

## Les médicaments biosimilaires : quels enjeux pour les professionnels de santé ?

Morgane Beck<sup>1</sup>, Bruno Michel<sup>1,2</sup>,  
Marie-Christine Rybarczyk-Vigouret<sup>1</sup>, Dominique Levêque<sup>2</sup>,  
Christelle Sordet<sup>3</sup>, Jean Sibilia<sup>3,a</sup>, Michel Velten<sup>4,a</sup>

<sup>1</sup> Observatoire du médicament, des dispositifs médicaux et de l'innovation thérapeutique Alsace, agence régionale de santé Alsace Champagne-Ardenne Lorraine, 14, rue du Maréchal Juin, Strasbourg, France  
<Morgane.BECK@ars.sante.fr>

<sup>2</sup> Service de pharmacie-stérilisation, CHRU hôpitaux universitaires de Strasbourg, Laboratoire HuManiS (EA 7308), Faculté de pharmacie, Université de Strasbourg, Strasbourg, France

<sup>3</sup> Service de rhumatologie, CHRU hôpitaux universitaires de Strasbourg, Strasbourg, France

<sup>4</sup> Laboratoire d'épidémiologie et de santé publique, EA3430, faculté de médecine, université de Strasbourg, Strasbourg, France

Touchant de nombreux domaines thérapeutiques tels que la rhumatologie, la gastro-entérologie ou encore la cancérologie, les médicaments biosimilaires sont au cœur de l'actualité et font l'objet de nombreux débats. Mais que sont véritablement les médicaments biosimilaires, et quels sont les enjeux liés à leur prescription et à leur délivrance ? Loin d'être de simples copies, les médicaments biosimilaires sont des molécules complexes et hétérogènes du fait de leur procédé de fabrication, produites à l'aide des mêmes technologies que les biomédicaments de référence. Leur autorisation de mise sur le marché est conditionnée par des exigences réglementaires strictes, requérant la démonstration de leur équivalence en comparaison au biomédicament de référence en termes de qualité, d'efficacité et de sécurité. L'intérêt de prescrire un médicament biosimilaire est avant tout économique. Les économies de santé réalisables et la libération des ressources pour traiter davantage de patients sont les principaux bénéfices liés aux médicaments biosimilaires aujourd'hui reconnus par la plupart des professionnels de santé. De nombreuses difficultés sont toutefois rapportées : défaut de connaissances et d'information sur le sujet, manque d'essais cliniques à long terme et de données sur l'interchangeabilité, insuffisance de données sur l'immunogénicité, craintes liées à l'extrapolation de l'efficacité établie dans une seule indication thérapeutique, à toutes les indications du médicament de référence, etc. De plus, ces molécules sont parfois confondues avec des médicaments biologiques non originaux, lesquels sont des copies de biomédicaments non évaluées dans des conditions réglementaires rigoureuses. Le recul apporté par de nouvelles études et par le suivi de pharmacovigilance, ainsi que l'expérience croissante d'utilisation des médicaments biosimilaires, devraient permettre aux professionnels de santé de dépasser un certain nombre de ces barrières.

**Mots clés :** biosimilaire, enquête, rhumatologue, pharmacien

Les biomédicaments sont des médicaments dont les substances actives sont produites à partir d'une source biologique (cellule ou organisme vivant). Ces molécules innovantes ont acquis une

place croissante au fil des années pour la prise en charge de patients atteints de pathologies lourdes, et sont aujourd'hui utilisées dans de nombreux domaines thérapeutiques tels que la rhumatologie, la



Tirés à part : M. Beck

<sup>a</sup> Ces auteurs ont contribué de manière équivalente au travail

Tableau 1. Médicaments biosimilaires autorisés en Europe et commercialisés en France (au 1<sup>er</sup> mai 2016)

Substance active	Biomédicament de référence	Médicament biosimilaire autorisé en Europe au 1 <sup>er</sup> mai 2016	Médicament biosimilaire commercialisé en France au 1 <sup>er</sup> mai 2016
Somatropine	Genotropin®	Omnitrope®	Oui
Époétine alfa	Eprex®	Binocrit®	Oui
		Epoetin Alfa Hexal® Abseamed®	Non Non <sup>2</sup>
Époétine zêta	Eprex®	Retacrit®	Oui
		Silapo®	Non
Filgrastim	Neupogen®	Biograstim®	Non
		Tevagrastim®	Oui
		Ratiograstim®	Oui
		Filgrastim Hexal®	Non
		Zarzio®	Oui
		Nivestim®	Oui
Infliximab	Remicade®	Grastofil®	Non <sup>3</sup>
		Accofil®	Oui
		Remsima® Inflectra® Flixabi® <sup>1</sup>	Oui Oui Non
Follitropine alfa	GONAL-f®	Ovaleap®	Non <sup>4</sup>
		Bemfola®	Oui
Insuline glargine	Lantus®	Abasaglar®	Oui
Étanercept	Enbrel®	Benepali®	Non <sup>5</sup>

<sup>1</sup> Avis favorable du Comité des médicaments à usage humain de l'Agence européenne du médicament (01/04/2016) et autorisation de mise sur le marché délivrée par l'Agence européenne du médicament (30/05/2016)

<sup>2</sup> Avis favorable de la commission de transparence de la Haute Autorité de santé (03/07/2008)

<sup>3</sup> Avis favorable de la commission de transparence de la Haute Autorité de santé (01/10/2014)

<sup>4</sup> Avis favorable de la commission de transparence de la Haute Autorité de santé (25/11/2015)

<sup>5</sup> Avis favorable de la commission de transparence de la Haute Autorité de santé (02/03/2016)

gastro-entérologie, la dermatologie, la diabétologie ou encore la cancérologie. Certains biomédicaments tels que les anticorps monoclonaux font partie des produits pharmaceutiques les plus utilisés et occasionnent une dépense très importante, tant à l'hôpital qu'en ville. Lorsque les brevets qui protègent les biomédicaments dits de référence arrivent à échéance, de nouveaux fabricants peuvent concevoir leurs propres versions des biomédicaments d'origine et les mettre sur le marché : il s'agit des médicaments biosimilaires [1].

En mai 2016, vingt et une spécialités biosimilaires étaient déjà autorisées ou commercialisées en Europe et de nombreux autres médicaments biologiques similaires sont actuellement en cours de développement (tableau 1) [2]. Ces médicaments pourraient être assimilés, par souci de simplification pédagogique, à des médicaments génériques. Ils en sont toutefois différents à bien des égards. Ils soulèvent parfois chez les soignants de nombreuses interrogations, plus rarement des craintes [3]. Nous nous proposons de détailler dans cet article les enjeux majeurs

relatifs à la prescription et à la délivrance des médicaments biosimilaires, illustrés par les résultats d'une enquête sur les médicaments biosimilaires que nous avons récemment conduite.

## Une enquête nationale sur les médicaments biosimilaires

Un sondage en ligne a été mené par l'Observatoire du médicament, des dispositifs médicaux et de l'innovation thérapeutique (Omedit) d'Alsace, sur une période de huit semaines, entre le 8 juin et le 2 août 2015, auprès de rhumatologues, hospitaliers et libéraux, et de pharmaciens, hospitaliers et d'officine. Un questionnaire composé de vingt-deux items a été spécifiquement créé et validé pour les besoins de l'étude, en vue de recueillir des informations sur les connaissances, l'expérience et l'opinion des professionnels de santé vis-à-vis des médicaments biosimilaires. La diffusion de l'enquête a été facilitée par le concours

du Syndicat national des médecins rhumatologues, du Club rhumatismes et inflammation, de nombreux conseils régionaux de l'ordre des pharmaciens et de la Fédération nationale des syndicats d'internes en pharmacie et biologie médicale. Au total, 918 professionnels de santé exerçant en France ont répondu à l'enquête : 116 rhumatologues et 802 pharmaciens. L'enquête a permis d'identifier les principales problématiques relatives à la prescription et à la délivrance des médicaments biosimilaires qui sont présentées dans cet article, illustrées de verbatims directement issus de cette étude.

### Évaluez vos connaissances sur les médicaments biosimilaires

Nous vous invitons à évaluer vos connaissances actuelles sur les médicaments biosimilaires en répondant par « vrai » ou « faux » aux affirmations données dans le *tableau 2*. Ces questions ont également été proposées aux rhumatologues et aux pharmaciens ayant participé à l'enquête nationale sur les médicaments biosimilaires. Vous pourrez vérifier l'exactitude de vos réponses à la fin de l'article, et les comparer à celles données par le panel de professionnels de santé interrogés.

### Les principales problématiques soulevées par l'arrivée des médicaments biosimilaires

Un médicament biologique similaire, plus communément appelé médicament biosimilaire, est par définition

un « médicament biologique de même composition qualitative et quantitative en substance active et de même forme pharmaceutique qu'un médicament biologique de référence mais qui ne remplit pas les conditions pour être regardé comme une spécialité générique en raison de différences liées notamment à la variabilité de la matière première ou aux procédés de fabrication et nécessitant que soient produites des données précliniques et cliniques supplémentaires dans des conditions déterminées par voie réglementaire » (article L5121-1-15 du Code de la santé publique).

Ces médicaments sont produits à l'aide des mêmes technologies que le biomédicament de référence (création de lignées cellulaires, processus de fermentation et de purification, etc.), ce qui implique pour les laboratoires pharmaceutiques de disposer des compétences techniques suffisantes, d'une capacité d'investissement et d'une expertise importante dans la production de biomédicaments. Pour ces raisons, tous les laboratoires pharmaceutiques ne se lancent pas dans la production de médicaments biosimilaires.

#### Bio-« similaires »... pas bio-« identiques »

Les médicaments biosimilaires sont donc des « copies » de biomédicaments de référence pouvant être commercialisées lorsque leur brevet est tombé dans le domaine public. À la différence des médicaments génériques de substances chimiques, la complexité de ces produits et de leur procédé de fabrication est telle qu'ils ne peuvent être strictement identiques au biomédicament de référence : ils sont dits « similaires ». Ce concept de biosimilarité est susceptible de déconcerter les professionnels de santé et de les amener à se questionner sur la qualité,

**Tableau 2. Évaluation des connaissances sur les médicaments biosimilaires. Selon vous les affirmations suivantes sur les médicaments biosimilaires sont-elles vraies ou fausses ?**

Question : Un médicament biosimilaire... (vrai/faux)	Vrai	Faux
a/ est un médicament de structure identique à son produit de référence		
b/ est un médicament similaire à un médicament biologique de référence dont le brevet a expiré		
c/ est comparable à un médicament de référence en termes de qualité		
d/ est comparable à un médicament de référence en termes de tolérance		
e/ est comparable à un médicament de référence en termes d'efficacité		
f/ est un médicament avec les mêmes doses et schémas d'administration que le produit de référence		
g/ est un médicament dont l'AMM est accordée sur la seule base de la bioéquivalence pharmacocinétique avec le produit de référence		
h/ est un médicament pour lequel les données requises sont plus importantes que celles demandées pour un produit générique d'une substance chimique		
i/ est un médicament bénéficiant d'études précliniques et cliniques		

l'efficacité et la sécurité d'emploi de ces médicaments, en comparaison du biomédicament de référence.

Il faut toutefois savoir que les biomédicaments de référence eux-mêmes ont une variabilité intrinsèque. Ils ont vu leur procédé de fabrication modifié à de nombreuses reprises depuis leur mise sur le marché, afin d'améliorer leur stabilité, d'augmenter la productivité, de s'adapter aux progrès techniques ou de répondre à de nouvelles exigences réglementaires [4]. Les biomédicaments de référence actuellement prescrits pourraient en quelque sorte être considérés comme leurs propres biosimilaires, en comparaison de ce qu'ils étaient au moment de leur approbation initiale. C'est le cas de l'infliximab de référence (Remicade®), dont le processus de fabrication a été modifié plusieurs dizaines de fois depuis sa commercialisation en France, au début de l'année 2000 (modifications des colonnes de chromatographie utilisées pour la purification, par exemple). Chacun de ces changements a été étroitement contrôlé, conformément aux recommandations émises par l'Agence européenne du médicament (EMA, pour European Medicines Agency) et par la Conférence internationale sur l'harmonisation (ICH, pour International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use), afin de s'assurer de l'absence de différence significative en termes d'efficacité et de sécurité avant et après modification du procédé de fabrication.

« Il y a davantage de différences entre le Remicade® d'aujourd'hui et le produit mis sur le marché initialement qu'entre Remicade® et un biosimilaire. »

Un rhumatologue

### Des différences avec les médicaments génériques

Les médicaments biosimilaires et les médicaments génériques se distinguent par de nombreux critères (figure 1). En premier lieu, ils diffèrent par leur procédé de fabrication, les médicaments génériques étant issus de la synthèse chimique, tandis que les médicaments biosimilaires sont produits ou extraits à partir d'une source biologique. Ces derniers ont une structure moléculaire beaucoup plus complexe et une taille plus importante que les médicaments issus de la chimie de synthèse. Pour exemple, nous pouvons comparer un anticorps monoclonal, dont le poids moléculaire avoisine les 150 000 Da, avec l'aspirine, dont le poids moléculaire est seulement de 180 Da [1, 5]. Le procédé de fabrication des biomédicaments est très complexe, et peut présenter des hétérogénéités en termes de lignées cellulaires utilisées, de conditions d'obtention et de purification des produits. Ces différences, même minimales, peuvent induire des variations susceptibles de modifier la pharmacocinétique, l'efficacité ou encore le profil d'immunogénicité du

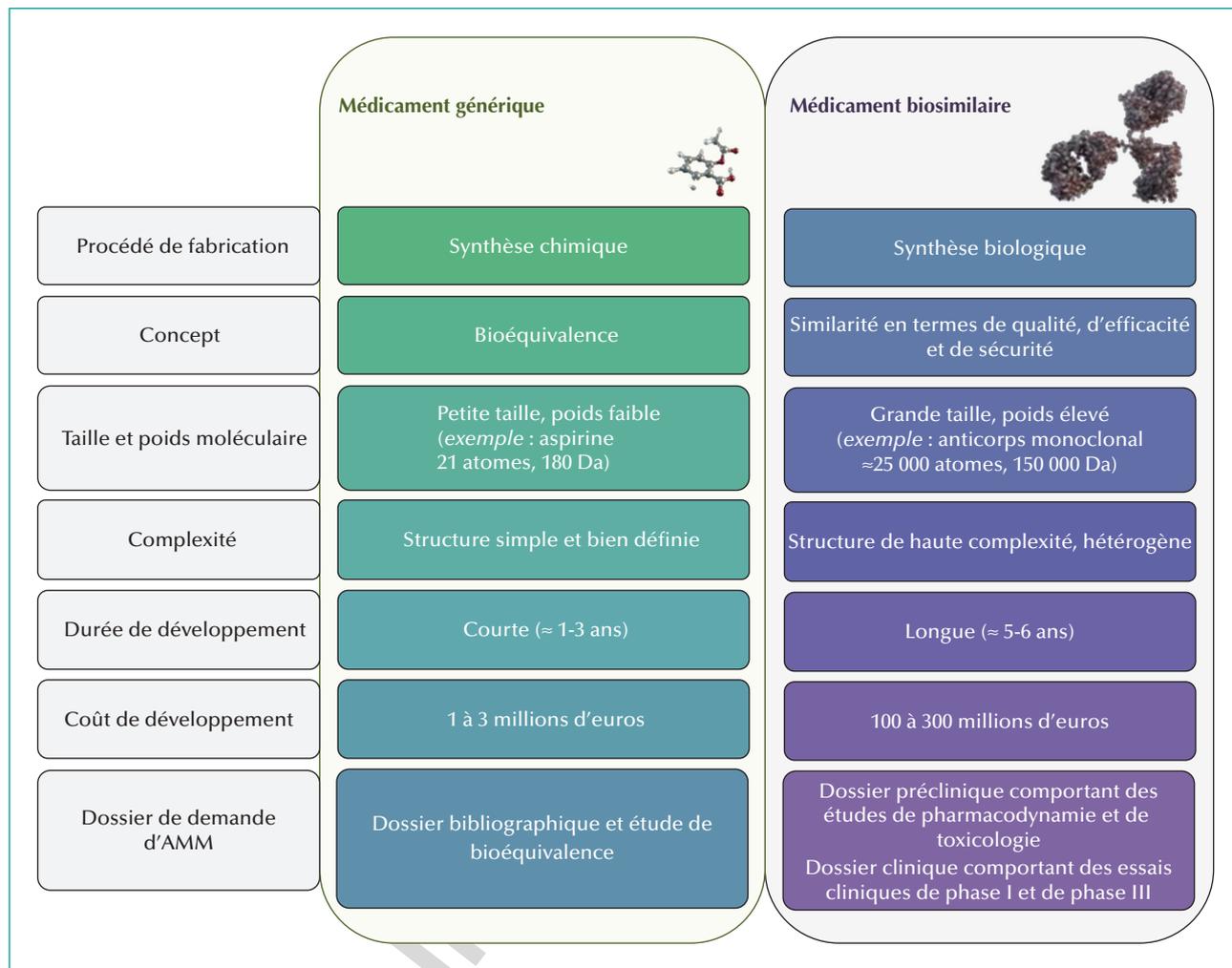
médicament. Ainsi, les données requises pour évaluer un médicament biosimilaire sont plus importantes que pour un médicament générique d'une substance chimique, pour lequel des études de qualité et de bioéquivalence sont suffisantes. Près de 78 % des pharmaciens et 65 % des rhumatologues avaient connaissance de cet élément au moment de l'enquête.

### Des modalités particulières d'obtention de l'autorisation de mise sur le marché

Un cadre réglementaire spécifique aux médicaments biosimilaires a été établi en Europe dès 2005, au Japon en 2009, et plus récemment aux États-Unis, en 2012 [6, 7]. Dans les pays de l'Union européenne (UE), les demandes d'autorisation de mise sur le marché (AMM) des médicaments biosimilaires sont soumises à une procédure d'examen centralisée par l'EMA. Cette dernière a émis des recommandations spécifiques aux médicaments biosimilaires, précisant les prérequis pour l'obtention d'une AMM [4, 8]. Un exercice de comparabilité incluant des essais précliniques et des essais cliniques de phase I et de phase III est nécessaire. Cet encadrement réglementaire est pourtant peu connu des professionnels de santé, de nombreux pharmaciens et rhumatologues se posant encore des questions à la fois sur le procédé de fabrication et sur les critères d'obtention de l'AMM des médicaments biosimilaires.

### Les garanties de qualité, d'efficacité et de sécurité d'emploi

Le rigoureux procédé d'évaluation mis en place permet de garantir que le médicament biosimilaire ne présente pas de différences significatives avec le biomédicament de référence en termes de qualité, d'efficacité et de sécurité. Les médicaments biosimilaires se différencient totalement des médicaments biologiques non originaux, également appelés en anglais *biomimics*, *biocopies*, *intended copies* ou *nonregulated biologics*. Ces derniers sont des copies de biomédicaments, commercialisées pour la plupart dans des pays émergents où la réglementation est moins stricte, et qui ne sont pas évaluées dans un cadre réglementaire aussi rigoureux que celui établi pour les médicaments biosimilaires en Europe, aux États-Unis, au Canada et au Japon. En rhumatologie, par exemple, sont commercialisées des « biocopies » du rituximab (Reditux® en Inde, en Bolivie et au Pérou) et de l'étanercept (Etar® en Colombie, Etaccept® en Inde, Etart® et Infinitam® au Mexique). Souvent, ces produits ne bénéficient pas de la réalisation d'études comparatives avec le biomédicament de référence, avec lequel ils sont susceptibles de présenter des différences en termes de formulation, de dosage, d'efficacité et de sécurité d'emploi. Ces différences ont même conduit au retrait définitif d'une « biocopie » du rituximab commercialisée au Mexique, Kikuzubam®, en mars 2014 [9, 10].



**Figure 1.** Principales différences entre médicaments génériques et médicaments biosimilaires.

À l'inverse des médicaments biologiques non originaux, les médicaments biosimilaires, sont évalués dans des conditions très rigoureuses. Dans le cas de l'infliximab, les essais randomisés contrôlés de phase I PLANETAS (pour Programme evaluating the Autoimmune disease iNvestigational drug CT-P13 in AS patients) et de phase III PLANETRA (Programme evaluating the Autoimmune disease iNvestigational drug CT-P13 in Rheumatoid Arthritis) ont inclus des patients atteints, respectivement, de spondylarthrite ankylosante et de polyarthrite rhumatoïde [11, 12]. Ils ont permis de démontrer qu'il n'y avait pas de différence significative entre le composé biosimilaire (CT-P13) et le biomédicament de référence (Remicade®) en termes de pharmacocinétique, d'efficacité, de sécurité et de profil d'immunogénicité. Malgré ces éléments, un rhumatologue sur deux ne se sentait pas assez informé sur la sécurité des médicaments biosimilaires pour les prescrire.

Les médicaments biosimilaires et les biomédicaments de référence suivent les mêmes règles de pharmacovigilance et font l'objet d'un suivi post-AMM continu [3, 13]. Les données de sécurité sont recueillies dans le cadre de la mise en place par le laboratoire pharmaceutique de plans de gestion des risques et de suivis à l'aide de registres à la demande des autorités de santé [13].

« Les biosimilaires sont utilisés largement en oncologie (traitement de support). Diminution du coût, efficacité prouvée et sécurité d'utilisation sont largement vérifiées. »

Un rhumatologue

Les professionnels de santé disposent aujourd'hui d'un recul d'utilisation plus important pour les médicaments biosimilaires utilisés dans les soins oncologiques de support : filgrastim et époétines. Au moment de l'enquête, 467 pharmaciens sur les 802 ayant répondu au sondage

avaient déjà validé une prescription pour au moins un des neuf médicaments biosimilaires disponibles en France. La plupart avaient déjà délivré le médicament biosimilaire du filgrastim (Ratiograstim<sup>®</sup>, Tevagrastim<sup>®</sup>, Nivestim<sup>®</sup> ou Zarzio<sup>®</sup> ; 91,9 %) ou de l'époétine alfa (Binocrit<sup>®</sup> ou Retacrit<sup>®</sup> ; 50,3 %). En revanche, seuls cinquante pharmaciens avaient déjà délivré un médicament biosimilaire de l'infliximab (Inflectra<sup>®</sup> ou Remsima<sup>®</sup>), et cinq rhumatologues en avaient déjà prescrit.

### Des craintes liées à l'immunogénicité

Les biomédicaments ont le potentiel de provoquer une réponse immunitaire chez les patients traités, conduisant à la production d'anticorps anti-médicaments. Cette immunogénicité peut conduire à une diminution de l'efficacité du traitement, à un plus faible maintien thérapeutique au cours du temps ou à des effets indésirables. L'immunogénicité est influencée par de nombreux facteurs liés au traitement (voie d'administration, durée du traitement, fréquence d'administration), au patient et aux propriétés de la molécule (profil de glycosylation, présence d'impuretés, d'agrégats ou de contaminants, etc.). Le profil d'immunogénicité d'une molécule est donc étroitement lié à son procédé de fabrication, ce qui peut poser la question d'une possible différence entre un biosimilaire et un biomédicament de référence. L'évaluation de l'immunogénicité est toutefois obligatoire lors du développement d'un biomédicament, et, à ce titre, une évaluation comparative de l'immunogénicité avec le biomédicament de référence est requise par l'EMA et la FDA pour l'approbation des médicaments biosimilaires. Tel a été le cas avec le médicament biosimilaire de l'infliximab (CT-P13), dont l'immunogénicité a été évaluée par comparaison avec l'infliximab de référence au cours des études PLANETAS et PLANETRA. De plus, de nouvelles études montrent que le passage du biomédicament de référence au médicament biosimilaire de l'infliximab chez des patients atteints de spondylarthrite ankylosante ou de polyarthrite rhumatoïde n'est pas associé à une différence significative en termes d'efficacité, d'effets secondaires et d'immunogénicité [14-16].

### Un concept novateur : l'extrapolation des indications

Il est possible, sur la base de l'exercice de comparabilité effectué et sous réserve d'une justification scientifique suffisante, que l'EMA accepte l'extrapolation des données d'efficacité clinique et de sécurité d'un médicament biosimilaire aux indications du biomédicament de référence qui n'ont pas été spécifiquement étudiées. Dans ce cas, au moins une étude clinique doit avoir été réalisée sur la catégorie de patients la plus sensible et en mesurant des critères d'évaluation les plus sensibles, c'est-à-dire les plus susceptibles de mettre en évidence des différences

entre le biomédicament de référence et le médicament biosimilaire [3, 13].

Cette extrapolation a notamment été mise en œuvre pour les médicaments biosimilaires de l'époétine alfa et du filgrastim, mais également pour le médicament biosimilaire de l'infliximab, le composé CT-P13 n'ayant été testé que dans des indications de rhumatologie lors des essais cliniques PLANETAS et PLANETRA. Le principe d'extrapolation des indications a conduit à l'obtention de l'AMM des médicaments biosimilaires Inflectra<sup>®</sup> et Remsima<sup>®</sup> dans toutes les indications du princeps, y compris en gastro-entérologie et en dermatologie, pour le traitement de la maladie de Crohn, de la rectocolite hémorragique et du psoriasis en plaques. Ce principe même est à l'origine de nombreuses réserves parmi les soignants, et a été identifié dans notre enquête comme pouvant être une entrave majeure à la prescription des médicaments biosimilaires. En effet, 61,8 % des pharmaciens et 67,2 % des rhumatologues ont indiqué que le principe d'extrapolation des indications était un élément pouvant empêcher la prescription des médicaments biosimilaires. Les soignants ont également été nombreux à émettre des craintes quant au manque d'essais cliniques réalisés.

« Les médecins seront réticents à utiliser le biosimilaire dans toutes les indications du princeps, notamment celles qui n'ont pas été évaluées en termes d'efficacité et de tolérance dans les populations cibles concernées. »

Un pharmacien

Toutefois, certaines études complémentaires sont demandées, et plusieurs études observationnelles ont été réalisées sur des populations de patients traités dans des indications ayant fait l'objet d'une extrapolation. Ces études fournissent à ce jour des informations très rassurantes [17-19].

### Des questions relatives à l'interchangeabilité et à la substitution, et des aspects réglementaires inédits en France

Une autre question prégnante concerne la possibilité de passer d'un traitement par un biomédicament de référence à un médicament biosimilaire, ou encore de passer d'un médicament biosimilaire à un autre biosimilaire [20]. Il s'agit d'une notion d'interchangeabilité si l'échange relève d'un acte de prescription réalisé sous la responsabilité du médecin, et d'une notion de substitution si l'échange relève d'un acte de délivrance réalisé par un pharmacien. Contrairement à l'AMM, laquelle est obtenue à l'échelle européenne, l'EMA laisse à chaque État membre le soin de définir ses propres règles en matière d'interchangeabilité et de substitution [21]. En Hongrie par exemple, toute initiation de traitement par infliximab doit se faire avec un médicament biosimilaire. Il en va de même

en Pologne, où les patients en initiation de traitement, mais également tous les patients déjà traités par le biomédicament de référence de l'infliximab, doivent désormais être traités avec un médicament biosimilaire [22]. En France, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) avait initialement émis la recommandation de ne pas remplacer un biomédicament par un autre en cours de traitement. L'évolution des connaissances et les données d'efficacité et de sécurité rassurantes au sein de l'UE l'ont toutefois amenée à réviser dernièrement sa position sur l'interchangeabilité des médicaments biosimilaires. Dans un rapport publié en mai 2016, l'agence sanitaire française indique qu'une interchangeabilité en cours de traitement est envisageable sous trois conditions : l'information et l'obtention de l'accord du patient, la mise en place d'une surveillance clinique appropriée et l'assurance de la traçabilité des produits concernés [2]. Ce positionnement intervient dans le cadre d'une réflexion sur le décret d'application de l'article 47 de la loi de financement de la Sécurité sociale pour 2014 (LFSS), lequel statue que le pharmacien est autorisé à substituer à un biomédicament de référence un médicament biosimilaire appartenant au même groupe biologique similaire, uniquement dans le cas d'une initiation de traitement et si le prescripteur n'a pas exclu cette possibilité de substitution.

Cette possibilité de substitution par le pharmacien est toutefois fortement remise en cause par le corps médical, qu'il s'agisse des médecins, mais également et de manière paradoxale par les pharmaciens eux-mêmes.

« Il m'est arrivé de proposer un biosimilaire à un médecin qui n'a pas accepté la substitution ; je précise que ce patient n'avait encore jamais reçu le traitement ! »

Un pharmacien

En effet, seuls 11 % des rhumatologues et 53 % des pharmaciens ont indiqué être favorables à la substitution par le pharmacien d'un biomédicament de référence par un médicament biosimilaire. Leurs principales craintes concernaient le manque de recul relatif à l'interchangeabilité, la survenue de réactions d'immunogénicité, les problématiques de référencement de plusieurs produits et de traçabilité de l'administration. La collecte progressive de données de pharmacovigilance et les études de *switch* actuellement menées permettront sans doute de lever une partie des craintes relatives à l'interchangeabilité d'un biomédicament par un autre.

Il faut toutefois porter une attention particulière à la dénomination des médicaments biosimilaires, qui fait actuellement débat. Si la prescription en dénomination commune internationale (DCI) est obligatoire depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2015 en France, elle ne pourra à elle seule assurer la traçabilité des médicaments biosimilaires administrés. En effet, les médicaments biosimilaires ont une

DCI commune mais des noms de marque distincts. Il semble opportun de les prescrire à la fois en DCI et en nom de marque.

### Un enjeu économique majeur

La diminution de prix appliquée aux médicaments biosimilaires est moins importante que celle pratiquée pour les médicaments génériques, et ce pour deux raisons. Premièrement, il est nécessaire de réaliser de nombreuses évaluations afin d'obtenir l'AMM, lesquelles sont assorties de coûts de développement considérables. En second lieu, la complexité du procédé de fabrication des médicaments biologiques est à l'origine de coûts de fabrication bien plus importants que pour les médicaments génériques. Toutefois, cette diminution du coût d'acquisition des médicaments biosimilaires, bien que moins importante que pour les génériques, a un impact majeur sur les économies en santé, sur la prise en charge des patients et sur l'accès à l'innovation [3]. En effet, les biomédicaments sont largement utilisés pour la prise en charge des pathologies cancéreuses, des maladies inflammatoires ou encore du diabète, et sont également beaucoup plus onéreux que les produits issus de la synthèse chimique. L'étendue de la population cible impactée par l'utilisation des biomédicaments et le coût initial de ces molécules sont tels qu'une diminution de leur coût d'acquisition, même de l'ordre de 15 à 30 %, est susceptible d'engendrer des économies considérables [23, 24]. Dans un rapport publié en mars 2016, IMS Health a estimé que les économies liées à la compétition entre médicaments biosimilaires et biomédicaments de référence pourraient atteindre plus de 10 milliards d'euros dans cinq pays européens réunis : Allemagne, Grande-Bretagne, France, Italie et Espagne, entre 2016 et 2020 [25]. Ainsi, 84 % des pharmaciens et 73 % des rhumatologues ayant répondu à l'enquête ont indiqué que la prescription de médicaments biosimilaires permet de participer aux économies en santé. Les pharmaciens, en particulier, étaient convaincus de ce potentiel d'économies, les trois quarts précisant qu'elles seraient « importantes » ou « très importantes ».

### Un frein à la recherche et au développement de nouveaux candidats médicaments ?

Nous pourrions être tentés de penser que les laboratoires pharmaceutiques se positionnent pour occuper une place sur le marché émergent des médicaments biosimilaires, délaissant l'innovation au profit des bénéfices réalisés avec ces copies de biomédicaments.

Comme énoncé précédemment, seuls quelques laboratoires choisissent de se lancer dans la production de médicaments biosimilaires, ces laboratoires disposant de l'expertise et des moyens nécessaires à leur fabrication. Il peut alors s'agir de laboratoires « génériqueurs », déjà expérimentés dans la production de copies de molécules

chimiques. Trois grands laboratoires « génériqueurs » détiennent aujourd'hui le monopole des médicaments biosimilaires :

- Sandoz® avec Omnitrope®, Binocrit® et Zarzio®,
- Teva® avec Ratiograstim® et Tevagrastim®,
- Hospira® avec Retacrit®, Nivestim® et Inflectra®.

D'autres laboratoires se sont lancés dans la course, notamment les « big pharma » – grandes firmes pharmaceutiques développant des médicaments innovants, telles que Pfizer® – et les laboratoires pharmaceutiques ayant déjà développé une expertise dans les biotechnologies et la production de biomédicaments, à l'image d'Amgen®. De nombreux laboratoires ont un intérêt tout particulier à collaborer avec des fournisseurs de services ou des sociétés spécialisées dans les biotechnologies, autres grands acteurs dans la production des médicaments biosimilaires. Le partenariat entre Samsung Bioepis® et Biogen® pour la commercialisation du Benepali® dans l'Union européenne en est une illustration.

Le développement des médicaments biosimilaires a plusieurs conséquences sur les stratégies adoptées par les laboratoires pharmaceutiques. D'une part, il les incite à innover et à développer de nouvelles molécules pour conserver leur place de leaders, tout en atténuant les pertes financières liées à la mise sur le marché d'une copie de leur biomédicament de référence. D'autre part, les bénéfices réalisés par les laboratoires fabricants de biosimilaires permettent un réinvestissement certain d'une partie de leur chiffre d'affaires dans la recherche et le développement.

### **La nécessité de former et d'informer l'ensemble des acteurs**

« Par mon expérience, je considère que l'évolution de l'utilisation des biosimilaires passe par l'information et la formation des prescripteurs (et des pharmaciens), à défaut d'une politique de santé incitative. »

Un pharmacien

Si plusieurs médicaments biosimilaires font désormais partie intégrante de l'arsenal thérapeutique à disposition des médecins, peu de professionnels de santé se sentent totalement informés sur le sujet, d'autant que celui-ci est en constante évolution, comme en attestent les mises sur le marché successives d'anticorps monoclonaux biosimilaires et le récent changement de doctrine de l'ANSM concernant l'interchangeabilité des biosimilaires. Au moment de l'enquête, 66,8 % des pharmaciens et 58,6 % des rhumatologues indiquaient connaître « peu » ou « pas du tout » les médicaments biosimilaires. Beaucoup se posaient encore de nombreuses questions concernant les modalités de substitution, la qualité, la tolérance et la iatrogénie, ou encore sur les économies pouvant être réalisées. Ces résultats soulignent

la nécessité d'aborder la problématique et les enjeux liés à l'utilisation des médicaments biosimilaires au cours de la formation initiale et continue des professionnels de santé. Seule la diffusion aux soignants d'une information claire et complète sur la problématique d'utilisation des médicaments biosimilaires leur permettra de prescrire, de délivrer et d'administrer ces médicaments en toute confiance.

« Ne pas rater le message vers les patients pour les biosimilaires comme on l'a raté pour les génériques. »

Un pharmacien

Ce n'est qu'à cette condition qu'ils pourront à leur tour transmettre une information objective et exhaustive au patient et promouvoir le bon usage et la sécurité d'utilisation des médicaments biosimilaires. Les professionnels de santé interrogés dans le cadre de l'enquête ont été nombreux à identifier « la volonté du patient d'avoir le médicament biologique de référence » et « le risque d'augmenter les craintes du patient » comme potentiels freins à l'utilisation des médicaments biosimilaires. La bonne compréhension et l'adhésion du patient à la démarche de prescription des médicaments biosimilaires sont une étape clé pour favoriser leur diffusion.

## **Conclusion**

Les médicaments biosimilaires font maintenant partie intégrante du paysage pharmaceutique. Ces médicaments sont particuliers, du fait notamment de la complexité de leurs conditions de production et d'exigences réglementaires qui leur sont propres. Ils sont aujourd'hui un précieux levier pour réaliser des économies et ainsi maîtriser les dépenses de santé tout en améliorant l'accès des patients aux traitements innovants. Le montant des économies engendrées dépend toutefois de nombreux facteurs, notamment des politiques de santé instaurées à l'initiative de chaque pays et de l'adhésion à la démarche de l'ensemble des acteurs : médecin, pharmacien et patient. L'enquête réalisée a objectivé le manque encore important d'information et de communication adressée aux professionnels de santé et a permis d'identifier les freins et possibles leviers pour favoriser leur diffusion. Les soignants doivent aujourd'hui faire face à de nombreux enjeux. Ils doivent notamment s'adapter à la rapidité de l'évolution des connaissances et à la mise en application de nouveaux concepts relatifs aux médicaments biosimilaires, tels que le principe d'extrapolation des indications. Le recul apporté par de nouvelles études et par le suivi de pharmacovigilance, ainsi que l'expérience croissante d'utilisation de ces molécules, devraient permettre de dépasser un certain nombre de ces barrières.

**Tableau 3. Évaluation des connaissances sur les médicaments biosimilaires – réponses des participants à l'enquête nationale**

Question : Un médicament biosimilaire... (vrai/faux)	Bonnes réponses (n, %)	
	Rhumatologues (n = 116)	Pharmaciens (n = 802)
a/ est un médicament de structure identique à son produit de référence	65 (56,0 %)	476 (59,4 %)
b/ est un médicament similaire à un médicament biologique de référence dont le brevet a expiré	99 (85,3 %)	688 (85,8 %)
c/ est comparable à un médicament de référence en termes de qualité	99 (85,3 %)	754 (94,0 %)
d/ est comparable à un médicament de référence en termes de tolérance	93 (80,2 %)	626 (78,1 %)
e/ est comparable à un médicament de référence en termes d'efficacité	104 (89,7 %)	765 (95,4 %)
f/ est un médicament avec les mêmes doses et schémas d'administration que le produit de référence	92 (79,3 %)	592 (73,8 %)
g/ est un médicament dont l'AMM est accordée sur la seule base de la bioéquivalence pharmacocinétique avec le produit de référence	63 (54,3 %)	569 (70,9 %)
h/ est un médicament pour lequel les données requises sont plus importantes que celles demandées pour un produit générique d'une substance chimique	75 (64,7 %)	619 (77,2 %)
i/ est un médicament bénéficiant d'études précliniques et cliniques	89 (76,7 %)	596 (74,3 %)

### Réponses à l'évaluation des connaissances sur les médicaments biosimilaires (tableau 3)

faux ; b/vrai ; c/vrai ; d/vrai ; e/vrai ; f/vrai ; g/vrai ; h/vrai ; i/vrai

**Conflits d'intérêt :** Aucun.

## Références

1. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). *Les médicaments biosimilaires - État des lieux Septembre 2013*. Rapport. Paris: ANSM, 2013, 20p. Disponible sur : [http://www.ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/6187b427efca64d2a15e496ff691158e.pdf](http://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/6187b427efca64d2a15e496ff691158e.pdf) (consulté le 04/10/2016).
2. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). *État des lieux sur les médicaments biosimilaires - Mai 2016*. Rapport. Paris: ANSM, 2016, 28p. Disponible sur : <http://ansm.sante.fr/S-informer/Actualite/L-ANSM-publie-une-mise-au-point-sur-les-medicaments-biosimilaires-Point-d-Information>. (consulté le 04/10/2016).
3. Weise M, Bielsky M-C, De Smet K, et al. Biosimilars: what clinicians should know. *Blood* 2012 ; 120 : 5111-7.
4. Schneider CK. Biosimilars in rheumatology: the wind of change. *Ann Rheum Dis* 2013 ; 72 : 315-8.
5. Toussirot É, Bereau M. Biosimilaires des agents biologiques. Que faut-il en penser ? *Med Ther* 2013 ; 19 : 146-50.
6. Kurki P, Ekman N. Biosimilar regulation in the EU. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2015 ; 8 : 649-59.
7. Calvo B, Zuñiga L. The US approach to biosimilars: the long-awaited FDA approval pathway. *BioDrugs* 2012 ; 26 : 357-61.
8. European Medicines Agency (EMA). *Guideline on similar biological medicinal products*. Rapport. Londres: EMA, 2014, 7p. Disponible sur : [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2014/10/WC500176768.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/10/WC500176768.pdf). (consulté le 04/10/2016).
9. Dörner T, Kay J. Biosimilars in rheumatology: current perspectives and lessons learnt. *Nat Rev Rheumatol* 2015 ; 11 : 713-24.
10. Mysler E, Pineda C, Horiuchi T, et al. Clinical and regulatory perspectives on biosimilar therapies and intended copies of biologics in rheumatology. *Rheumatol Int* 2016 ; 36 : 613-25.
11. Park W, Hrycaj P, Jeka S, et al. A randomised, double-blind, multicentre, parallel-group, prospective study comparing the pharmacokinetics, safety, and efficacy of CT-P13 and innovator infliximab in patients with ankylosing spondylitis: the PLANETAS study. *Ann Rheum Dis* 2013 ; 72 : 1605-12.
12. Yoo DH, Hrycaj P, Miranda P, et al. A randomised, double-blind, parallel-group study to demonstrate equivalence in efficacy and safety of CT-P13 compared with innovator infliximab when coadministered with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: the PLANETRA study. *Ann Rheum Dis* 2013 ; 72 : 1613-20.
13. Pineda C, Castañeda Hernández G, Jacobs IA, Alvarez DF, Carini C. Assessing the immunogenicity of biopharmaceuticals. *BioDrugs* 2016 ; 30 : 195-206.
14. Yoo DH, Prodanovic N, Jaworski J, et al. Efficacy and safety of CT-P13 (biosimilar infliximab) in patients with rheumatoid arthritis: comparison between switching from reference infliximab to CT-P13 and continuing CT-P13 in the PLANETRA extension study. *Ann Rheum*

*Dis* 2016. [Epub ahead of print] doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208786.

15. Benucci M, Gobbi FL, Bandinelli F, et al. Safety, efficacy and immunogenicity of switching from innovator to biosimilar infliximab in patients with spondyloarthritis: a 6-month real-life observational study. *Immunol Res* 2016. [Epub ahead of print] doi: 10.1007/s12026-016-8843-5.

16. Reinisch W, Smolen J. Biosimilar safety factors in clinical practice. *Semin Arthritis Rheum* 2015; 44: S9-15.

17. Jung YS, Park DI, Kim YH, et al. Efficacy and safety of CT-P13, a biosimilar of infliximab, in patients with inflammatory bowel disease: a retrospective multicenter study. *J Gastroenterol Hepatol* 2015; 30: 1705-12.

18. Park SH, Kim Y-H, Lee JH, et al. Post-marketing study of biosimilar infliximab (CT-P13) to evaluate its safety and efficacy in Korea. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2015; 9: 35-44.

19. Siczekowska J, Jarzębicka D, Banaszkiwicz A, et al. Switching between infliximab originator and biosimilar in paediatric patients with inflammatory bowel disease. Preliminary observations. *J Crohns Colitis* 2016; 10: 127-32.

20. Nikiphorou E, Kautiainen H, Hannonen P, et al. Clinical effectiveness of CT-P13 (infliximab biosimilar) used as a switch from

Remicade (infliximab) in patients with established rheumatic disease. Report of clinical experience based on prospective observational data. *Expert Opin Biol Ther* 2015; 15: 1677-83.

21. Mendoza C, Ionescu D, Radière G, Rémuzat C, Young KE, Toumi M. Biosimilar substitution policies: an overview. *Value Health* 2015; 18: A525.

22. Brown J, Kudrin A. Switching to biosimilar infliximab (CT-P13): evidence of clinical safety, effectiveness and impact on public health. *Biologics* 2016; 44: 257-66.

23. Brodzsky V, Baji P, Balogh O, Péntek M. Budget impact analysis of biosimilar infliximab (CT-P13) for the treatment of rheumatoid arthritis in six Central and Eastern European countries. *Eur J Health Econ* 2014; 15: S65-71.

24. Beck M, Michel B, Rybarczyk-Vigouret M-C, Sordet C, Sibilia J, Velten M. Biosimilar infliximab for the management of rheumatoid arthritis in France: what are the expected savings? *Eur J Hosp Pharm* 2016. [Epub ahead of print] doi: 10.1136/ejhpharm-2016-000904.

25. IMS Health. *Delivering on the potential of Biosimilar Medicines. The role of functioning competitive markets*. Rapport. USA: IMS Health, 2016, 40p. Disponible sur: <http://www.medicinesforeurope.com/wp-content/uploads/2016/03/IMS-Institute-Biosimilar-Report-March-2016-FINAL.pdf>. (consulté le 04/10/2016).

IN PRESS