



MINISTÈRE DES SOLIDARITÉS ET DE LA SANTÉ
MINISTÈRE DE L'ACTION ET DES COMPTES PUBLICS

DIRECTION GENERALE DE L'OFFRE DE SOINS
SOUS-DIRECTION PILOTAGE DE LA PERFORMANCE
DES ACTEURS DE L'OFFRE DE SOINS
BUREAU QUALITE ET SECURITE DES SOINS
Eliane.maaliki@sante.gouv.fr

DIRECTION DE LA SECURITE SOCIALE
SOUS-DIRECTION FINANCEMENT DU SYSTEME DE SOINS
BUREAU DES PRODUITS DE SANTE
Edouard.hatton@sante.gouv.fr

DIRECTION GENERALE DE LA SANTE
SOUS-DIRECTION POLITIQUE DES PRODUITS DE SANTE,
DE LA QUALITE DES PRATIQUES ET DES SOINS
BUREAU DU MEDICAMENT
Nadine.david@sante.gouv.fr

UNION NATIONALE DES CAISSES D'ASSURANCE MALADIE
DEPARTEMENT DES PRODUITS DE SANTE

La ministre des solidarités et de la santé
Le ministre de l'action et des comptes publics

à

Mesdames et Messieurs des directeurs généraux
des agences régionales de santé

Mesdames et Messieurs les directeurs des
établissements de santé

Mesdames et Messieurs les directeurs de la
coordination et de la gestion du risque

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.

Date d'application : immédiate
NOR : SSAH1722975J
Classement thématique : Pharmacie humaine

Validée par le CNP le 28 juillet 2017 - Visa CNP 2017-97

Catégorie : Directives adressées par le ministre aux services chargés de leur application, sous réserve, le cas échéant, de l'examen particulier des situations individuelles
Résumé : Le développement des médicaments biosimilaires et les possibilités d'y recourir constituent des enjeux essentiels d'efficience et de la qualité de la prise en charge dans les prochaines années. La présente instruction rappelle la définition des médicaments biosimilaires et clarifie le nouveau cadre législatif applicable à leur prescription. Elle fixe également les objectifs à rechercher pour leur promotion et liste plusieurs actions pouvant être déployées dès cette année. Les ARS notifient à la DSS et à la DGOS respectivement, d'ici au 1 ^{er} mars 2018 le plan d'actions qu'elles déploieront en 2018, en relation notamment avec les OMÉDITs.
Mots-clés : médicaments biologiques, biosimilaires, interchangeabilité
Textes de référence : article L. 5125-23-2 du code de la santé publique
Annexe : Exemples d'actions relatives aux biosimilaires
Diffusion : ARS, établissements de santé

Un médicament est dit « biologique » lorsqu'il est produit à partir d'une cellule ou d'un organisme vivant, ou dérivés de ceux-ci. Quand le brevet d'un médicament biologique tombe dans le domaine public, il devient possible de produire des médicaments biologiques dits « similaires » (ou « biosimilaires »), semblables aux médicaments biologiques de référence qui ont déjà été autorisés en Europe.

Les médicaments biosimilaires présentent la même efficacité, la même qualité et la même sécurité que le médicament biologique de référence. Les produits biosimilaires sont autorisés selon des conditions strictes garantissant la sécurité des médicaments. L'autorisation de mise sur le marché (AMM) est délivrée sur la base d'une équivalence de résultats pharmacologiques et cliniques et nécessite que soient soumises des données relatives à la qualité, la sécurité et l'efficacité clinique dans la majorité des cas. La démonstration de la biosimilarité nécessite de nouveaux essais précliniques et cliniques, et ne s'appuie pas uniquement sur la bioéquivalence pharmacocinétique.

D'un point de vue réglementaire, un médicament biosimilaire à un médicament biologique de référence est reconnu comme tel par son autorisation de mise sur le marché. Les doses et schéma d'administration sont identiques à ceux du médicament biologique de référence. Comme pour tous les médicaments, la sécurité des médicaments biosimilaires fait l'objet d'un suivi continu après leur autorisation. L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) établit et tient à jour la liste de référence des groupes biologiques similaires, regroupant l'ensemble des médicaments biologiques de référence et leur biosimilaires¹.

1/ L'évolution du cadre législatif régissant la prescription des médicaments biosimilaires : l'interchangeabilité à tout moment du traitement.

a) Un médicament biosimilaire peut être prescrit à tout moment du traitement

La loi de financement de la sécurité sociale (LFSS) pour 2017 a modifié les règles en vigueur relatives au recours aux médicaments biosimilaires. Il est désormais possible de remplacer à tout moment du traitement un médicament biologique par un médicament biologique similaire (article L. 5125-23-2 du code de la santé publique). Cette modification de la législation, et l'introduction de la possibilité de recours aux médicaments biosimilaires à tout moment du traitement, s'est notamment appuyée sur le rapport de l'ANSM², qui fait état de l'analyse continue des données d'efficacité et de sécurité relatives à ces médicaments au sein de l'Union européenne, et sur l'évolution des connaissances.

¹ cf. le site de l'ANSM.

² *Etat des lieux sur les médicaments biosimilaires*, mai 2016.

Ainsi, la prescription des médicaments biosimilaires devient-elle comparable à celle des autres médicaments biologiques, que ce soit à l'initiation ou au cours d'un traitement.

b) La prescription d'un médicament biosimilaire induit la même obligation d'information du patient ou de traçabilité que les médicaments biologiques de référence, mais aucune obligation supplémentaire.

La prescription de tout médicament s'accompagne d'une information adaptée au patient. Elle concerne notamment la spécificité des médicaments biologiques, qu'ils soient biosimilaires ou non. En cas de changement entre deux médicaments biologiques (qu'ils soient biosimilaires ou non), le prescripteur informe le patient. La prescription d'un médicament biologique (qu'il soit biosimilaire ou non) comporte la dénomination commune du médicament, ainsi que son nom de marque ou nom de fantaisie³.

De même, en dehors des éléments de traçabilité relevant du suivi général du patient dans son dossier médical (mention au dossier d'un éventuel changement de médicament), aucune obligation de traçabilité spécifique supplémentaire de la part du prescripteur n'est prévue lorsque celui-ci change un traitement biologique par un autre traitement (médicament biologique de référence vers biosimilaire ou inversement).

Le prescripteur assure en outre une surveillance clinique appropriée, comme pour tout traitement médicamenteux.

Ainsi, la prescription d'un médicament biosimilaire n'induit aucune obligation supplémentaire d'information du patient ou de traçabilité.

2/ Rappel des conditions de traçabilité de la dispensation des médicaments biologiques (qu'ils soient de référence ou biosimilaires).

La dispensation de l'ensemble des médicaments biologiques, qu'ils soient de référence ou biosimilaires, est soumise aux articles R. 5132-9 et R. 5132-10 du code de la santé publique. Ces articles précisent notamment les données (relatives en particulier au prescripteur, au patient et au médicament délivré) qui doivent être portées sur un registre ou enregistrées informatiquement au moment de la dispensation et conservées. La dispensation de ces médicaments est également soumise à l'arrêté du 6 avril 2011 relatif au management de la qualité de la prise en charge médicamenteuse et aux médicaments dans les établissements de santé.

3/ Les enjeux du développement des médicaments biosimilaires : développer les molécules disponibles et assurer un approvisionnement satisfaisant du marché.

Le développement des médicaments biosimilaires permet de :

- diversifier l'offre en médicaments biologiques pour une pathologie donnée et donc de réduire les risques de rupture de stock, compte tenu des difficultés éventuelles ;
- trouver des marges d'efficience sûres, en permettant de tirer parti de l'arrivée dans le domaine public de nombreux brevets de médicaments biologiques ;
- mieux adapter les appels d'offre des hôpitaux et notamment faire jouer la concurrence entre les produits disponibles.

³ Article L. 5121-1-2 du code de la santé publique.

4/ Favoriser le recours aux médicaments biosimilaires : un cadre général et des actions à mener dès à présent.

L'accroissement rapide du taux de prescription des médicaments biosimilaires au sein d'un groupe biologique similaire constitue ainsi un enjeu d'efficience sécurisé important pour notre système de santé. Il doit permettre de trouver des marges financières pour la prise en charge des thérapeutiques plus récentes, tout en garantissant un niveau d'efficacité et de sécurité strictement comparable à celui des médicaments biologiques de référence déjà présents sur le marché.

Il est demandé aux agences régionales de santé (ARS), qui pourront s'appuyer notamment sur les observatoires des médicaments, dispositifs médicaux et de l'Innovation Thérapeutique (OMÉDITs), ainsi qu'aux établissements de santé et aux organismes locaux d'assurance maladie, de mettre en place dès l'année 2017 des actions d'information et de promotion de l'utilisation des médicaments biosimilaires.

Les actions menées devront s'inscrire dans le cadre général du a) fixé ci-dessous. Ces actions pourront s'inspirer des exemples cités au b), sans toutefois s'y limiter. Les ARS communiqueront à la direction de la sécurité sociale (DSS : DSS-SD1C@sante.gouv.fr) et à la direction générale de l'offre de soins (DGOS : DGOS-PF2@sante.gouv.fr) respectivement, d'ici le 1^{er} mars 2018, le plan d'actions qu'elles prévoient pour l'année 2018 afin de favoriser le recours aux médicaments biosimilaires, ainsi que les objectifs quantitatifs qu'elles espèrent atteindre à la fin de cette année. Dans les éléments communiqués seront en outre précisées les actions qui seront déployées avec ou par des OMÉDITs. Ces actions sont réalisées en lien avec les organismes locaux d'assurance maladie.

a) Les enjeux liés au recours aux médicaments biosimilaires, selon la modalité de délivrance des médicaments, et les objectifs à atteindre

a1) Les prescriptions exécutées en ville

Pour les médicaments délivrés aux patients ambulatoires, il convient d'encourager la prescription systématique d'un médicament biosimilaire. Trois objectifs sont à rechercher :

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

a2) Les médicaments administrés au cours d'un séjour hospitalier

Pour les médicaments administrés au cours des séjours hospitaliers, l'objectif est de favoriser une large mise en concurrence des médicaments appartenant à un même groupe biologique similaire. Il apparaît opportun que les établissements et les groupements d'achat mettent en œuvre la mise en concurrence dès l'arrivée de biosimilaires.

Toutefois, lorsque la poursuite du traitement se fait en ville, c'est en premier lieu la prescription d'un médicament biosimilaire, notamment lors de consultation externe et de prescriptions de sortie d'hospitalisation, qui est encouragée. Un taux d'au moins 70 % de prescription de médicaments biosimilaires (plutôt que du médicament biologique de référence correspondant) dans une telle situation est l'objectif à atteindre.

b) Exemples d'actions qui peuvent être menées pour favoriser et promouvoir le recours aux médicaments biosimilaires

Les actions suivantes peuvent notamment être mises en place pour promouvoir le recours aux médicaments biosimilaires :

- éditer des brochures d'information relatives aux médicaments biosimilaires à destination des professionnels de santé ou des prescripteurs ou relayer la fiche de bon usage des biosimilaires en cours d'élaboration par la HAS et la CNAMTS⁴ ;
- organiser des formations validantes « développement professionnel continu » (DPC) pour former les professionnels de santé aux médicaments biosimilaires ;
- relayer les campagnes d'information de l'Assurance maladie, s'agissant notamment des EPO, des biothérapies utilisées en rhumatologie et en gastro-entérologie, des G-CSF, ainsi que des insulines (cf. annexe : lien, plaquette) ;
- en complément de l'information donnée au patient par le prescripteur, prévoir une plaquette destinée au patient sur les médicaments biologiques et biosimilaires et sur l'interchangeabilité, qui sera remise par le prescripteur, en s'appuyant notamment sur la fiche de bon usage de la HAS et de la CNAMTS ;
- demander à chaque établissement et aux prescripteurs concernés d'élaborer et d'adopter une stratégie commune à l'ensemble des prescripteurs favorisant le recours aux biosimilaires ;
- accompagner le travail des acheteurs hospitaliers et des autres acteurs de l'établissement pour favoriser la concurrence entre plusieurs médicaments d'un même groupe biologique similaire ;
- mettre à disposition des établissements des outils permettant de calculer l'économie réalisée par le recours au biosimilaire ;
- contractualiser avec les établissements, dans le cadre du futur contrat d'amélioration de la qualité et de l'efficacité des soins, sur des objectifs de recours aux médicaments biosimilaires et sur les actions qui peuvent être menées à l'intérieur de chaque établissement.

Pour la ministre et par délégation

signé

Cécile COURREGES
Directrice générale de l'offre de soins

Pour la ministre et par délégation

signé

Pierre RICORDEAU
Secrétaire général des ministères
chargés des affaires sociales

⁴ prévue pour T4 2017

Pour la ministre et par délégation

signé

Benoît VALLET
Directeur général de la santé

Pour la ministre et par délégation

signé

Mathilde LIGNOT LELOUP
Directrice de la sécurité sociale

signé

Nicolas REVEL
Directeur général de l'Union nationale
des Caisses d'assurance maladie

ANNEXE
Exemples d'actions relatives aux biosimilaires

▶ **Agents stimulants l'érythropoïèse en cancérologie**

<https://www.ameli.fr/medecin/exercice-liberal/memos/medicaments-produits-sante/agents-stimulant-erythroipoese-cancerologie>

Fiche : BON USAGE DES MEDICAMENTS - Agents Stimulant l'Erythropoïèse (ase) en cancérologie

▶ **Traitements par anti-TNF alpha dans la polyarthrite rhumatoïde et la spondylarthrite ankylosante**

<https://www.ameli.fr/medecin/exercice-liberal/memos/medicaments-produits-sante/traitements-anti-tnf-alpha-pr>

▶ **Exemple d'outil permettant de calculer l'économie réalisée par le recours au biosimilaire**

<http://www.omedit-normandie.fr/boite-a-outils/biosimilaires/biosimilaires,2469,2814.html>