou d'un médicament biologique s'effectue en DCI et en nom de fantaisie ou de marque (18). Lorsque le prescripteur mentionne uniquement la dénomination commune et qu'il existe un médicament biologique de référence et un médicament biosimilaire pour cette dénomination, le pharmacien doit prendre contact avec le prescripteur afin de déterminer la spécialité à délivrer.

Les biosimilaires obéissent aux mêmes règles de prescription que leur médicament biologique de référence. Les modalités spécifiques de prescription de chaque médicament seront vues par la suite.

Ces modalités peuvent être sujettes à modification. Par exemple, le 24 juillet 2019, l'ANSM informe de la suppression de la limitation de durée de validité de la prescription hospitalière pour les médicaments contenant Adalimumab (Humira et ses biosimilaires) et Etanercept (Enbrel et ses biosimilaires). Auparavant valable 1 an, la prescription initiale hospitalière est désormais valable pour la durée entière du traitement avec ces médicaments (19).

6. L'interchangeabilité

L'interchangeabilité est définie comme l'acte médical consistant à remplacer un médicament biologique par un autre similaire. Ce remplacement est possible entre les médicaments appartenant au même groupe biologique similaire. Un groupe biologique similaire comporte le médicament biologique de référence ainsi que ses médicaments biosimilaires.

L'interchangeabilité est réservée au prescripteur. A l'origine, cet acte n'était possible qu'en initiation de traitement. Depuis la loi de financement de la sécurité sociale de 2017, le prescripteur a la possibilité de remplacer un médicament biologique par un biosimilaire à tout moment du traitement (20).

L'interchangeabilité est un acte médical qui nécessite d'informer le patient et de recueillir son consentement.

7. La substitution

L'article 47 de la loi de financement pour la sécurité sociale de 2014 avait introduit la possibilité au pharmacien de substituer un médicament biologique par un médicament biosimilaire (21). Les conditions étaient les suivantes : le biosimilaire doit appartenir au même groupe biologique similaire que le médicament prescrit, la substitution n'est possible qu'en initiation de traitement, le prescripteur n'en a pas exclu la possibilité et le pharmacien doit informer le prescripteur de la substitution.

Cependant, aucun décret n'est paru à la suite de cette loi ce qui a rendu impossible l'application de cette mesure par le pharmacien.

Finalement, en 2020, la nouvelle loi de financement de la sécurité sociale a supprimé la mention du droit de substitution par le pharmacien des médicaments biologiques par des biosimilaires (22).

8. Comparaison avec les médicaments génériques

Par rapport au princeps, un générique est un médicament qui se caractérise par « la même composition qualitative et quantitative en principes actifs, la même forme pharmaceutique, et dont la bioéquivalence avec la spécialité de référence est démontrée par des études de biodisponibilité appropriées » (6).

Le tableau suivant permet d'appréhender les points communs et les différences entre les biosimilaires et les génériques.

Critère	Médicament biosimilaire	Médicament générique
Fabrication	Obtenue à partir d'une source biologique (souvent par biotechnologie)	Synthèse chimique
Caractéristiques moléculaires du principe actif	Grande molécule avec possibles variations structurelles minimales n'impactant pas la qualité, la sécurité et l'efficacité par rapport au médicament de référence	Petite molécule reproduite à l'identique par rapport au médicament princeps
Excipients	Peuvent être différents que ceux du médicament de référence	
Temps de développement	Long (environ 7 à 10 ans)	Court (environ 2 à 3 ans)
Coût du développement	Elevé	Faible
Principe du développement	Etudes comparatives avec le médicament de référence apportant la preuve de similarité en termes de qualité, d'efficacité et de sécurité	Etude de la biodisponibilité du générique apportant la preuve de la bioéquivalence avec le princeps
Etudes exigées pour le dossier d'AMM	Qualité pharmaceutique	
	Bioéquivalence clinique	
	Qualité pharmaceutique comparative	
	Pharmacodynamie comparative	
	Toxicologie non clinique comparative	
	Immunogénicité clinique comparative	
	Sécurité clinique comparative	
	Efficacité clinique comparative	
Possibilité de substitution par le pharmacien	Non	oui
Prix inférieur au médicament référent	oui	

Tableau 1 : comparaison des caractéristiques des biosimilaires et des génériques (7)

On constate que de nombreux critères nous empêchent d'assimiler les biosimilaires à des « génériques de médicaments biologiques ». S'ils partagent bien les mêmes intérêts sur le plan économique, ils diffèrent au niveau de leur développement.

Après avoir défini ce qu'est un médicament biologique et un médicament biosimilaire, nous allons nous pencher plus en détail sur chaque groupe biologique similaire, en particulier ceux qui sont commercialisés en France.

II. PANORAMA DES BIOSIMILAIRES APPROUVES EN EUROPE ET EN FRANCE

On dénombre à l'heure actuelle 16 groupes biologiques similaires, soit 16 médicaments biologiques de référence et un total de 66 médicaments biosimilaires possédant une AMM valide. Parmi ces 66, on s'aperçoit qu'ils ne sont en réalité que 42 biosimilaires à être commercialisés en France actuellement.

Nous allons dans cette partie considérer chaque groupe biologique similaire, classé par substance active. Le médicament biologique de référence sera systématiquement présent en haut de tableau.

Les données des tableaux ont été recueillies grâce au répertoire des spécialités pharmaceutiques de l'ANSM (23), au site internet de l'EMA (12) et aux différents RCP des médicaments.

A. Adalimumab

Nom commercial	Titulaire de l'AMM / exploitant en France si différent	Date de la première AMM	Forme(s) commercialisée(s)	Dosage(s) commercialisé(s)
HUMIRA	Abbvie	2003	solution injectable en seringue préremplie solution injectable en stylo prérempli	20mg - 40mg - 80mg
AMGEVITA	Amgen	2017	solution injectable en seringue préremplie solution injectable en stylo prérempli	20mg - 40mg
IMRALDI	Samsung Bioepis / Biogen	2017	solution injectable en seringue préremplie solution injectable en stylo prérempli	40mg
HULIO	Mylan	2018	solution injectable en seringue préremplie solution injectable en stylo prérempli solution injectable	40mg
HYRIMOZ	Sandoz	2018	solution injectable en seringue préremplie solution injectable en stylo prérempli	40mg
IDACIO	Fresenius Kabi	2019	solution injectable en seringue préremplie solution injectable en stylo prérempli solution injectable pour usage pédiatrique	40mg
HEFIYA	Sandoz	2018	non commercialisés en France	
AMSPARITY	Pfizer	2020		
HALIMATOZ	Sandoz	retirés du marché		
KROMEYA	Fresenius Kabi			
SOLYMBIC	Amgen			

Classe et action(s) pharmacologique(s)	Principale(s) indication(s)	Modalités de prescription
anticorps monoclonal anti-TNF α	arthrite juvénile idiopathique polyarthrite rhumatoïde psoriasis maladie de Crohn uvéite	médicament d'exception liste I prescription initiale hospitalière prescription initiale réservée à certains spécialistes en dermatologie, hépato/gastroentérologie, médecine interne, pédiatrie, rhumatologie, ophtalmologie

Le TNF α (Tumor Necrosis Factor) est une protéine avec de multiples fonctions dans l'organisme, principalement pro-inflammatoire mais également immunostimulante. Les anti-TNF α sont des biomédicaments qui diminuent les actions du TNF α , ils sont ainsi utilisés en thérapeutique pour leur effet anti-inflammatoire. En contrepartie, ils diminuent aussi la réponse immunitaire.

L'adalimumab est le premier anticorps monoclonal entièrement humain (identifiable grâce au suffixe -mumab) commercialisé en Europe en 2003 sous le nom d'HUMIRA. Depuis 2014, ce dernier est le médicament le plus rentable d'une part sur le marché de ville en France en termes de chiffre d'affaires annuel (24), et d'autre part au niveau mondial (25).

Il existe une carte de surveillance à destination des patients traités par Adalimumab. Elle met en garde sur l'augmentation du risque d'infection et sur certains effets indésirables graves (insuffisance cardiaque, cancer, affections du système nerveux) (26). Par ailleurs, en 2017, une étude a démontré l'augmentation du risque de lymphomes chez les patients traités par anti-TNF α (27).

Les spécialités contenant Adalimumab sont classés comme médicaments d'exception. Cette classification concerne les médicaments particulièrement coûteux et autorisés pour des indications précises. Pour ces spécialités, le remboursement n'est possible que si la prescription est établie sur une ordonnance de médicaments ou de produits et prestations d'exception, qui comporte 4 volets.

B. Bevacizumab

Nom commercial	Titulaire de l'AMM / exploitant en France si différent	Date de la première AMM	Forme(s) commercialisée(s)	Dosage(s) commercialisé(s)
AVASTIN	Roche	2005	solution à diluer pour perfusion	25mg/ml
MVASI	Amgen	2018	solution à diluer pour perfusion	25mg/ml
ZIRABEV	Pfizer	2019	solution à diluer pour perfusion	25mg/ml
AYBINTIO	Samsung Bioepis	2020	solution à diluer pour perfusion	25mg/ml
EQUIDACENT	Centus Biotherapeutics	2020	non commercialisé en France	

Classe et action(s) pharmacologique(s)	Principale(s) indication(s)	Modalités de prescription
anticorps monoclonal anti-VEGF	en association, dans différents protocoles de chimiothérapie anticancéreuses	liste I réservé à l'usage hospitalier prescription réservée aux spécialistes et services de cancérologie et d'oncologie médicale

Le VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) est une protéine intervenant dans la croissance de nouveaux vaisseaux sanguins (néoangiogenèse). Ce processus d'angiogenèse est retrouvé au niveau des tumeurs c'est pourquoi les anti-VEGF sont utilisés pour traiter certains cancers.

Bevacizumab fait partie de la famille des anticorps monoclonaux humanisés (suffixe en -zumab) : ils sont humains à 90% et murins à 10%.

Les médicaments contenant Bevacizumab sont réservés à l'usage hospitalier, ils ne peuvent donc pas être dispensés en ville. Par ailleurs, ils font partie de la liste en sus. Il s'agit d'un dispositif qui concerne les médicaments coûteux et innovants, et qui garantit un financement particulier pour les hôpitaux (28).

En 2015, la spécialité de référence AVASTIN bénéficie d'une RTU (ouvre droit à l'utilisation et au remboursement du médicament hors du cadre de son AMM) pour le traitement de la dégénérescence maculaire liée à l'âge dans sa forme néovasculaire (29). Cette RTU a été renouvelée en 2018 et est toujours valide à l'heure actuelle. La forme néovasculaire de la DMLA se caractérise par l'apparition de nouveaux vaisseaux sanguins au niveau de l'œil ce qui entraîne à terme une perte de la vision. Le bevacizumab, par son effet anti-angiogénique, est donc bien adapté pour traiter cette pathologie.

C. Enoxaparine

Nom commercial	Titulaire de l'AMM / exploitant en France si différent	Date de la première AMM	Forme(s) commercialisée(s)	Dosage(s) commercialisé(s)
LOVENOX	Sanofi	1987	solution injectable en seringue préremplie solution injectable	2000UI - 4000UI - 6000UI - 8000UI - 10000UI - 30000UI
INHIXA	Techdow / Mylan	2016	solution injectable en seringue préremplie	2000UI - 4000UI - 6000UI - 8000UI - 10000UI
ENOXAPARINE CRUSIA	Rovi / Biogaran	2017	solution injectable en seringue préremplie	2000UI - 4000UI - 6000UI - 8000UI - 10000UI
ENOXAPARINE ARROW	Arrow	2020	solution injectable en seringue préremplie	2000UI - 4000UI - 6000UI - 8000UI - 10000UI
ABENOX	Sanofi	2016	non commercialisés en France	
ENOXAPARINE BECAT	Rovi	2017		
GHEMAXAN	CHEMI SpA	2020		
THORINANE	Techdow	retiré du marché		

Classe et action(s) pharmacologique(s)	Principale(s) indication(s)	Modalités de prescription
héparine de bas poids moléculaire à action anticoagulante	prophylaxie de la maladie thromboembolique veineuse traitement de la thrombose veineuse profonde et de l'embolie pulmonaire traitement de l'angor instable et de l'infarctus du myocarde	liste I

L'antithrombine est une protéine physiologique inhibitrice majeure de la coagulation. Les héparines de bas poids moléculaires agissent en se fixant sur l'antithrombine. Ainsi, elles exercent leur action anticoagulante en inhibant indirectement les facteurs de la coagulation Xa (action majoritaire) et IIa (action minoritaire).

L'énoxaparine peut être prescrite en UI ou en mg. Pour mémoire, 1 mg d'Enoxaparine sodique équivaut à 100 UI d'activité anti-Xa. Cette expression du dosage a fait l'objet d'une harmonisation en 2017(30).

Le dosage 30000 UI de la spécialité LOVENOX est réservé à l'usage hospitalier, il n'est pas disponible en ville.

D. Epoétine

Nom commercial	Titulaire de l'AMM / exploitant en France si différent	Date de la première AMM	Forme(s) commercialisée(s)	Dosage(s) commercialisé(s)
EPREX	Janssen	1990	solution injectable en seringue préremplie	2000UI - 4000UI - 10000UI - 40000UI
BINOCRIT	Sandoz	2007	solution injectable en seringue préremplie	1000 UI - 2000UI - 3000UI - 4000UI - 5000UI - 6000UI - 8000UI - 10000UI - 20000UI - 30000UI - 40000UI
RETACRIT	Pfizer/ Hospira	2007	solution injectable en seringue préremplie	1000 UI - 2000UI - 3000UI - 4000UI - 5000UI - 6000UI - 8000UI - 10000UI - 20000UI - 30000UI - 40000UI
ABSEAMED	Medice	2007	non commercialisés en France	
EPOETINE ALPHA HEXAL	Hexal	2007		
SILAPO	Stada	2007		

Classe et action(s) pharmacologique(s)	Principale(s) indication(s)	Modalités de prescription
facteur de croissance stimulant la production de globules rouges dans la moelle osseuse	traitement de l'anémie chez les patient atteints d'insuffisance rénale ou de certains cancers	médicament d'exception liste I prescription initiale hospitalière annuelle ou prescription initiale par un médecin exerçant dans un service de dialyse à domicile

L'érythropoïétine, ou EPO, est une hormone produite par les reins qui régule la production d'érythrocytes. L'Epoétine est issue des biotechnologies et correspond à l'analogue de l'EPO. La dénomination d'une Epoétine peut varier : Epoétine alfa (EPREX[®], BINOCRIT[®]), Epoétine zêta (RETACRIT[®]). Il s'agit d'une différence au niveau de la glycosylation, qui n'entraîne pas de différence significative de qualité, d'efficacité et de tolérance et donc qui ne remet pas en cause la qualité de biosimilaire (31).

Les spécialités contenant Epoétine ont été identifiées en 2017 comme à risque d'entraîner des réactions cutanées sévères (32). Il s'agit d'un effet indésirable rare mais grave, et il convient d'informer tout nouveau patient sur les signes pouvant être évocateurs (éruption cutanée, bulle, brûlure, etc...)

E. Etanercept

Nom commercial	Titulaire de l'AMM / exploitant en France si différent	Date de la première AMM	Forme(s) commercialisée(s)	Dosage(s) commercialisé(s)
ENBREL	Pfizer	2000	poudre et solvant pour solution injectable poudre et solvant pour solution injectable pour usage pédiatrique solution injectable en seringue préremplie solution injectable en stylo prérempli	10mg - 25mg - 50mg
BENEPALI	Samsung Bioepis / Biogen	2016	solution injectable en seringue préremplie solution injectable en stylo prérempli	25mg - 50mg
ERELZI	Sandoz	2017	solution injectable en seringue préremplie solution injectable en stylo prérempli	25mg - 50mg
NEPEXTO	Mylan	2020	non commercialisé en France	
LIFMIOR	Pfizer	retiré du marché		

Classe et action(s) pharmacologique(s)	Principale(s) indication(s)	Modalités de prescription
protéine de fusion anti-TNF α	polyarthrite rhumatoïde arthrite juvénile idiopathique psoriasis spondylarthrites	médicament d'exception liste I prescription initiale hospitalière prescription et renouvellements réservés aux spécialistes en dermatologie, médecine interne, pédiatrie, rhumatologie

L'Etanercept est une protéine de fusion constituée du fragment d'une immunoglobuline humaine (anticorps) couplé à un récepteur du TNF α (d'où le suffixe -cept). En captant le TNF α avec une plus forte affinité, l'Etanercept l'empêche de se fixer sur ses récepteurs cellulaires. En résulte une action anti-inflammatoire semblable à l'Adalimumab et l'Infliximab.

F. Filgrastim

Nom commercial	Titulaire de l'AMM / exploitant en France si différent	Date de la première AMM	Forme(s) commercialisée(s)	Dosage(s) commercialisé(s)
NEUPOGEN	Amgen	1991	solution injectable solution injectable en seringue préremplie	30MU - 48MU
TEVAGRASTIM	Teva	2008	solution injectable ou pour perfusion	30MU - 48MU
ZARZIO	Sandoz	2009	solution injectable ou pour perfusion en seringue préremplie	30MU - 48MU
NIVESTIM	Pfizer / Hospira	2010	solution injectable pour perfusion	12MU - 30MU - 48MU
ACCOFIL	Accord	2014	solution injectable ou pour perfusion en seringue préremplie	30MU - 48MU
RATIOGRASTIM	Ratiopharm	2008	non commercialisés en France	
FILGRASTIM HEXAL	Hexal	2009		
GRASTOFIL	Accord	2013		

Classe et action(s) pharmacologique(s)	Principale(s) indication(s)	Modalités de prescription
facteur de croissance qui stimule la production de globules blancs par la moelle osseuse	réduction des neutropénies chez les patients traités par chimiothérapie ou par thérapie myélosuppressive	liste I prescription initiale hospitalière trimestrielle

Le G-CSF (Granulocyte-Colony Stimulating Factor) est une protéine stimulant la production et la différenciation des granulocytes au niveau de la moelle osseuse, ce qui entraîne une augmentation du nombre de polynucléaires neutrophiles circulants. Le Filgrastim, obtenu par biotechnologie, est un analogue du G-CSF. Les chimiothérapies affectent les cellules cancéreuses mais également les cellules saines, en particulier celles avec un taux de renouvellement important, telle que les cellules de la moelle osseuse. La neutropénie est ainsi un effet indésirable fréquent des chimiothérapies. Un traitement par Filgrastim permet de réduire ce risque de neutropénie et d'en diminuer la sévérité.

G. Follitropine alfa

Nom commercial	Titulaire de l'AMM / exploitant en France si différent	Date de la première AMM	Forme(s) commercialisée(s)	Dosage(s) commercialisé(s)
GONAL-f	Merck	1995	poudre et solvant pour solution injectable solution injectable en stylo prérempli	75UI - 300UI - 450UI - 900UI - 1050UI
OVALEAP	Teva	2013	solution injectable	300UI - 450UI - 900UI
BEMFOLA	Finox biotech	2014	solution injectable en stylo prérempli	75UI - 150UI - 225UI - 300UI - 450UI

Classe et action(s) pharmacologique(s)	Principale(s) indication(s)	Modalités de prescription
hormone sexuelle analogue de la FSH qui induit le développement folliculaire chez la femme et la spermatogenèse chez l'homme	anovulation et protocole d'AMP chez la femme hypogonadisme chez l'homme	liste I médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement prescription réservée aux spécialistes et services en endocrinologie, gynécologie, maladies métaboliques, obstétrique, urologie

La FSH (hormone folliculo-stimulante) est une hormone produite par l'hypophyse et qui agit sur les gonades. Elle stimule la spermatogenèse au niveau des testicules chez l'homme. Chez la femme, elle stimule le développement des follicules ovariens. La follitropine alfa est un analogue de la FSH qui reproduit les mêmes actions. Le traitement par Follitropine alfa constitue ainsi une aide médicale à la procréation.

Les spécialités à base de Follitropine alfa sont classées comme médicaments nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement. Il s'agit dans ce cas d'un suivi régulier de la réponse ovarienne par échographie et du dosage de l'estradiol plasmatique.

H. Infliximab

Nom commercial	Titulaire de l'AMM / exploitant en France si différent	Date de la première AMM	Forme(s) commercialisée(s)	Dosage(s) commercialisé(s)
REMICADE	Janssen	1999	poudre pour solution à diluer pour perfusion	100mg
INFLECTRA	Pfizer / Hospira	2013	poudre pour solution à diluer pour perfusion	100mg
REMSIMA	Celltrion / Biogaran	2013	poudre pour solution à diluer pour perfusion	100mg
FLIXABI	Samsung Bioepis / Biogen	2016	poudre pour solution à diluer pour perfusion	100mg
ZESSLY	Sandoz	2018	non commercialisé en France	

Classe et action(s) pharmacologique(s)	Principale(s) indication(s)	Modalités de prescription
anticorps monoclonal anti-TNF α	polyarthrite rhumatoïde maladie de Crohn rectocolite hémorragique spondylarthrite ankylosante psoriasis	liste I réservé à l'usage hospitalier

L'infliximab est un anticorps monoclonal chimérique (suffixe en -ximab) : il est humain à 60% et murin à 40%. Son action est semblable à celle de l'adalimumab.

Les spécialités à base d'Infliximab sont réservées à l'usage hospitalier et ne sont donc pas disponibles en ville. Cela s'explique car les formes commercialisées sont toutes destinées à la perfusion intraveineuse.

REMICADE et ses biosimilaires bénéficient d'une RTU depuis 2017 pour la maladie de Takayasu (33). Il s'agit d'une maladie inflammatoire rare qui touche les artères de gros calibre, associée à un risque d'anévrisme et de sténose.

I. Insuline asparte

Nom commercial	Titulaire de l'AMM / exploitant en France si différent	Date de la première AMM	Forme(s) commercialisée(s)	Dosage(s) commercialisé(s)
NOVORAPID	Novo Nordisk	1999	solution injectable en flacon , en cartouche ou en stylo prérempli	100 unités/ml
INSULIN ASPARTE SANOFI	Sanofi	2020	solution injectable en cartouche ou en stylo prérempli	100 unités/ml

Classe et action(s) pharmacologique(s)	Principale(s) indication(s)	Modalités de prescription
hormone analogue de l'insuline, à action rapide, qui régule le métabolisme glucidique	traitement du diabète sucré	liste II

L'insuline est une hormone protéique sécrétée par le pancréas qui diminue la glycémie. L'insuline lispro est un analogue de l'insuline humaine dont la structure chimique a été légèrement modifiée afin d'obtenir une action plus rapide et de plus courte durée.

Novorapid est commercialisé sous forme de solution injectable en flacon, de cartouche pour stylo (PENFILL), de cartouche pour pompe à perfusion d'insuline (PUMPCART) et de stylo prérempli (FLEXPEN).

J. Insuline glargine

Nom commercial	Titulaire de l'AMM / exploitant en France si différent	Date de la première AMM	Forme(s) commercialisée(s)	Dosage(s) commercialisé(s)
LANTUS	Sanofi	2000	solution injectable en cartouche solution injectable en flacon solution injectable en stylo prérempli (SOLOSTAR)	100 unités/ml
ABASAGLAR	Lilly	2014	solution injectable en cartouche solution injectable en stylo prérempli	100 unités/ml
SEMGLEE	Mylan	2018	non commercialisé en France	
LUSDUNA	Merck	retiré du marché		

Classe et action(s) pharmacologique(s)	Principale(s) indication(s)	Modalités de prescription
hormone analogue de l'insuline, à action prolongée, qui régule le métabolisme glucidique	traitement du diabète sucré	liste II

L'insuline glargine est un analogue de l'insuline humaine dont la structure chimique est modifiée afin d'obtenir une action hypoglycémiante retardée et prolongée.

Pour la spécialité de référence LANTUS, la présentation SOLOSTAR correspond au nom commercial du stylo prérempli.

Il existe une autre spécialité à base d'insuline glargine commercialisée actuellement : TOUJEO. Celle-ci est dosée à 300 unités/ml et n'est pas bioéquivalente à LANTUS et ses biosimilaires (34). Elle n'est donc pas interchangeable. Néanmoins, TOUJEO est similaire à ces spécialités en termes d'efficacité et de tolérance chez l'adulte.

K. Insuline lispro

Nom commercial	Titulaire de l'AMM / exploitant en France si différent	Date de la première AMM	Forme(s) commercialisée(s)	Dosage(s) commercialisé(s)
HUMALOG	Lilly	1996	solution injectable solution injectable en cartouche, en flacon et en stylo prérempli suspension injectable suspension injectable en flacon, en cartouche et en stylo prérempli	100 unités/ml – 200 unités/ml
INSULINE LISPRO SANOFI	Sanofi	2017	non commercialisé en France	

Classe et action(s) pharmacologique(s)	Principale(s) indication(s)	Modalités de prescription
hormone analogue de l'insuline, à action rapide, qui régule le métabolisme glucidique	traitement du diabète sucré	liste II

L'insuline lispro est un analogue protéique de l'insuline humaine dont la structure chimique a été légèrement modifiée afin d'obtenir une action plus rapide et de plus courte durée. La modification structurelle est différente que celle de l'insuline asparte, cependant ces 2 insulines peuvent être considérées équivalentes d'un point de vue pharmacodynamique et pharmacocinétique (35).

Pour la spécialité de référence HUMALOG, il existe une présentation KWIKPEN, qui correspond au nom commercial du stylo prérempli.

L. Pegfilgrastim

Nom commercial	Titulaire de l'AMM / exploitant en France si différent	Date de la première AMM	Forme(s) commercialisée(s)	Dosage(s) commercialisé(s)
NEULASTA	Amgen	2002	solution injectable	6mg
FULPHILA	Mylan	2018	solution injectable en seringue préremplie	6mg
PELGRAZ	Accord	2018	solution injectable en seringue préremplie solution injectable en stylo injecteur prérempli	6mg
PELMEG	Cinfa biotech / Mundipharma	2018	solution injectable en seringue préremplie	6mg
ZIEXTENZO	Sandoz	2018	solution injectable en seringue préremplie	6mg
NYVEPRIA	Pfizer	2020	solution injectable	6mg
UDENYCA	ERA consulting	2018	non commercialisé en France	
CEGFILA	Mundipharma	2019		
GRASUSTEK	Juta pharma	2019		

Classe et action(s) pharmacologique(s)	Principale(s) indication(s)	Modalités de prescription
facteur de croissance qui stimule la production de globules blancs par la moelle osseuse	réduction des neutropénies chez les patients traités par chimiothérapie	liste I prescription initiale hospitalière trimestrielle

Le Pegfilgrastim correspond à la forme pegylée du Filgrastim : attachement d'une molécule de polyéthylène-glycol (PEG) qui augmente la durée d'action du médicament par diminution de sa clairance rénale. Cette plus longue durée d'action permet une administration unique par cycle de chimiothérapie, au lieu d'une administration quotidienne avec les spécialités à base de Filgrastim.

En 2013, un effet indésirable rare mais potentiellement grave a été rapporté suite à l'utilisation de Filgrastim et Pegfilgrastim : le syndrome de fuite capillaire (36). Défini comme la fuite de sang vers le tissu interstitiel, il peut entraîner une hypotension, une hypoalbuminémie, un œdème et une hémococoncentration.

M. Rituximab

Nom commercial	Titulaire de l'AMM / exploitant en France si différent	Date de la première AMM	Forme(s) commercialisée(s)	Dosage(s) commercialisé(s)
MABTHERA	Roche	1998	solution à diluer pour perfusion	100mg - 500mg
RIXATHON	Sandoz	2017	solution à diluer pour perfusion	100mg - 500mg
TRUXIMA	Celltrion Healthcare / biogaran	2017	solution à diluer pour perfusion	100mg - 500mg
BLITZIMA	Celltrion Healthcare	2017	non commercialisés en France	
RITEMVIA	Celltrion Healthcare	2017		
RIXIMYO	Sandoz	2017		
RUXIENCE	Pfizer	2020		
RITUZENA	Celltrion Healthcare	retiré du marché		

Classe et action(s) pharmacologique(s)	Principale(s) indication(s)	Modalités de prescription
anticorps monoclonal ciblant l'antigène CD20 des lymphocytes B	lymphomes non-hodgkiniens leucémie lymphoïde chronique polyarthrite rhumatoïde maladie de Wegener pemphigus vulgaris	liste I médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement première administration en milieu hospitalier prescription hospitalière prescription réservée aux médecins compétents en maladie du sang, aux spécialistes

Dans certains cancers, les lymphocytes B normaux et malins expriment un antigène appelé CD20 au niveau membranaire. Le Rituximab est un anticorps qui se lie à cet antigène CD20 et entraîne la lyse des lymphocytes associés. Cet effet recherché en thérapeutique a aussi pour conséquence d'affaiblir le système immunitaire et d'augmenter le risque infectieux.

Chez les patients traités par Rituximab, une surveillance régulière de la numération formule sanguine (neutrophiles et plaquettes) doit être mise en place.

Il existe une carte de surveillance pour ces médicaments. Elle met notamment en garde sur l'augmentation du risque d'infection, et sur l'existence d'un effet indésirable rare mais grave : la leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP), qui est une infection du cerveau potentiellement létale (37).

Depuis 2018, MABTHERA et ses biosimilaires bénéficient d'une RTU pour le traitement du purpura thrombopénique immunologique (PTI) sévère, réfractaire aux autres traitements (38). Il s'agit d'une maladie qui se traduit par une diminution des plaquettes par un mécanisme auto-immun.

Les spécialités à base de Rituximab ne sont pas disponibles en ville et sont réservées à l'usage hospitalier, du fait de leur administration par perfusion.

La spécialité MABTHERA existe aussi en 1400 mg, mais n'a aucun biosimilaire associé pour ce dosage.

N. Somatropine

Nom commercial	Titulaire de l'AMM / exploitant en France si différent	Date de la première AMM	Forme(s) commercialisée(s)	Dosage(s) commercialisé(s)
GENOTONORM	Pfizer	1991	poudre et solvant pour solution injectable, en seringue, en stylo ou avec dispositif d'injection	0,6mg - 0,8mg - 1mg - 1,2mg - 1,4mg - 1,6mg - 1,8mg - 2mg - 5,3mg - 12mg
OMNITROPE	Sandoz	2006	solution injectable	5mg/1,5ml - 10mg/1,5ml - 15mg/1,5ml

Classe et action(s) pharmacologique(s)	Principale(s) indication(s)	Modalités de prescription
hormone de croissance agissant sur le métabolisme global de l'organisme	retard de croissance chez l'enfant déficit en hormone de croissance chez l'adulte	médicament d'exception liste I prescription initiale hospitalière annuelle prescription réservée aux spécialistes et services en endocrinologie, maladies métaboliques, pédiatrie

L'hormone de croissance humaine, ou somatotropine, est sécrétée par l'hypophyse et exerce de multiples actions, allant de la différenciation cellulaire à la régulation des métabolismes osseux, glucidiques, lipidiques et protéiques. La somatropine est un analogue de la somatotropine. Ses actions sont principalement indirectes via l'IGF (Insulin-like Growth Factor) et comprennent notamment la stimulation de la croissance osseuse, la stimulation de la synthèse protéique et l'augmentation de la lipolyse.

La spécialité GENOTONORM est commercialisée sous forme de stylo prérempli multidose (GoQuick), de seringue préremplie unidose (MiniQuick), et sous forme de cartouche avec dispositif d'injection réutilisable (Pen).

D'autres spécialités contenant de la Somatropine sont autorisées en Europe : Norditropine, Umatrope, Zomacton. Bien que partageant leur dénomination commune, ces spécialités ne sont pas regardées comme biosimilaires entre elles car elles ont chacune obtenu leur première AMM de façon indépendante.

O. Tériparatide

Nom commercial	Titulaire de l'AMM / exploitant en France si différent	Date de la première AMM	Forme(s) commercialisée(s)	Dosage(s) commercialisé(s)
FORSTEO	Lilly	2003	solution injectable en stylo prérempli	20µg
MOVYMIA	STADA / EG	2017	solution injectable solution injectable en stylo multidose réutilisable	20µg
LIVOGIVA	Theramex	2020	solution injectable en stylo prérempli	20µg
TERROSA	Gedeon Richter	2017	non commercialisé en France	

Classe et action(s) pharmacologique(s)	Principale(s) indication(s)	Modalités de prescription
hormone analogue de la parathormone (PTH), régulant le métabolisme phosphocalcique	traitement de l'ostéoporose	médicament d'exception liste I

La parathormone (PTH) est une hormone synthétisée par les glandes parathyroïdes. Ses actions contribuent à la régulation du métabolisme phosphocalcique en augmentant la calcémie et en diminuant la phosphatémie. Le Tériparatide est un analogue de la PTH et va principalement stimuler la formation osseuse, réduisant ainsi le risque de fracture.

P. Trastuzumab

Nom commercial	Titulaire de l'AMM / exploitant en France si différent	Date de la première AMM	Forme(s) commercialisée(s)	Dosage(s) commercialisé(s)
HERCEPTIN	Roche	2000	poudre pour solution à diluer pour perfusion	150mg
ONTRUZANT	Samsung Bioepis / MSD	2017	poudre pour solution à diluer pour perfusion	150mg- 420mg
HERZUMA	Celltrion Healthcare / Biogaran	2018	poudre pour solution à diluer pour perfusion	150mg- 420mg
KANJINTI	Amgen	2018	poudre pour solution à diluer pour perfusion	150mg- 420mg
OGIVRI	Mylan	2018	poudre pour solution à diluer pour perfusion	150mg- 420mg
TRAZIMERA	Pfizer	2018	poudre pour solution à diluer pour perfusion	150mg- 420mg
ZERCEPAC	Accord	2020	poudre pour solution à diluer pour perfusion	150mg

Classe et action(s) pharmacologique(s)	Principale(s) indication(s)	Modalités de prescription
anticorps monoclonal anti-HER2	cancer du sein cancer gastrique	liste I médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement première administration en milieu hospitalier prescription hospitalière prescription réservée aux médecins compétents en maladie du sang, aux spécialistes

Le Trastuzumab est un anticorps monoclonal humanisé qui se lie au récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2). Ce récepteur s'avère souvent exprimé en surface des cellules tumorales dans certains cancers, et la liaison avec le Trastuzumab empêche la prolifération de ces cellules.

Un traitement par Trastuzumab requiert une surveillance dans les heures qui suivent la perfusion. De plus, une surveillance cardiaque doit être mise en place pendant le traitement, comme le rappelle l'ANSM en 2017 (39).

La spécialité HERCEPTIN existe aussi en 600 mg mais elle n'a pas de biosimilaire associé.

III. PLACE DU PHARMACIEN DANS LA PROMOTION ET LE DEVELOPPEMENT DES BIOSIMILAIRES

A. Enjeux du développement des biosimilaires

1. Enjeux économiques :

En 2019, le chiffre d'affaires hors taxe (CAHT) en ville des groupes biologiques similaires (l'ensemble des médicaments biologiques de référence et leurs biosimilaires associés) s'élève à 1,23 milliard d'euros (40). Les biosimilaires représentent 26% de ce marché avec un CAHT de 320 millions d'euros en 2019 en ville. Bien qu'en progression par rapport à 2018 (14%), cela reste inférieur à la part des génériques sur leur marché respectif (69%). Les biosimilaires étant jusqu'à 40% moins cher que leur médicament biologique référent, le gain de part de marché se traduit en économie de plusieurs millions d'euros pour le système de santé français. Entre 2018 et 2019, la progression des biosimilaires a engendré une économie de 142 millions d'euros :

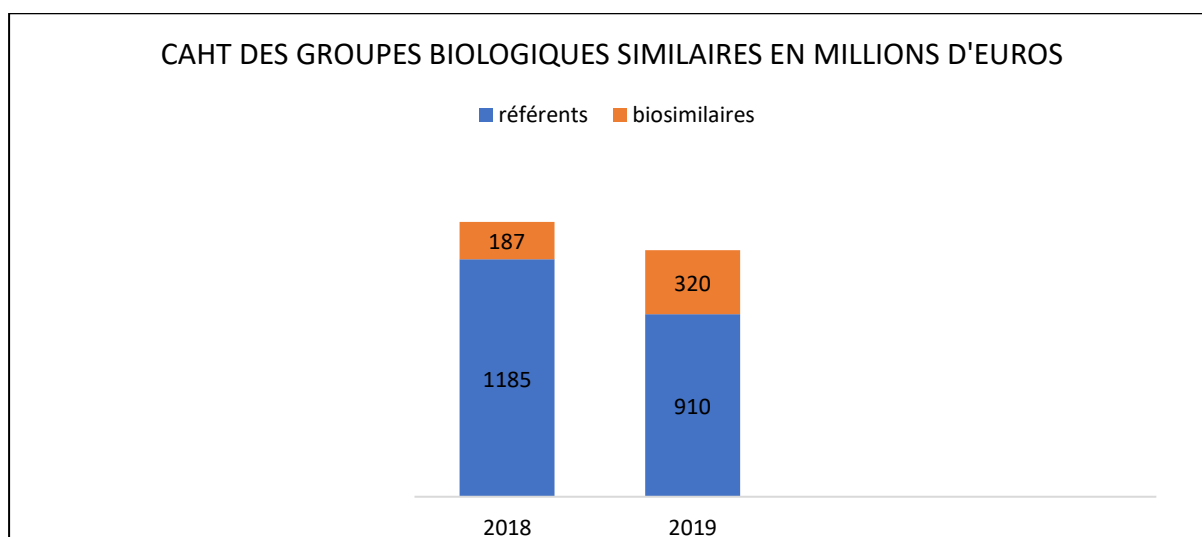


Figure 1 : CAHT en ville des groupes biologiques similaires en millions d'euros (40)(41)

On constate que la progression de la part des biosimilaires a engendré une baisse de 142 millions d'euros de CAHT entre 2018 et 2019.

En termes de volume, le taux de pénétration des biosimilaires est encore très hétérogène. Un lien peut être fait avec la date de commercialisation : Pour l'Epoétine, dont les biosimilaires sont commercialisés depuis 2008, le taux de pénétration atteint 77% en 2019. Pour l'Enoxaparine, pour qui le premier biosimilaire est arrivé en 2018, le taux de pénétration est de 16% (40). Le taux de pénétration correspond au nombre de boîtes dispensées de biosimilaire rapporté au nombre globale de boîtes dispensées au sein du groupe biologique similaire correspondant.

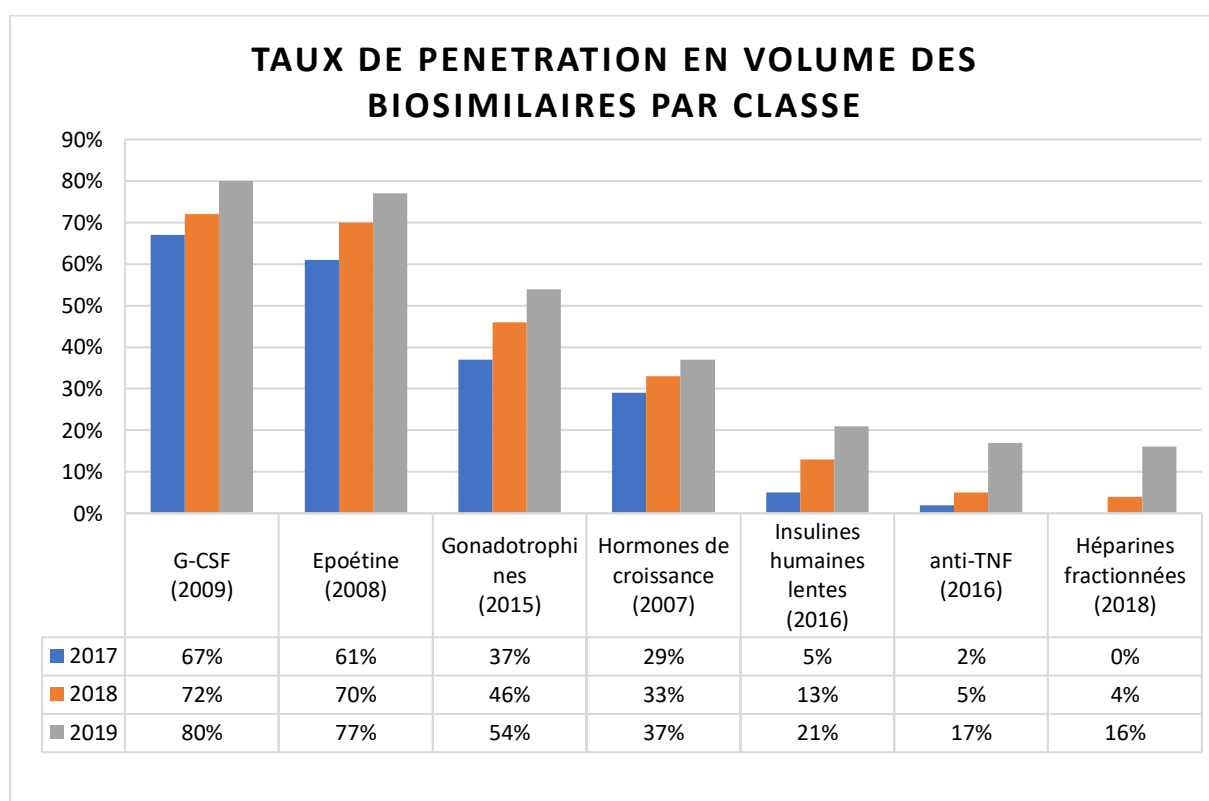


Figure 2 : Taux de pénétration en volume des biosimilaires par classe sur le marché de ville (40). Est indiqué entre parenthèse la date de commercialisation du 1^{er} biosimilaire du groupe

Certains médicaments biologiques sont régulièrement retrouvés dans le classement des médicaments les plus coûteux pour l'assurance maladie (par exemple HUMIRA, médicament le plus vendu au monde en termes de chiffre d'affaire en 2019 (25)). En effet, les médicaments biologiques sont généralement bien plus onéreux que les médicaments classiques en raison de leur temps de développement plus long et de leur fabrication plus coûteuse.

En diminuant le coût de prise en charge des patients, les biosimilaires représentent ainsi des économies conséquentes pour le système de santé français.

2. Enjeux de santé publique :

La baisse du prix des traitements diminue considérablement le coût de prise en charge des patients. Les économies générées permettent d'élargir au plus grand nombre le bénéfice des traitements par des biosimilaires.

Au niveau des hôpitaux, les montants économisés permettent d'investir pour améliorer la capacité et la qualité des soins.

Au niveau des laboratoires pharmaceutiques, l'arrivée des biosimilaires stimule la concurrence et favorise la recherche.

Le marché du médicament est régulièrement sujet à des difficultés d'approvisionnement pour certaines spécialités. La commercialisation d'alternatives au sein d'une même classe thérapeutique rend le marché moins sensible aux tensions d'approvisionnement et aux ruptures de stocks et favorise le suivi du traitement sans interruption.

B. Développement des biosimilaires à l'hôpital

La majorité des biosimilaires étant soumis à des règles de prescription strictes (initiation hospitalière, prescription par un médecin spécialiste, ...), leur pénétration sur le marché en ville et à l'hôpital dépend en grande partie de leur prescription par des médecins hospitaliers. Plusieurs dispositifs, dont certains à l'initiative de la pharmacie hospitalière, peuvent influencer leur prescription.

1. Le référencement

Sur le marché de ville, le prix du médicament remboursable est réglementé. A l'hôpital en revanche, les achats sont régis par le code des marchés publics. Le prix est donc libre et les achats fonctionnent principalement par le système d'appel d'offre. Il existe aussi des groupements d'achats pour les centres hospitaliers, au niveau régional et national.

Au sein de chaque classe thérapeutique, seuls certains médicaments vont être retrouvés à l'hôpital pour être prescrits et dispensés aux patients. Le choix des spécialités référencées appartient à la Commission du médicament et des dispositifs médicaux stériles (COMEDIMS). Cette commission, propre à chaque hôpital, est portée en grande partie par des pharmaciens et des médecins. Dans le cas des groupes biologiques similaires, sachant que l'équivalence d'efficacité et de sécurité au sein du groupe est établie, la commission se base sur des critères économiques (prix) et logistiques (conditionnement, livraison) pour choisir la ou les spécialités à référencer. Le coût plus faible d'un biosimilaire par rapport à son médicament biologique référent va donc inciter à son référencement à l'hôpital, qui sera un véritable tremplin pour son développement, les médecins prescrivant plus volontiers les médicaments référencés par l'hôpital.

2. Les incitations financières

En 2018, un arrêté instaure un dispositif incitatif à la prescription hospitalière de biosimilaires lorsqu'ils sont délivrés en ville (prescription hospitalière de médicaments exécutée en ville ou PHMEV) (42). Il s'agit de reverser à l'établissement une partie des économies réalisées par l'assurance maladie par la prescription du biosimilaire au lieu du médicament biologique de référence. L'établissement touche en effet 30% de la différence de prix, que ce soit au moment de l'initiation du traitement mais également

lors des renouvellements en ville suite à la prescription initiale hospitalière. Initialement prévu pour l'étanercept et l'insuline glargine, le dispositif a été étendu à l'adalimumab en 2019. Ce dispositif reste à l'heure actuelle une expérimentation, qui concerne uniquement certains établissements de santé volontaires et sélectionnés suite à un appel à projet. L'évaluation globale de ce dispositif expérimental est prévue pour fin 2022. Le CHU de Poitiers a adhéré dès 2018 à ce dispositif. Avec pour objectif d'accroître la part de dispensation des biosimilaires, la pharmacie du CHU de Poitiers a notamment proposé des formations au personnel soignant et a organisé des entretiens auprès des patients. Ces mesures ont permis d'augmenter significativement l'utilisation des biosimilaires au CHU.

S'il n'impose aucune contrainte concernant la politique d'achat à l'hôpital, ce dispositif représente un argument financier supplémentaire en faveur du référencement des biosimilaires par l'établissement de santé, et par conséquent en faveur de leur prescription.

3. La formation des professionnels de santé

En 2015, une enquête à l'initiative de l'OMEDIT Alsace (observatoire des médicaments, dispositifs médicaux et innovations thérapeutiques) a mis en évidence un réel besoin de connaissances supplémentaires pour les pharmaciens et la nécessité d'améliorer la communication interprofessionnelle sur les médicaments biosimilaires (43)

Les pharmaciens disposent de plusieurs outils pour améliorer leurs connaissances sur les médicaments biosimilaires. D'une part, les institutions telles que l'EMA, l'ANSM et la HAS référencent sur leur site internet les données officielles en rapport avec les médicaments biosimilaires. D'autre part, les OMEDIT, structures régionales indépendantes d'évaluation et d'expertise scientifique, publient des supports de formation et d'information sur leur site internet, spécifiquement destinés aux patients et aux professionnels de santé.

- Page interactive réalisée par l'OMEDIT Grand Est :

<http://www.omedit-grand-est.ars.sante.fr/medicaments-biosimilaires>

- Module d'e-learning réalisé par l'OMEDIT Hauts-de-France :

https://mdegraaf.scenari-community.org/Les%20m%C3%A9dicaments%20biosimilaires/co/Les_medicaments_biosimilaires.html

Par ailleurs, plusieurs actions pour la formation des professionnels de santé peuvent être mise en place à l'hôpital. Des réunions interprofessionnelles (ou staffs) peuvent être organisées à l'initiative des pharmaciens hospitaliers et à destination des infirmiers, des préparateurs en pharmacie et des médecins. Le tableau suivant propose un argumentaire visant à faciliter le dialogue entre le pharmacien et les autres professionnels de santé.

Réflexions et questions du soignant	Proposition de réponse
Il n'y a pas assez de recul sur l'utilisation des biosimilaires...	Les biosimilaires existent depuis plus de 15 ans. Tous présentent le même profil de sécurité que leur bioréférent. Depuis leur commercialisation, aucun biosimilaire n'a été identifié comme étant moins efficace ou moins sûr que son bioréférent.
N'étant pas une copie stricte du bioréférent, le biosimilaire ne peut pas garantir les mêmes effets chez le patient	Il peut exister des légères variations de structure dans la molécule, mais les nombreuses études et essais cliniques sont là pour démontrer que ces variations n'ont pas d'impact sur le patient. Depuis leur commercialisation, aucun biosimilaire n'a été identifié comme étant moins efficace ou moins sûr que son bioréférent.
Comment expliquer la différence de prix avec le bioréférent ?	La mise sur le marché d'un biosimilaire est globalement moins coûteuse pour le laboratoire car elle s'appuie sur les données de recherche du bioréférent. Cet économie réalisé se répercute sur le prix du

	biosimilaire. La différence de prix est cependant moindre qu'avec les génériques car le coût du développement d'un médicament biologique, qu'il soit bioréférent ou biosimilaire, reste élevé.
Pourquoi les médicaments biosimilaires peuvent-ils être approuvés pour des indications pour lesquelles aucune étude clinique n'a été menée ?	Les nombreuses études pré-cliniques et cliniques réalisées avec les biosimilaires suffisent à démontrer l'efficacité pour l'ensemble des indications du bioréférent. Des études complémentaires peuvent être demandées par l'agence européenne du médicament en fonction de l'indication. Pour information, aucune étude clinique n'est demandée pour les médicaments génériques.
Quel est l'intérêt de changer le traitement d'un patient qui est déjà équilibré avec un bioréférent ?	Les biosimilaires étant moins chers, cela va engendrer des économies non négligeables pour le système de santé. Ces économies se traduisent par des rémunérations pour les établissements de santé et les médecins de ville. Les biosimilaires sont aussi une solution pour pallier les fréquentes ruptures de stock sur le marché. Pour finir, le patient bénéficiera d'un médicament similaire en termes d'efficacité, de tolérance et de sécurité à la même posologie donc son équilibre sera inchangé.
Quels sont les effets indésirables attendus ?	Exactement les mêmes que ceux du bioréférent.
Comment résumer au patient la différence avec un générique ?	Les biosimilaires sont des médicaments issus du vivant (hormone, anticorps, etc...) Davantage d'études ont été réalisées avant leur mise sur le marché pour garantir leur efficacité et leur sécurité. A l'heure actuelle le pharmacien ne peut pas substituer le traitement que le médecin a prescrit.

Tableau 2 : argumentaire du pharmacien auprès des professionnels de santé

La formation des professionnels de santé a pour effet de conforter et de sécuriser la prescription et la dispensation des biosimilaires. Les médecins seront plus à même de prescrire des biosimilaires s'ils sont suffisamment informés à leur sujet. Les staffs à l'initiative de la pharmacie hospitalière ont pour but l'adoption d'un même discours pour tous les professionnels de santé auprès des patients, afin de renforcer leur adhésion aux biosimilaires.

4. Les entretiens patients

L'instauration d'un traitement par un médicament biosimilaire est une décision médicale partagée entre le prescripteur et le patient. L'adhésion du patient est donc indispensable, que ce soit pour une instauration de traitement mais surtout dans le cas d'un « switch » du médicament biologique de référence vers un biosimilaire.

Dès lors, des entretiens pharmaceutiques peuvent être mis en place lors d'un changement de traitement vers un biosimilaire. Ces entretiens à trame définie sont destinés à rassurer le patient sur ce nouveau médicament et à répondre à ses questions. Les centres hospitaliers élaborent leur propre trame à suivre pendant les entretiens. Une liste non spécifique des points à aborder est proposée dans une fiche mémo rédigée par la société française de pharmacie clinique :

https://sfpc.eu/wp-content/uploads/2019/08/sfpc_les_entretiens_pharmaceutiques.pdf

Liens vers des plaquettes d'informations sur les biosimilaires à destination des patients réalisées par des OMEDIT :

https://www.omedit-grand-est.ars.sante.fr/system/files/2019-10/Document%20patient_Biosimilaires.pdf

<http://www.omedit-idf.fr/wp-content/uploads/2019/06/Plaquette-biosimilaire-patient-VD-livret.pdf>

C. Développement des biosimilaires en ville

Le pharmacien n'étant pas autorisé à dispenser un biosimilaire à la place d'un bioréférent, la pénétration des biosimilaires sur le marché nécessite que les médecins les prescrivent. A l'heure actuelle, la percée des biosimilaires dans les officines de villes dépend en majorité des prescriptions initiales des médecins hospitaliers (on parle de PHMEV, ou prescription hospitalière de médicaments exécutée en ville). En effet, les pathologies ciblées par les biosimilaires nécessitent pour la plupart une consultation et un suivi en milieu hospitalier. La prescription d'un biosimilaire en sortie d'hôpital sera généralement renouvelée à l'identique par le médecin de ville, lorsqu'il s'agit d'un traitement chronique et s'il est bien toléré. Si la prescription mentionne un bioréférent, le médecin traitant a la possibilité d'interchanger avec un biosimilaire, sous réserve de l'accord éclairé du patient.

Un dispositif incitatif existe en ville pour la prescription des biosimilaires : il s'agit d'une rémunération sur objectif de santé publique, accordée aux médecins traitants. Elle définit comme objectif l'atteinte d'au moins 20% de prescription de biosimilaire parmi les prescriptions d'insuline glargine (44).

A l'heure actuelle, il n'existe aucun dispositif financier relatif aux biosimilaires à l'officine. Si le prix inférieur du biosimilaire est intéressant pour l'hôpital, il n'avantage pas à l'heure actuelle le pharmacien d'officine car il diminue sa marge sur le médicament (sauf pour ceux dont le PFHT excède 1930 euros, montant à partir duquel la marge reste la même (45)). Rappelons que, pour les génériques, le pharmacien bénéficie d'un maintien de la marge par rapport au princeps, qu'il a accès à de meilleures remises auprès des grossistes et laboratoires et qu'il existe une rémunération sur objectif de santé publique (RSOP) qui incite à dispenser des génériques.

D. Boîte à outils pour le pharmacien

Afin de mieux informer les pharmaciens et les professionnels de santé, j'ai réalisé une fiche pratique au format A4 qui présente les principaux aspects et arguments destinés à promouvoir l'utilisation des médicaments biosimilaires.

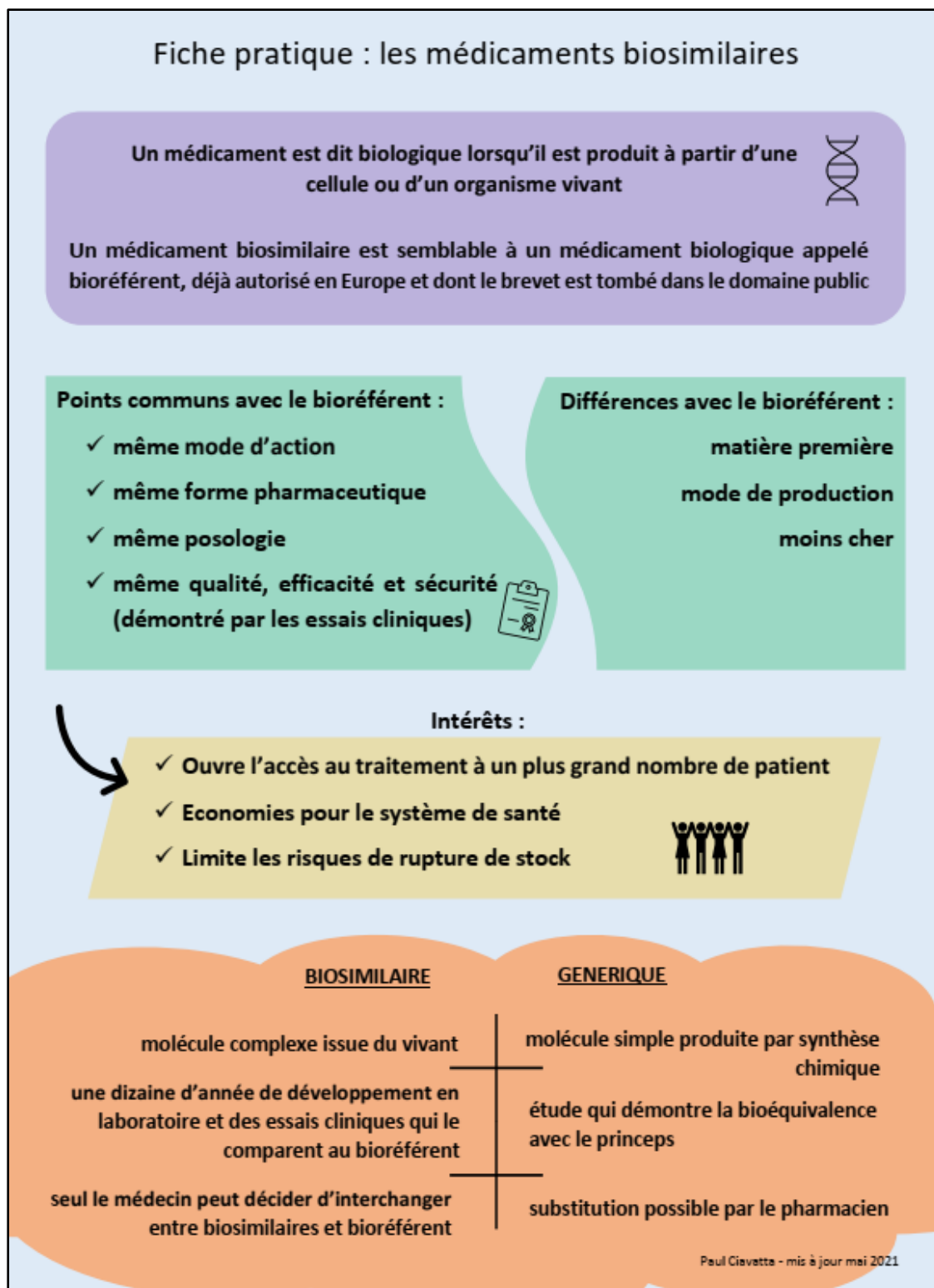


Figure 3 : Fiche pratique : les médicaments biosimilaires

De plus, j'ai réalisé une affiche au format A3 à destination des pharmacies d'officine. Celle-ci présente un panorama des différents biosimilaires disponibles en ville ainsi que quelques caractéristiques de ces médicaments encore peu connus.

PANORAMA DES BIOSIMILAIRES DISPONIBLES A L'OFFICINE

DCI	Bioréférent	Biosimilaires / Classe(s) et action(s) pharmacologique(s)	Principale(s) indication(s)	Information(s) complémentaire(s)
Adalimumab	HUMIRA	AMGEVITA – IMRALDI – HULIO – HYRIMOZ – IDACIO	arthrite juvénile idiopathique polyarthrite rhumatoïde psoriasis maladie de Crohn uvéïte	
		anticorps monoclonal anti-TNF α		
Enoxaparine	LOVENOX	INHIXA – ENOXAPARINE CRUSIA – ENOXAPARINE ARROW	prophylaxie de la maladie thromboembolique veineuse traitement de la thrombose veineuse profonde et de l'embolie pulmonaire traitement de l'angor instable et de l'infarctus du myocarde	
		héparine de bas poids moléculaire à action anticoagulante		
Epoétine	EPREX	BINOCRIT – RETACRIT	traitement de l'anémie chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou de certains cancers	
		facteur de croissance stimulant la production de globules rouges dans la moelle osseuse		
Etanercept	ENBREL	BENEPALI – ERELZI	polyarthrite rhumatoïde arthrite juvénile idiopathique psoriasis spondylarthrites	
		protéine de fusion anti-TNF α		
Filgrastim	NEUPOGEN	TEVAGRASTIM – ZARZIO – NIVESTIM – ACCOFIL	réduction des neutropénies chez les patients traités par chimiothérapie ou par thérapie myélosuppressive	
		facteur de croissance qui stimule la production de globules blancs par la moelle osseuse		

Figure 4 : Panorama des biosimilaires disponibles à l'officine (haut de page)

Follitropine alfa	GONAL-f	OVALEAP – BEMFOLA	anovulation et protocole d'AMP chez la femme hypogonadisme chez l'homme	
Insuline asparte	NOVORAPID	INSULINE ASPARTE SANOFI	traitement du diabète sucré	
Insuline glargine	LANTUS	ABASAGLAR	traitement du diabète sucré	
Pegfilgrastim	NEULASTA	FULPHILA – PELGRAZ – PELMEG – ZIEXTENZO – NVVEPRIA	réduction des neutropénies chez les patients traités par chimiothérapie	
Somatropine	GENOTONORM	OMNITROPE	retard de croissance chez l'enfant déficit en hormone de croissance chez l'adulte	
Tériparatide	FORSTEO	MOVYMIA – LIVOGIVA	traitement de l'ostéoporose	
Trastuzumab	HERCEPTIN	ONTRUZANT – HERZUMA – KANJINTI – OGIVRI – TRAZIMERA – ZERCEPAC	cancer du sein cancer gastrique	
		anticorps monoclonal anti-HER2		

: médicament d'exception
 : conservation entre 2° et 8°C

Paul Ciavatta - mis à jour mai 2021

Figure 5 : Panorama des biosimilaires disponibles à l'officine (bas de page)

Une version téléchargeable de ces documents est disponible ici :

Fiche pratique « les médicaments biosimilaires » : <http://dl.free.fr/wleNtWuxW>

Affiche « panorama des biosimilaires disponibles à l'officine » : <http://dl.free.fr/qhLaLhSSb>

CONCLUSION

Les biosimilaires sont des médicaments biologiques au statut particulier et au développement complexe. Nous avons vu précédemment qu'il est difficile de les assimiler à de simples « génériques de médicaments biologiques ». En ce sens, la communication au patient est un élément incontournable afin de renforcer l'adhésion au traitement et le développement des biosimilaires. Cette communication doit se faire à tous les niveaux (médecin hospitalier, pharmacien hospitalier, médecin traitant, pharmacien d'officine, etc...) sur la base d'un discours commun : les biosimilaires sont des médicaments sûrs, pour lesquels de nombreuses études ont été réalisées afin de garantir la même qualité, efficacité et sécurité ainsi que la même posologie que leur bioréférent.

Le développement des biosimilaires dépend à l'heure actuelle principalement de leur prescription par les médecins, en ville comme à l'hôpital. L'expérience acquise avec les génériques montre qu'il est plus aisé d'initier un traitement avec un biosimilaire plutôt que d'interchanger en cours de traitement. En effet, nous constatons quotidiennement à l'officine combien il est parfois difficile de substituer un princeps par un générique. L'initiation de traitement est donc un enjeu majeur pour le développement des biosimilaires. Cette prescription initiale est facilitée si le médecin dispose de suffisamment de connaissances sur les biosimilaires. Le pharmacien, spécialiste du médicament, a ainsi un rôle important à jouer dans l'information auprès des professionnels de santé et plus particulièrement des médecins.

Depuis la suppression de sa mention dans le texte de loi actuel, le droit du pharmacien de substituer par un biosimilaire est un sujet qui est régulièrement débattu entre les différentes instances du médicament en France : ministère, syndicats de pharmaciens, représentants de l'industrie pharmaceutique. Si l'intérêt financier pour le système de santé est réel, il l'est un peu moins pour certains laboratoires. De récentes négociations

pourraient aboutir à l'inscription de la substitution par un biosimilaire au projet de loi de financement de la sécurité sociale de 2022.

Le marché des biosimilaires en France est encore relativement récent. Le développement des génériques a pris du temps, il est raisonnable d'avancer que celui des biosimilaires en prendra aussi.

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : comparaison des caractéristiques des biosimilaires et des génériques (7).....	17
Tableau 2 : argumentaire du pharmacien auprès des professionnels de santé	52

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : CAHT en ville des groupes biologiques similaires en millions d'euros (40)(41).....	46
Figure 2 : Taux de pénétration en volume des biosimilaires par classe sur le marché de ville (40).....	47
Figure 3 : Fiche pratique : les médicaments biosimilaires	55
Figure 4 : Panorama des biosimilaires disponibles à l'officine (haut de page)	56
Figure 5 : Panorama des biosimilaires disponibles à l'officine (bas de page)	56

LISTE DES ABREVIATIONS

EMA : agence européenne du médicament

AMM : autorisation de mise sur le marché

ANSM : agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

RCP : résumé des caractéristiques du produit

TNF α : facteur de nécrose tumorale

FSH : hormone folliculo-stimulante

AMP : assistance médicale à la procréation

VEGF : facteur de croissance de l'endothélium vasculaire

HBPM : héparine de bas poids moléculaire

HER2 : récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain

DCI : dénomination commune internationale

CAHT : chiffre d'affaires hors taxe

RTU : recommandation temporaire d'utilisation.

OMEDIT : observatoire des médicaments, dispositifs médicaux et innovations thérapeutiques

CHU : centre hospitalier universitaire

BIBLIOGRAPHIE

1. Décret n° 2017-1866 du 29 décembre 2017 portant définition de la stratégie nationale de santé pour la période 2018-2022 | Legifrance [Internet]. [cité 8 févr 2020]. Disponible sur:
<https://www.legifrance.gouv.fr/eli/decret/2017/12/29/2017-1866/jo/texte>
2. Biotechnologie | Amgen [Internet]. Amgen, Inc. [cité 8 févr 2020]. Disponible sur:
<http://www.amgen.ch/fr-CH/science/biotechnologie>
3. Autorisation - Minigraphie [Internet]. [cité 9 févr 2020]. Disponible sur:
<http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/extrait.php?specid=60792468>
4. Autorisation - Minigraphie [Internet]. [cité 30 avr 2021]. Disponible sur:
<http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/extrait.php?specid=64679852>
5. Médicaments Biosimilaires [Internet]. [cité 9 févr 2020]. Disponible sur:
<http://www.omedit-grand-est.ars.sante.fr/medicaments-biosimilaires>
6. Code de la santé publique - Article L5121-1 [Internet]. Code de la santé publique. Disponible sur:
https://www.legifrance.gouv.fr/codes/section_lc/LEGITEXT000006072665/LEGISCTA000006140630/#LEGISCTA000006140630
7. Agence Européenne du médicament. Les médicaments biosimilaires dans l'UE : guide d'information destiné aux professionnels de santé [Internet]. Disponible sur: www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/biosimilars-eu-information-guide-healthcare-professionals_en.pdf
8. RÈGLEMENT (CE) No 726/2004 DU PARLEMENT EUROPÉEN du 31 mars 2004 [Internet]. Disponible sur:
https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/reg_2004_726/reg_2004_726_fr.pdf
9. Nos missions - Médicaments génériques - ANSM [Internet]. [cité 30 avr 2021]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/qui-sommes-nous/notre-perimetre/les-medicaments/p/medicaments-generiques>
10. CEPS. Rapport d'activité 2019 [Internet]. [cité 30 avr 2021]. Disponible sur:
https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/ceps_rapport_d_activite_2019_20201001.pdf

11. ANSM. Autorisation - Minigraphie [Internet]. [cité 10 mars 2020]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/extrait.php?specid=64718928>
12. Medicines [Internet]. European Medicines Agency. [cité 9 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>
13. Anonymous. Humira [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 5 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/humira>
14. DIMITROVA EK. Idacio [Internet]. European Medicines Agency. 2019 [cité 5 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/idacio>
15. Nos missions - Surveiller les médicaments - ANSM [Internet]. [cité 30 avr 2021]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/qui-sommes-nous/nos-missions/assurer-la-securite-des-produits-de-sante/p/surveiller-les-medicaments>
16. Anonymous. List of medicines under additional monitoring [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 28 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/medicines-under-additional-monitoring/list-medicines-under-additional-monitoring>
17. Anonymous. Risk-management plans [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 5 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/pharmacovigilance/risk-management/risk-management-plans>
18. Code de la santé publique - Article L5121-1-2. Code de la santé publique. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000031930429/
19. Modification des conditions de prescription et délivrance de certaines biothérapies utilisées dans le traitement de maladies inflammatoires chroniques en rhumatologie, gastroentérologie, dermatologie, ophtalmologie - Point d'information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 15 mars 2020]. 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>

20. 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 [Internet]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/fichiers/bo/2017/17-10/ste_20170010_0000_0032.pdf
21. Article 47 - LOI n° 2013-1203 du 23 décembre 2013 de financement de la sécurité sociale pour 2014 - Légifrance [Internet]. [cité 5 nov 2020]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/article_jo/JORFARTI000028373309
22. Biosimilaires : la loi de financement de la Sécurité sociale pour 2020 supprime le droit de substitution - Communications - Ordre National des Pharmaciens [Internet]. [cité 5 nov 2020]. Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/Communications/Les-actualites/Biosimilaires-la-loi-de-financement-de-la-Securite-sociale-pour-2020-supprime-le-droit-de-substitution>
23. ANSM. Autorisation - Accueil [Internet]. [cité 20 janv 2020]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/index.php>
24. Assurance maladie. Dossier de presse - Dépenses de médicaments de l'année 2014 et du premier semestre 2015 [Internet]. 2015. Disponible sur: https://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/DP_Medicaments_2014_-_VDEF.pdf
25. Marché mondial [Internet]. [cité 12 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.leem.org/marche-mondial>
26. AMGEN. AMGEVITA - Carte de surveillance destinée au patient - version 1.0 - octobre 2018 [Internet]. Disponible sur: <https://www.amgen.fr/~media/Themes/CorporateAffairs/Amgen-fr/Amgen-fr/images/0.0%20Home/Products/pdf/carte-patient-adulte-octobre2018-amgevita.pdf>
27. Lemaitre M, Kirchgessner J, Rudnichi A, Carrat F, Zureik M, Carbonnel F, et al. Association Between Use of Thiopurines or Tumor Necrosis Factor Antagonists Alone or in Combination and Risk of Lymphoma in Patients With Inflammatory Bowel Disease. JAMA. 7 nov 2017;318(17):1679.
28. DICOM_Jocelyne.M, DICOM_Jocelyne.M. Prise en charge des médicaments à l'hôpital : précisions sur le décret « liste en sus » [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2021 [cité 30 janv 2021]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/archives/archives-presse/archives-breves/article/prise-en-charge-des-medicaments-a-l-hopital-precisions-sur-le-decret-liste-en>

29. ANSM. Recommandation temporaire d'utilisation (RTU) d'AVASTIN dans la dégénérescence maculaire liée à l'âge dans sa forme néovasculaire - protocole de suivi des patients - septembre 2015 [Internet]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2018/10/02/e026408b4485b216b5514223162b541d.pdf>
30. LOVENOX® (énoxaparine sodique) : mise à jour de l'expression du dosage, de sa posologie dans le traitement de la thrombose veineuse profonde (TVP), et de l'embolie pulmonaire (EP) et de son utilisation en cas d'insuffisance rénale sévère - Lettre aux pro - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 16 nov 2020]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/LOVENOX-R-enoxaparine-sodique-mise-a-jour-de-l-expression-du-dosage-de-sa-posologie-dans-le-traitement-de-la-thrombose-veineuse-profonde-TVP-et-de-l-embolie-pulmonaire-EP-et-de-son-utilisation-en-cas-d-insuffisance-renale-severe-Lettre-aux-professionnels-de-sante>
31. RETACRIT (époétine zêta) [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 30 avr 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_1057080/fr/retacrit-epoetine-zeta
32. Epoétines recombinantes humaines : Nouvelles mises en garde sur des réactions cutanées sévères - Lettre aux professionnels de santé - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 17 nov 2020]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Epoetines-recombinantes-humaines-Nouvelles-mises-en-garde-sur-des-reactions-cutanees-severes-Lettre-aux-professionnels-de-sante>
33. REMICADE et l'ensemble des spécialités biologiques similaires d'Infliximab - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 17 nov 2020]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/Activites/Recommandations-Temporaires-d-Utilisation-RTU/Liste-des-specialites-faisant-actuellement-l-objet-d-une-RTU/Liste-des-specialites-faisant-l-objet-d-une-RTU/REMICADE-et-l-ensemble-des-specialites-biologiques-similaires-d-Infliximab>
34. TOUJEO (insuline glargine) [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 30 avr 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2569089/fr/toujeo-insuline-glargine
35. Homko C, Deluzio A, Jimenez C, Kolaczynski JW, Boden G. Comparison of Insulin Aspart and Lispro: Pharmacokinetic and metabolic effects. *Diabetes Care*. 1 juill 2003;26(7):2027-31.

36. Filgrastim (Neupogen®) et Pegfilgrastim (Neulasta®) : risque de syndrome de fuite capillaire chez les patients atteints d'un cancer et chez les donneurs sains – Lettre aux professionnels de santé - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 17 nov 2020]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Filgrastim-Neupogen-R-et-Pegfilgrastim-Neulasta-R-risque-de-syndrome-de-fuite-capillaire-chez-les-patients-atteints-d-un-cancer-et-chez-les-donneurs-sains-Lettre-aux-professionnels-de-sante>
37. Roche. Carte de surveillance des patients traités par MABTHERA (Rituximab) - 2014 [Internet]. Disponible sur: <https://professionnels.roche.fr/content/dam/hcp-portals/france/documents/pgr/Carte-de-surveillance-patient-indications-hors-oncologie-MabThera-IV.pdf>
38. MABTHERA 100 mg, solution à diluer pour perfusion - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 20 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.ansm.sante.fr/Activites/Recommandations-Temporaires-d-Utilisation-RTU/Liste-des-specialites-faisant-actuellement-l-objet-d-une-RTU/Liste-des-specialites-faisant-l-objet-d-une-RTU/MABTHERA-100-mg-solution-a-diluer-pour-perfusion>
39. Herceptin® (trastuzumab) : rappel de l'importance des mesures de surveillance cardiaque pendant le traitement pour réduire la fréquence et la sévérité des dysfonctionnements ventriculaires gauches et des insuffisances cardiaques congestives - Lettre aux p - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 23 nov 2020]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Herceptin-R-trastuzumab-rappel-de-l-importance-des-mesures-de-surveillance-cardiaque-pendant-le-traitement-pour-reduire-la-frequence-et-la-severite-des-dysfonctionnements-ventriculaires-gauches-et-des-insuffisances-cardiaques-congestives-Lettre-aux-professionnels-de-sante>
40. COMMISSION DES COMPTES DE LA SÉCURITÉ SOCIALE. LES COMPTES DE LA SÉCURITÉ SOCIALE - RÉSULTATS 2019 PRÉVISIONS 2020 - RAPPORT juin 2020 - page 123 [Internet]. [cité 8 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.securite-sociale.fr/files/live/sites/SSFR/files/medias/CCSS/2020/RAPPORT%20CCSS%20JUN%202020.pdf>
41. COMMISSION DES COMPTES DE LA SÉCURITÉ SOCIALE. LES COMPTES DE LA SÉCURITÉ SOCIALE - JUIN 2019 - page 109 [Internet]. [cité 10 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.vie-publique.fr/sites/default/files/rapport/pdf/194000499.pdf>

42. Arrêté du 12 février 2019 relatif à l'expérimentation pour l'incitation à la prescription hospitalière de médicaments biologiques similaires délivrés en ville [Internet]. Disponible sur:
<https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000038129827>
43. M. Beck, B. Michel, M.C. Rybarczyk-Vigouret, D. Levêque, C. Sordet, J. Sibilia, M. Velten ; Congrès SFPC 2016. Perceptions et attitudes des pharmaciens hospitaliers et pharmaciens d'officine vis-à-vis des médicaments biosimilaires [Internet]. [cité 19 janv 2021]. Disponible sur: https://www.omedit-grand-est.ars.sante.fr/system/files/2017-10/Poster_congr%C3%A8s_SFPC_2016v6.pdf
44. Caisse nationale de l'Assurance Maladie. LA REMUNERATION SUR OBJECTIFS DE SANTE PUBLIQUE EN 2018 - Dossier de presse 25 avril 2018 - page 12 [Internet]. [cité 24 janv 2021]. Disponible sur:
https://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/CNAM_-_Dossier_de_presse_Rosp_2017_-_25_Avril_2018.pdf
45. Parution des nouvelles marges au JO [Internet]. [cité 3 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.celtipharm.com/Pages/Actualites/2018/11/Parution-des-nouvelles-marges-au-JO.aspx>

SERMENT DE GALIEN

En présence des Maîtres 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,

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.

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

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

CIAVATTA Paul

Thèse : Les médicaments biosimilaires en France : Etat des lieux et rôles du pharmacien dans leur développement

Résumé de la thèse :

Les médicaments biologiques et biosimilaires sont issus du vivant. De cette caractéristique résulte un développement, une mise sur le marché et un statut réglementaire particuliers. Les biosimilaires diffèrent ainsi des médicaments génériques.

Depuis l'autorisation en 2006 du 1^{er} biosimilaire, ils sont désormais 42 à être commercialisés en France et se répartissent au sein de 16 groupes biologiques similaires. Anticorps, dérivés d'hormones ou encore facteurs de croissance, les biosimilaires s'inscrivent dans la stratégie thérapeutique de pathologies telles que le diabète et les maladies inflammatoires auto-immunes.

Commercialisés moins chers que leur bioréférent, les biosimilaires représentent une source d'économie considérable pour le système de santé. Leur développement sur le marché hospitalier et en ville dépend non seulement de leur prescription par les médecins, mais aussi de l'adhésion du patient à ce nouveau traitement. Le pharmacien, spécialiste du médicament, a ainsi un double rôle à jouer. D'une part, la formation des professionnels de santé à ces biothérapies relativement récentes. D'autre part, la communication auprès des patients sous la forme d'un discours éclairé et rassurant. Les biosimilaires ont en effet la même qualité, efficacité, sécurité et la même posologie que leur médicament de référence.

Mots clés : Biosimilaires, biologique, pharmacien, état des lieux, développement, communication, formation

JURY

PRESIDENT : Monsieur François SEGUIN

DIRECTEUR : Monsieur Lydwin HOUNKANLIN

ASSESSEURS : Monsieur Julien ROUGER