

**ACADÉMIE D'ORLÉANS-TOURS**

**UNIVERSITÉ DE TOURS**

**FACULTE DE PHARMACIE « Philippe-Maupas »**

Année 2021

N° 51

**THÈSE D'EXERCICE**

**pour le**

**DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Par

Juliette COURTIGNÉ née le 12/01/1996 à Chambray-Lès-Tours (37)

**PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 23 JUIN 2021**

**La substitution des médicaments biosimilaires est-elle un levier clé pour le développement de ce marché en 2021 ? : enquête auprès des pharmaciens d'officine**

**JURY**

Président : Mme Laurence DOUZIECH-EYROLLES, Professeur, Pharmacien, Faculté de pharmacie - TOURS

Membres :

Mme Elodie WILMET, Pharmacien et Directrice market access, Astellas - LEVALLOIS PERRET

Mme Camille FABRE, Pharmacien et Responsable market access, Sandoz - LEVALLOIS PERRET

Mme Nathalie LEFEVRE, Pharmacien titulaire - CHATEAU-LA-VALLIERE

**ANNEE : 2020 - 2021**

**Directrice : Pr Véronique MAUPOIL**

**Directeur Adjoint : M. Hervé MARCHAIS**

**Assesseurs : Pr Daniel ANTIER, M. Matthieu JUSTE, Pr Karine MAHEO, Mme Audrey OUDIN**

## **ENSEIGNANTS**

### **10 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ**

ALLOUCHI	Hassan	CHIMIE PHYSIQUE
BRAND	Denys	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
CHEVALIER	Stéphane	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
CHOURPA	Igor	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
CLASTRE	Marc	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
DIMIER-POISSON	Isabelle	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
ENGUEHARD-GUEIFFIER	Cécile	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MAHEO	Karine	PHYSIOLOGIE
MAUPOIL-DAVID	Veronique	PHARMACOLOGIE
VIAUD-MASSUARD	Marie-Claude	CHIMIE ORGANIQUE

### **6 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ ET PRATICIENS HOSPITALIERS**

ANTIER	Daniel	PHARMACIE CLINIQUE
EMOND	Patrick	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
GIRAUDEAU	Bruno	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
LANOTTE	Philippe	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
POUPLARD	Claire	HEMATOLOGIE
THIBAUT	Gilles	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

### **2 PROFESSEURS ÉMERITES**

GUILLOTEAU	Denis	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
BARIN	Francis	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

### **35 MAITRES DE CONFÉRENCES**

ALLARD-VANNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
AUBREY	Nicolas	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
BAKRI	Françoise	HYGIENE SANTE PUBLIQUE & TOXICOLOGIE
BESSON	Pierre	PHYSIOLOGIE
BIRER-WILLIAMS	Caroline	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
BONNIER	Franck	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
BORDY	Romain	PHARMACOLOGIE
BOUDESOCQUE-DELAYE	Leslie	PHARMACOGNOSIE
BOUVIN-PLEY	Mélanie	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BRAIBANT	Martine	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BREDELOUX	Pierre	PHARMACOLOGIE
DAVID	Stéphanie	PHARMACIE GALENIQUE
DEBIERRE-GROCKIEGO	Françoise	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
DELAYE	Pierre-Olivier	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DENEVAULT	Caroline	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DOUZIECH-EYROLLES	Laurence	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA
DUMAS	Jean-François	BIOCHIMIE GENERALE ET BIOTHERAPIE
GERMON	Stéphanie	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
GLEVAREC	Gaëlle	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
HERVE-AUBERT	Katel	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
JUSTE	Matthieu	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
LAJOIE	Laurie	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

LANOUE	Arnaud	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
MARC	Jillian	BIOMOLECULES ET BIOTECHNOLOGIES VEGETALES
MARCHAIS	Hervé	PHARMACIE GALENIQUE
MAVEL	Sylvie	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MUNNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
OMBETTA-GOKA	Jean-Edouard	CHIMIE ORGANIQUE
LOUDIN	Audrey	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
PASQUALIN	Côme	PHARMACOLOGIE
PRIE	Gildas	CHIMIE ORGANIQUE
SOUCE	Martin	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
TAUBER	Clovis	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
VELGE-ROUSSEL	Florence	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
VERCOUILLIE	Johnny	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
VERGOTE	Jackie	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA
VIERRON	Emilie	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
ZHANG	Bei-Li	PHARMACOLOGIE

### **3 MAITRES DE CONFÉRENCES ET PRATICIENS HOSPITALIERS**

ARLICOT	Nicolas	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
FOUCAULT-FRUCHARD	Laura	PHARMACIE CLINIQUE
RESPAUD	Renaud	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE

### **1 CONTRAT D'ENSEIGNEMENT**

VANIER	Antoine	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
--------	---------	-----------------------------

### **1 PRAG**

WALTERS-GALOPIN	Susan	ANGLAIS
-----------------	-------	---------

### **2 CHARGÉS DE RECHERCHE**

MEVELEC	Marie-Noëlle	INRAE
MOIRE	Nathalie	INRAE

### **1 PHARMACIEN D'OFFICINE – PAST (Enseignant Associé)**

JOYEUX	VINCENT	Filière Pharmacie
--------	---------	-------------------

### **2 AHU (Assistant Hospitalier Universitaire)**

FOUCAULT	Amélie	HEMATOLOGIE
MARLET	Julien	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

### **1 ATER (Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche)**

HEREDIA-MARQUEZ	Arturo Vladimir	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
-----------------	-----------------	--



## **SERMENT DE GALIEN**

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

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

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

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

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

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

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

***De** coopérer avec les autres professionnels de santé ;*

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

*Date : 23/06/2021*

*L'étudiant*

*M<sup>me</sup> Courtigné Juliette*

*Le Doyen de la Faculté*

*Professeur Véronique Maupoil*

## **REMERCIEMENTS**

A Madame Laurence DOUZIECH-EYROLLES, professeur, pharmacien

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur d'accepter de codiriger et présider cette thèse.

A Madame Elodie WILMET, pharmacien et directrice market access Astellas

Je tiens à te témoigner toute ma reconnaissance, pour la confiance et l'accompagnement que tu as su m'apporter lors de ces deux dernières années. Ta bienveillance, ta volonté de transmettre et ton écoute m'ont permis de débiter dans le monde professionnel dans les meilleures conditions. Aussi, merci pour ton suivi et ta disponibilité tout au long de ce travail.

A Madame Camille FABRE, pharmacien et responsable market access Sandoz

Je tenais à te remercier pour ton aide précieuse lors de la préparation de ma thèse et d'avoir accepté de faire partie de mon jury.

A Madame Nathalie LEFEVRE, pharmacien titulaire

Merci à toi pour tes conseils et ta disponibilité lors de la rédaction du questionnaire. Ta présence dans mon jury de thèse me fait énormément plaisir.

A ma famille et mon compagnon

Je ne saurai jamais vous remercier assez pour le soutien infaillible que vous m'avez apporté lors de mes études. Vos encouragements, votre aide et votre patience m'ont permis de franchir toutes ces étapes le plus sereinement possible.

A mes amis de pharmacie

Pour tous les bons moments passés ensemble et pour notre solidarité lorsque nous étions dans des périodes difficiles.

A l'ensemble des pharmaciens d'officines qui ont consacré du temps pour répondre à mon questionnaire.

Merci à toutes les personnes qui ont contribué à faire de mon cursus universitaire une expérience inoubliable tant au niveau professionnel que personnel.

# **Table des matières**

<i>Liste des tableaux .....</i>	<b>8</b>
<i>Liste des figures .....</i>	<b>9</b>
<i>Liste des abréviations .....</i>	<b>11</b>
<b>I. Introduction : Le marché des médicaments biosimilaires .....</b>	<b>12</b>
<b>A. Médicament biologique, biosimilaire et générique : quelles différences ? .....</b>	<b>13</b>
<b>B. Environnement du marché des médicaments biosimilaires au niveau mondial .....</b>	<b>15</b>
<b>C. Marché des médicaments biosimilaires en France .....</b>	<b>16</b>
a. Un marché français en pleine évolution .....	18
b. Parts de marché des médicaments biosimilaires .....	19
<b>D. Accès au marché des médicaments biosimilaires .....</b>	<b>21</b>
a. Obtention de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) .....	22
c. Suppression de l'évaluation du médicament biosimilaire par la Haute Autorité de Santé (HAS) .....	24
d. Fixation d'un prix par le Comité Économique des Produits de Santé (CEPS) .....	26
e. Fixation du taux de remboursement, publication au Journal Officiel de la République Française et commercialisation .....	29
f. Prescription et délivrance des médicaments biosimilaires .....	29
<b>E. Développer les médicaments biosimilaires pour répondre à un besoin médico-économique .....</b>	<b>30</b>
<b>F. Stratégie nationale de santé de 2018-2022 pour les médicaments biosimilaires .....</b>	<b>30</b>
<b>II. La substitution des médicaments biosimilaires .....</b>	<b>32</b>
<b>A. Définition et historique de l'interchangeabilité et de la substitution .....</b>	<b>32</b>
<b>B. Principaux arguments en faveur ou en défaveur de la substitution des médicaments biosimilaires .....</b>	<b>33</b>
a. Argument économique et confiance envers les médicaments biosimilaires .....	34
b. Argument sur la délivrance et le suivi des médicaments biosimilaires en pharmacie d'officine .....	35
c. Argument sur la complexité des médicaments biosimilaires .....	36
<b>III. Une enquête nécessaire pour obtenir un état des lieux sur les médicaments biosimilaires et leurs substitutions en officine .....</b>	<b>37</b>
<b>A. Contexte et objectifs de l'étude .....</b>	<b>37</b>
<b>B. Méthodologie .....</b>	<b>38</b>
a. Type d'étude et recueil des données .....	38
b. Sélection de la population cible .....	38
c. Élaboration du questionnaire .....	39
d. Validation et diffusion du questionnaire .....	39
e. Traitement des données .....	42
<b>C. Résultats .....</b>	<b>42</b>
a. Caractéristiques de la population cible .....	42
b. Délivrance des médicaments biosimilaires .....	44
c. Connaissances des médicaments .....	46
d. Point de vue sur le développement des médicaments biosimilaires et de leurs substitutions .....	51
e. Formations et évolution du métier .....	53
<b>D. Discussion .....</b>	<b>56</b>
a. Discussion des principaux résultats .....	56
b. Limites de l'étude .....	58
c. Conclusion et proposition d'axes d'amélioration .....	59
<b>E. Conclusion sur la substitution des médicaments biosimilaires comme levier clé en 2021 .....</b>	<b>60</b>
<b>IV. Autres leviers clés pour le développement des médicaments biosimilaires .....</b>	<b>61</b>

<b>A. Le développement du marché dépend grandement de la volonté des prescripteurs de promouvoir, prescrire et utiliser les médicaments biosimilaires.....</b>	<b>61</b>
a. Mesures incitatives en faveur du développement de la prescription des médicaments biosimilaires en France.....	62
b. Importance de la visite médicale et de l'accompagnement des laboratoires pharmaceutiques.....	67
<b>B. Il est indispensable que les patients adhèrent à leurs traitements.....</b>	<b>68</b>
<b>C. Développer dans un premier temps l'interchangeabilité.....</b>	<b>69</b>
<b>V. Conclusion .....</b>	<b>70</b>
<b><i>Bibliographie .....</i></b>	<b><i>71</i></b>
<b><i>ANNEXE 1 : Liste des médicaments biosimilaires commercialisés depuis le 7 avril 2021..</i></b>	<b><i>77</i></b>
<b><i>ANNEXE 2 : Lettre d'introduction au questionnaire.....</i></b>	<b><i>78</i></b>
<b><i>ANNEXE 3 : Questionnaire pour les pharmaciens d'officine. ....</i></b>	<b><i>79</i></b>
<b><i>ANNEXE 4 : Extraction de données supplémentaires. ....</i></b>	<b><i>84</i></b>

## **Liste des tableaux**

Tableau I : Principales différences entre les médicaments de synthèse et biologiques [8].	13
Tableau II : Comparaison entre les médicaments génériques, biologiques de référence et biosimilaires [10].	14
Tableau III : Les 10 produits les plus vendus dans le monde en 2019 [13].	15
Tableau IV : Marché des médicaments biosimilaires en ville et à l'hôpital, en cumul mobile annuel (source GERS décembre 2020).	18
Tableau V : Croissances des médicaments biosimilaires en ville et à l'hôpital en 2020 [15].	18
Tableau VI : Pénétrations des médicaments biosimilaires en unité commune de dispensation (UCD) CMA 2020 dans les différents groupes biologiques similaires en France (source GERS décembre 2020).	19
Tableau VII : Indications des différentes spécialités de somatropine.	20
Tableau VIII : Parts de marché en cumul mobile annuel, en UCD, de décembre 2019 jusqu'à décembre 2020 pour les 7 spécialités de somatropine (source GERS).	21
Tableau IX : Taux de remboursement des médicaments en France en fonction du niveau de SMR (source HAS).	25
Tableau X : Niveaux d'ASMR lors de l'évaluation par la commission de la transparence (source HAS).	25
Tableau XI : Conditions pour une inscription sur la liste en sus des prestations d'hospitalisation [19].	26
Tableau XII : Taux de décote en fonction des parts de marché des biosimilaires (en volume).	28
Tableau XIII : Liste des différents canaux de diffusion de l'enquête.	41
Tableau XIV : Répartition des pharmaciens en fonction de la région où se trouve leur pharmacie.	42
Tableau XV : Répartition des pharmaciens selon leur statut et leur âge.	43
Tableau XVI : Répartition des pharmaciens selon la typologie de leur pharmacie et la fréquence de délivrance des médicaments biosimilaires.	46
Tableau XVII : Explications des réponses des items concernant les médicaments biosimilaires.	48
Tableau XVIII : Répartition des pharmaciens selon leurs connaissances et les réponses correctes ou non à la question : sélectionnez parmi les informations suivantes, celles que vous pensez vraies concernant les médicaments biosimilaires (plusieurs réponses possibles).	49
Tableau XIX : Présentation des 10 médicaments biosimilaires de la liste.	50
Tableau XX : Répartition des pharmaciens selon leurs connaissances et le nombre de médicaments biosimilaires reconnus.	51
Tableau XXI : Évolution des prescriptions de biosimilaires (en nombre de boîtes) parmi les prescriptions d'insuline glargine depuis 2016 [51, 52, 31].	66
Tableau XXII : Répartition des pharmaciens selon leurs connaissances et leur âge.	84
Tableau XXIII : Répartition des pharmaciens selon leurs connaissances et la fréquence de délivrance des médicaments biosimilaires.	84
Tableau XXIV : Répartition des pharmaciens selon leur position sur la substitution et leurs connaissances.	84



## Liste des figures

Figure 1 : Niveaux de ventes et de prescriptions mondiales de médicaments : biotechnologie vs technologie conventionnelle [11].	15
Figure 2 : Dates des autorisations de mise sur le marché (source European Medicines Agency (EMA)) des biosimilaires commercialisés en France (commercialisation jusqu'au 07 avril 2021).	17
Figure 3 : Triangle du Dossier Technique Commun (Source EMA).	22
Figure 4 : Comparaison des données requises pour l'approbation d'un médicament biosimilaire [16].	23
Figure 5 : Déroulement de la procédure centralisée.	24
Figure 6 : Doctrine de prix des biosimilaires en ville.	27
Figure 7 : EMI et ERI à l'hôpital.	28
Figure 8 : Doctrine de prix des biosimilaires à l'hôpital.	29
Figure 9 : Atteinte ou non de l'objectif de la stratégie nationale en fonction des pénétrations ville et hôpital des médicaments biosimilaires dans les différents groupes biologiques similaires en France (UCD CM12, GERS décembre 2020).	31
Figure 10 : Réponse à la question : Qu'est-ce qu'un biosimilaire ? dans l'enquête menée par le CVAO et l'association Pharma Système Qualité.	38
Figure 11 : Aperçu de la mise en forme du questionnaire sur Google Form®.	40
Figure 12 : Répartition des pharmaciens en fonction de leur âge.	43
Figure 13 : Répartition des pharmaciens en fonction de leur statut.	43
Figure 14 : Répartition des pharmaciens selon la typologie de leur pharmacie.	44
Figure 15 : Répartition des pharmaciens en fonction de leur fréquence de délivrance des médicaments biologiques de référence et similaires.	45
Figure 16 : Répartition des pharmaciens en fonction de leur fréquence de délivrance des médicaments biosimilaires.	45
Figure 17 : Répartition des pharmaciens en fonction de leurs connaissances sur les médicaments biosimilaires.	46
Figure 18 : Répartition des pharmaciens selon leurs connaissances et les différentes tranches d'âge.	46
Figure 19 : Répartition des pharmaciens selon leurs connaissances et la fréquence de délivrance des médicaments biosimilaires.	47
Figure 20 : Répartition des pharmaciens selon les items cochés à la question : sélectionnez parmi les informations suivantes, celles que vous pensez vraies concernant les médicaments biosimilaires (plusieurs réponses possibles).	49
Figure 21 : Histogramme présentant les médicaments biosimilaires les plus connus par les pharmaciens d'officine.	50
Figure 22 : Répartition des pharmaciens selon le nombre de médicaments biosimilaires connus.	50
Figure 23 : Évaluation par les pharmaciens de l'importance du développement des médicaments biosimilaires pour la pérennité du système de santé français.	51
Figure 24 : Réponses des pharmaciens à la question : Pensez-vous que les médicaments biosimilaires génèrent suffisamment d'économies pour le système de santé français ?	52
Figure 25 : Répartition des pharmaciens selon leur position pour la substitution des médicaments biosimilaires.	52
Figure 26 : Répartition des pharmaciens selon leur position sur la substitution (oui ou non) et leurs connaissances.	52
Figure 27 : Raisons pour lesquelles les pharmaciens d'officine sont favorables à la substitution.	53

Figure 28 : Raisons pour lesquelles les pharmaciens d'officine sont défavorables à la substitution. ....	53
Figure 29 : Répartition des pharmaciens selon leur volonté d'être formés ou non. ....	54
Figure 30 : Raisons pour lesquelles les pharmaciens d'officine ne souhaitent pas être formés. ....	54
Figure 31 : Raisons pour lesquelles les pharmaciens d'officine souhaitent être formés. ....	55
Figure 32 : Répartition des pharmaciens selon leurs préférences pour les formats de formations. ....	55
Figure 33 : Répartition des pharmaciens selon leur volonté de mettre en place des programmes d'éducation thérapeutique des patients en officine pour les médicaments biosimilaires. ....	56
Figure 34 : Taux de pénétration des médicaments biosimilaires d'étanercept en UCD (source IMS établissements). ....	63
Figure 35 : Comparaison des taux de pénétration des médicaments biosimilaires d'étanercept en fonction des options (source IMS établissements). ....	64
Figure 36 : Structure de la dépense présentée au remboursement de soins d'omnipraticiens libéraux en ville [31]. ....	66

## **Liste des abréviations**

ACS	Action Contre les spondylarthropathies
AFA	Association François Aupetit, maladie de Crohn et rectocolite hémorragique
ALD	Affection de Longue Durée
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANDAR	Association Nationale de Défense contre L'Arthrite Rhumatoïde
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
APR	Association de Pharmacies Rurales
ARS	Agence Régionale de Santé
ASMR	Amélioration du Service Médical Rendu
CEPS	Comité Économique des Produits de Santé
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human (Comité des médicaments à usage humain)
CM12	Cumul Mobile de 12 mois
CMA	Cumul Mobile Annuel
CNAM	Caisse Nationale d'Assurance Maladie
CROP	Conseils Régionaux de l'Ordre des Pharmaciens
CSP	Code de la Santé Publique
CTD	Common Technical Document
CVAO	Comité de Valorisation de l'Acte Officiel
DCI	Dénomination Commune Internationale
DP	Dossier Pharmaceutique
EMA	European Medicines Agency / Agence Européenne du Médicament
EMI	Écart Médicament Indemnisable
ERI	Écart Rétrocession Indemnisable
FSPF	Fédération des Syndicats Pharmaceutiques de France
GEMME	GENérique MÊme MEDicament
GERS	Groupement pour l'élaboration et la réalisation de statistique
GHS	Groupes Homogènes de Séjour
HAS	Haute Autorité de Santé
HdC	Hormone de Croissance
JO	Journal Officiel de la République Française
LEEM	LEs Entreprises du Médicament
LFSS	Loi de Financement de la Sécurité Sociale
OMEDIT	Observatoire du Médicament, des Dispositifs Médicaux et de l'Innovation Thérapeutique
PFHT	Prix Fabricant Hors Taxe
PHEV	Produits à Prescriptions Hospitalières exécutées en Ville
PLFSS	Projet de Loi de Financement de la Sécurité Sociale
ROSP	Rémunération sur Objectifs de Santé Publique
SMR	Service Médical Rendu
TR	Tarif de Responsabilité
UCD	Unité Commune de Dispensation
UDGPO	Union Des Groupements de Pharmaciens d'Officine.
UNCAM	Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie
USPO	Union de Syndicats de Pharmaciens d'Officine

## **I. Introduction : Le marché des médicaments biosimilaires**

Le secteur de la santé est voué à évoluer. Les futurs enjeux démographiques, les nouvelles offres de soins et les ressources de plus en plus limitées poussent à réfléchir à un nouveau modèle médico-économique efficient pour les produits de santé.

Les dépenses de santé risquent de s'accélérer dû à l'augmentation des besoins et de la demande. En effet, la population mondiale devrait passer de 7,7 milliards en 2019 à 9,7 milliards en 2050, à laquelle s'y ajoute une augmentation de l'espérance de vie. En France, nous constatons un vieillissement de la population (les plus de 60 ans [1] représenteront 32,8 % de la population en 2050) et une progression des pathologies chroniques avec l'âge entraînant une augmentation des Affections de Longue Durée [2].

Les progrès médicaux permettent l'accès à des innovations et donc *in fine* à de nouvelles options thérapeutiques onéreuses. Le développement des biotechnologies dans les années 70 [3] en est la preuve. Ces nouvelles offres de soin ont entraîné de grandes révolutions dans la prise en charge de pathologies graves, tel que les lymphomes non-hodgkiniens en cancérologie, et également en parallèle un accroissement des coûts des stratégies thérapeutiques.

La soutenabilité financière du système de santé est donc fondamentale afin de pouvoir soigner l'ensemble des patients et d'assurer l'accès aux nouvelles innovations. Ainsi, le développement des médicaments génériques fin des années 90 [4] et surtout des médicaments biosimilaires début des années 2000 a permis de proposer une nouvelle source d'économie permettant de répondre en partie aux nouveaux enjeux. De plus, la volonté des gouvernements successifs n'a cessé d'encourager l'augmentation de leur utilisation : « *Nous aimerions économiser un milliard d'euros de la baisse des prix des médicaments. Nous allons stimuler les génériques et aller de l'avant avec les biosimilaires* » - Agnès BUZYN, ancienne ministre de la Santé lors du Projet de Loi de Financement de la Sécurité Sociale 2018 (PLFSS) [5].

Plusieurs leviers peuvent être actionnés afin de développer le marché des médicaments biosimilaires. La substitution de ces produits en officine fait partie de ceux proposés. Elle est la pratique qui consiste, pour le pharmacien d'officine, à délivrer un médicament à la place d'un autre médicament équivalent et interchangeable sans en référer au prescripteur. Elle fut ajoutée dans la Loi de Financement de la Sécurité Sociale (LFSS) en 2014 [6], cependant, le décret d'application n'est jamais paru et le gouvernement a voté son abrogation lors de la LFSS de 2020 [7], justifiée par l'impossibilité d'assurer une bonne traçabilité et sécurité sanitaire.

Afin d'éviter à nouveau ce flou réglementaire, nous pensons qu'il est important de connaître l'avis des principaux concernés, les pharmaciens d'officine, sur ces médicaments biosimilaires et leurs substitutions.

Ce contexte environnemental permet donc de mettre en exergue la problématique suivante : La substitution des médicaments biosimilaires est-elle un levier clé pour le développement de ce marché en 2021 ? : enquête auprès des pharmaciens d'officine.

## A. Médicament biologique, biosimilaire et générique : quelles différences ?

Les médicaments biologiques (ou biothérapies) sont des médicaments produits à partir d'une cellule ou d'un organisme vivant. Ils sont donc différents des médicaments de synthèse (Tableau I).

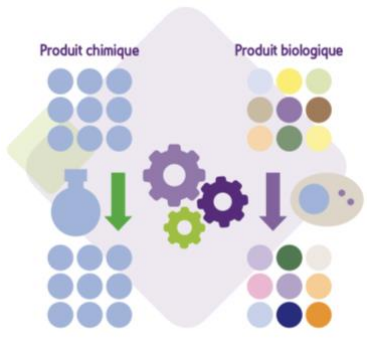
Médicament de synthèse		Médicament biologique
Production du principe actif par synthèse chimique	 <p>Produit chimique</p> <p>Produit biologique</p> <p>Population moléculaire homogène et reproductible</p> <p>Population biologique mixte de la population active sous des formes variantes</p>	Processus de fabrication complexe du principe actif par biotechnologie
Petite molécule de structure simple		Grande molécule de structure complexe
Facile à reproduire à l'identique		Impossible à reproduire à l'identique (variabilité naturelle)
Immunogénicité faible		Haute immunogénicité

Tableau I : Principales différences entre les médicaments de synthèse et biologiques [8].

La caractérisation et la détermination de la qualité des médicaments biologiques nécessitent d'obtenir « *une combinaison d'essais physiques, chimiques et biologiques ainsi que la connaissance de son procédé de fabrication et de son contrôle* » (Article L.5121-1, 14° du Code de la Santé Publique (CSP)). Ce sont donc des médicaments sophistiqués, produits de manière complexe et contrôlée. Lorsque le brevet d'un médicament biologique tombe dans le domaine public et qu'il est autorisé depuis plus de 8 ans au sein de l'Union européenne [9], les laboratoires peuvent commercialiser leurs médicaments similaires.

Un médicament biologique similaire ou biosimilaire est, selon l'article Article L.5121-1, 15° du CSP, 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 et/ou aux procédés de fabrication.

	Médicament générique	Médicament biologique de référence	Médicament biosimilaire
<b>Coûts de développement</b>	2-3 millions dollars US	800 millions dollars US	75-250 millions dollars US
<b>Durée de développement</b>	2-3 années	8-10 années	7-8 années
<b>Données de qualité</b>	Oui	Oui	Oui
<b>Études de sécurité pré-cliniques</b>	Non	Oui	Oui
<b>Études cliniques</b>	Études de bioéquivalence chez le volontaire sain	Études de phases I – II-III, d'efficacité et de sécurité	Études de phase I et d'équivalence de phase III
<b>Patients inclus dans les essais cliniques</b>	20-50	800-1000	Environ 500

Tableau II : Comparaison entre les médicaments génériques, biologiques de référence et biosimilaires [10].

L'analogie généralement établie entre les médicaments biosimilaires et les médicaments génériques est abusive. En effet, hormis l'expiration du brevet de leurs médicaments de références, le Tableau II montre bien que les conditions demandées pour le développement de ces deux types de produits ne sont pas les mêmes. Le coût et la durée de développement d'un médicament générique est bien plus faible qu'un médicament biosimilaire.

De plus, afin qu'un médicament biosimilaire puisse être commercialisé, il doit être comparable, à travers plusieurs études, à son biologique de référence, alors qu'un générique doit élaborer un dossier de qualité et prouver sa bioéquivalence avec son médicament princeps de référence.

Ainsi, que ce soit pour les matières premières, les procédés de fabrication ou bien les données nécessaires pour obtenir une autorisation de mise sur le marché, un médicament biosimilaire et un médicament générique ne sont pas comparables. En revanche, ils ont un intérêt commun qui est de rendre le système de santé plus efficient grâce aux économies générées par leurs faibles prix.

## B. Environnement du marché des médicaments biosimilaires au niveau mondial

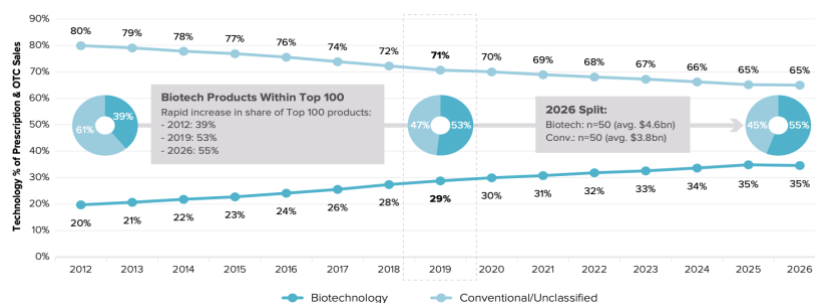


Figure 1 : Niveaux de ventes et de prescriptions mondiales de médicaments : biotechnologie vs technologie conventionnelle [11].

Dans le rapport, World Preview 2020, Outlook to 2026 (EvaluatePharma®), la Figure 1 représente l'évolution des ventes, au niveau mondial, des médicaments biologiques parmi les ventes totales de médicaments.

Les prescriptions de médicaments biologiques au niveau mondial ne cessent d'augmenter, passant de 20 % en 2012 à 29 % en 2019 pour arriver à une prévision en 2026 de 35 %. Les ventes de produits biotechnologiques (53 %) dépassent pour la première fois en 2018 [12] et 2019 les ventes de produits conventionnels (47 %) dans le top 100 des ventes. Ce partage des parts de marché devrait tendre en 2026 vers une répartition 45 % pour les produits conventionnels et 55 % pour les produits biotechnologiques.

Produit	Laboratoire	Part de marché mondiale en 2018
<b>Humira®</b>	<b>Abbvie</b>	<b>2,4 %</b>
Eliquis®	BMS	1,2 %
Keytruda®	MSD	1,0 %
Xarelto®	Bayer	0,9 %
<b>Lantus®</b>	<b>Sanofi</b>	<b>0,9 %</b>
<b>Enbrel®</b>	<b>Pfizer</b>	<b>0,9 %</b>
Stelara®	Janssen-Cilag	0,8 %
Opdivo®	BMS	0,7 %
Januvia®	MSD	0,7 %
Trulicity®	Lilly	0,7 %

Tableau III : Les 10 produits les plus vendus dans le monde en 2019 [13].

Grâce au Tableau III, nous pouvons noter que trois des médicaments les plus vendus au monde sont des médicaments biologiques disposant déjà de leurs médicaments biosimilaires (Humira®, Lantus® et Enbrel®) et représentent à eux seuls 4,2 % des parts de marché au niveau mondial en 2018.

Ainsi, l'ensemble de ces informations montrent que les biotechnologies occupent une place majeure dans le monde et que les biosimilaires seront de plus en plus présents sur ce marché dans les années à venir.

### **C. Marché des médicaments biosimilaires en France**

À la fin du 20ème siècle, une nouvelle génération de produits a émergé : les médicaments biologiques. Il aura fallu attendre la perte du brevet de l'hormone de croissance Génotonorm® (somatropine), pour voir apparaître le premier médicament biosimilaire, Omnitrope®, en 2006. Il s'en suit les obtentions d'autorisations de mise sur le marché et les commercialisations de 44 autres médicaments biosimilaires jusqu'à aujourd'hui (annexe 1).

L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) met à disposition une liste de références des groupes biologiques similaires (précisés en nom de marque) [14]. Chaque groupe est présenté par la dénomination commune internationale (DCI) de la substance active et comprend un médicament biologique de référence ainsi que ses médicaments biosimilaires.

Actuellement, 16 groupes sont présents dans cette liste : adalimumab, bevacizumab, enoxaparine, epoétine, étanercept, filgrastim, follitropine alpha, infliximab, insuline asparte, insuline glargine, insuline lispro (aucun médicament biosimilaire commercialisé à ce jour), pegfilgrastim, rituximab, somatropine, teriparatide et trastuzumab.

Cette frise chronologique (ci-dessous, Figure 2) présente l'ensemble des médicaments biosimilaires commercialisés en France depuis le 07 avril 2021. Elle permet de montrer l'augmentation croissante du nombre de médicaments biosimilaires autorisés depuis 2006 avec une accélération à partir 2017. Cela est dû aux pertes de brevets européens de 5 biothérapies majeures en France [8]:

- Mabthera® (rituximab) en 2013,
- Herceptin® (trastuzumab) en 2014,
- Enbrel® (Etanercept) en 2015,
- Remicade® (infliximab) en 2015,
- Humira® (adalimumab) en 2018.



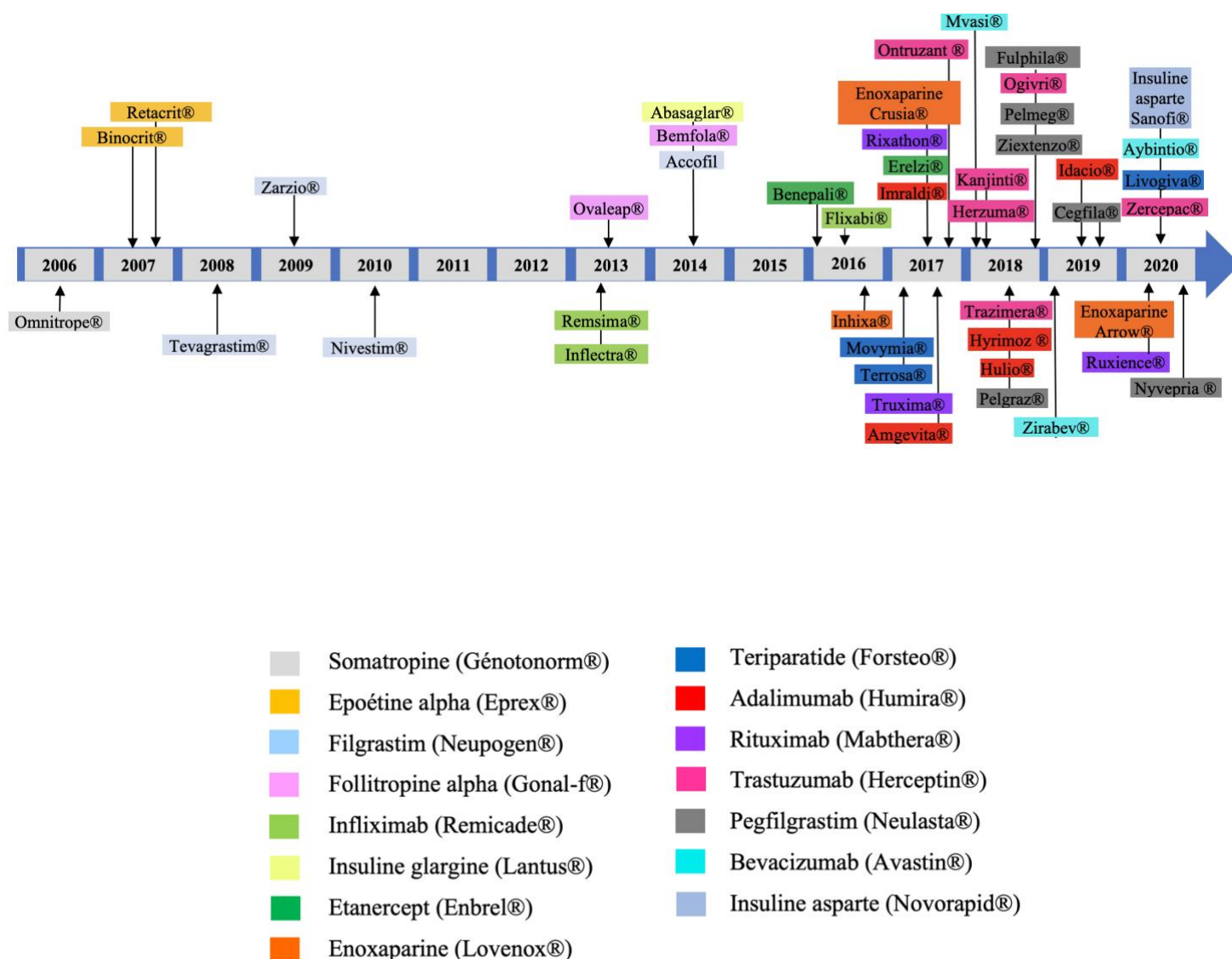


Figure 2 : Dates des autorisations de mise sur le marché (source European Medicines Agency (EMA)) des biosimilaires commercialisés en France (commercialisation jusqu'au 07 avril 2021).

### a. Un marché français en pleine évolution

Le marché total ville/hôpital du médicament biologique en France représente plus de 7 milliards d'euros (Cumul Mobile Annuel (CMA), GERS décembre 2020). Celui correspondant aux groupes exploités sur la liste de référence des médicaments biosimilaires, couvrant un grand nombre d'aires thérapeutiques (rhumatologie, dermatologie, endocrinologie, oncologie, hématologie, diabétologie, gynécologie, gastroentérologie, cardiologie, immunologie), représente 2,464 milliards d'euros (CMA, GERS décembre 2020).

Ce marché des médicaments biosimilaires est très compétitif et dispose d'une grande attractivité puisque 19 laboratoires, que ce soit des génériqueurs ou des princeps, se le partagent. De plus, le nombre d'acteurs pour un seul groupe biologique similaire peut être variable. Par exemple le groupe d'adalimumab compte 6 acteurs et celui de trastuzumab 7 acteurs alors que celui de la somatropine n'en a que deux. Cette variation est influencée par le domaine thérapeutique et le chiffre d'affaires du groupe. En effet, le groupe trastuzumab appartient au domaine de l'oncologie qui est très attractif et Humira®, médicament biologique de référence du groupe d'adalimumab, est le premier marché mondial en 2019 [13].

	Marché ville	Marché hôpital
<b>Médicaments biologiques</b>	786 483 061 €	418 940 742 €
<b>Médicaments biosimilaires</b>	451 129 025 €	500 669 289 €
<b>Marché total</b>	1 237 612 086 €	919 610 031 €

Tableau IV : Marché des médicaments biosimilaires en ville et à l'hôpital, en cumul mobile annuel (source GERS décembre 2020).

Le marché des médicaments biosimilaires est récent et en pleine croissance en ville et à l'hôpital. L'enveloppe ville des médicaments biosimilaires, qui englobe en plus les produits à prescriptions hospitalières exécutées en ville (PHEV), représente seulement un tiers des ventes (451 129 025 €) alors que les médicaments biologiques de référence et leurs médicaments biosimilaires se partagent plus équitablement le marché hospitalier (Tableau IV).

Marché des médicaments biosimilaires	Marché ville	Marché hôpital
<b>Croissance entre 2018 et 2019</b>	+123 %	+ 48 %
<b>Croissance entre 2019 et 2020</b>	+8,7 %	+18 %

Tableau V : Croissances des médicaments biosimilaires en ville et à l'hôpital en 2020 [15].

En 2019, nous constatons une évolution à deux vitesses entre ces deux canaux. La progression du marché ville était plus importante que celle de l'hôpital (chiffre d'affaires par rapport à 2018 de + 123 % vs + 48 %) s'expliquant entre autres par le fait que le marché ville est encore récent et est quasi majoritairement représenté par des produits à prescription initiale hospitalière dont seul le renouvellement est possible par des médecins libéraux. En 2020, la croissance du marché

des médicaments biosimilaires a fortement ralenti (Tableau V). A l'hôpital, le marché des biosimilaires a gagné 18 % en 2020, contre 48 % en 2019, tandis qu'en ville la croissance a très fortement baissé avec 8,7 % de hausse après 123 % en 2019. Ce ralentissement peut être la conséquence d'une année extraordinaire liée à la crise sanitaire de la Covid19.

### **b. Parts de marché des médicaments biosimilaires**

Les parts de marché des médicaments biosimilaires en fonction des groupes biologiques similaires varient fortement.

DCI	Ville	Hôpital
<b>Somatropine</b>	38,0 %	10,4 %
<b>Epoétine alpha</b>	75,4 %	39,2 %
<b>Filgrastim</b>	94,8 %	99,2 %
<b>Follitropine alpha</b>	56,3 %	22,2 %
<b>Infliximab</b>	-	65,7 %
<b>Insuline glargine</b>	28,7 %	81,2 %
<b>Étanercept</b>	34,7 %	57,1 %
<b>Enoxaparine</b>	13,6 %	0,3 %
<b>Teriparatide</b>	9,4 %	5,8 %
<b>Adalimumab</b>	27,2 %	74,5 %
<b>Rituximab</b>	-	92,9 %
<b>Trastuzumab</b>	-	95,3 %
<b>Pegfilgrastim</b>	65,5%	90,5 %
<b>Bevacizumab</b>	-	28,6 %

Tableau VI : Pénétrations des médicaments biosimilaires en unité commune de dispensation (UCD) CMA 2020 dans les différents groupes biologiques similaires en France (source GERS décembre 2020).

Les données concernant les parts de marché de l'Insuline asparte Sanofi®, Livogiva®, Zercepac®, Nyvepria® et de Ruxience® ne sont pas prises en compte dans le Tableau VI puisque leurs commercialisations ont eu lieu après décembre 2020. Par ailleurs, les commercialisations de Mvasi® et Zirabev® ont eu lieu respectivement le 25/06/2020 et le 07/07/2020. En conséquence, la donnée de part de marché du groupe bevacizumab couvre seulement la deuxième moitié de 2020. Du fait que ce groupe soit un marché 100 % hospitalier, soit dans le domaine de l'oncologie et que cette thérapie soit bien connue, la part de marché de ce groupe augmente considérablement en janvier 2021 puisqu'elle est de 83 % (source GERS janvier 2021).

Malgré des conditions équivalentes de prescription et de délivrance, certains groupes ont des différences importantes de taux de pénétration. Par exemple, pour les biosimilaires à PHEV, les médicaments biosimilaires de filgrastim ont une pénétration, en cumul mobile annuel et en UCD, de 94,8 % en ville et 99,2 % à l'hôpital, à la différence des médicaments biosimilaires de l'étanercept dont les ventes s'élèvent seulement à 34,7 % en ville et 57,1 % à l'hôpital.

De plus, le taux de pénétration diffère selon que le groupe soit 100 % hospitalier ou bien à prescription et délivrance essentiellement en ville. Les biosimilaires de Rituximab atteignent une part de marché en 2020 de 92,9 %. Alors que pour le biosimilaire de Lantus (Insuline glargine), Abasaglar®, produit qui peut être initié et renouvelé par des médecins libéraux, spécialistes ou généralistes, ne représente que 28,7 % des UCD vendues en ville. Cette différence de taux de pénétration peut s'expliquer par les nombreuses incitations proposées à l'hôpital aux médecins prescripteurs (voir partie IV. A.).

Par ailleurs, le coût, les indications et le volume des ventes de la biothérapie de référence peuvent aussi expliquer les différences de pénétration. Par exemple, Humira® est le premier médicament vendu dans le monde en 2019 [13] et son coût est onéreux. Par conséquent, l'arrivée des biosimilaires est très importante en termes d'économies générées pour le système de santé. Les autorités encourageront donc davantage l'utilisation de ces médicaments biosimilaires.

Cependant, ces parts de marché sont à relativiser. En effet, sur certains marchés le médicament biologique de référence et son (ses) biosimilaire(s) se partage(nt) le marché tandis que sur d'autres marchés, ils se retrouvent en concurrence avec d'autres médicaments princeps.

Par exemple, sur le marché de la somatropine, 7 médicaments existent : Génotonorm® (biologique de référence), Omnitrope® (médicament biosimilaire), Norditropine®, Nutropinaq®, Saizen®, Umatrope® et Zomacton®.

Cette hormone de croissance (HdC) a un puissant rôle dans le métabolisme des lipides, des glucides et des protéines. Chez les adultes, comme chez les enfants, la somatropine permet d'avoir une bonne croissance.

Indication Spécialité	Déficit en HdC chez l'enfant	Syndrome de Turner	IRC (enfant pré-pubère)	Syndrome de Prader - Willi	SGA	Déficit en HdC chez l'adulte
<b>Génotonorm®</b>	oui	oui	oui	oui	oui	oui
<b>Norditropine®</b>	oui	oui	oui	non	oui	oui
<b>Nutropinaq®</b>	oui	oui	oui	non	non	oui
<b>Omnitrope®</b>	oui	oui	oui	oui	oui	oui
<b>Saizen®</b>	oui	oui	oui	non	oui	oui
<b>Umatrope®</b>	oui	oui	oui	non	oui	oui
<b>Zomacton®</b>	oui	oui	non	non	non	non

Tableau VII : Indications des différentes spécialités de somatropine.

Le produit de référence du groupe biologique similaire de la somatropine, Génotonorm®, et son biosimilaire, Omnitrope®, se partagent le marché de la somatropine avec 5 autres médicaments princeps en fonction des indications (Tableau VII).

Produit	Ville et hôpital
<b>Génotonorm®</b>	26,5 %
<b>Norditropine®</b>	31,5 %
<b>Nutropinaq®</b>	8,4 %
<b>Omnitrope®</b>	16,2 %
<b>Saizen®</b>	10,6 %
<b>Umatrope®</b>	6,1 %
<b>Zomacton®</b>	0,6 %

Tableau VIII : Parts de marché en cumul mobile annuel, en UCD, de décembre 2019 jusqu'à décembre 2020 pour les 7 spécialités de somatropine (source GERS).

Le groupe biologique similaire de la somatropine couvre 42,7 % des parts de marché en cumul mobile annuel sur le marché total de la somatropine. Le taux de pénétration des médicaments biosimilaires, donc Omnitrope® sur le marché du groupe, est de 37,9 %. Calcul :

$$\text{Taux de pénétration du biosimilaire sur le marché de la somatropine} = \frac{\text{Part du marché d'Omnitrope®} \times 100}{\text{Part de marché du groupe biosimilaire}} = 37,9 \%$$

Lorsque nous prenons en compte l'ensemble des acteurs sur ce marché, nous pouvons constater que la part de marché du médicament biosimilaire passe de 37,9 % dans le groupe biologique similaire à seulement 16,2 % sur le marché total.

Ainsi, prendre en compte uniquement le marché du groupe biologique similaire peut faire varier les parts des médicaments biosimilaires de manière importante et parfois surestimer leurs utilisations. Il est donc intéressant, lors de l'étude d'un produit, de prendre en compte l'ensemble de ses médicaments concurrents afin d'avoir une vision globale.

En revanche, lorsque le Ministère de la Santé évoque les parts de marché pour donner des objectifs à atteindre ou bien pour établir des baisses de prix, ils englobent seulement le médicament biologique de référence et ses médicaments biosimilaires.

#### **D. Accès au marché des médicaments biosimilaires**

La mise sur le marché d'un médicament est un processus long, rassemblant un grand nombre d'acteurs (laboratoire, CHMP, EMA, CEPS, ministère ...). Elle n'est pas spécifique aux médicaments biologiques et plusieurs étapes sont à franchir avant d'espérer commercialiser un produit.

### a. Obtention de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM)

Afin d'obtenir son AMM, les médicaments biosimilaires ont l'obligation de passer par une procédure centralisée européenne tout comme les médicaments orphelins ou les médicaments de thérapie innovante.

L'objectif est de résoudre au niveau communautaire les questions relatives à la qualité, l'efficacité et la sécurité de certains médicaments. Cette AMM permettra la commercialisation de ce produit dans tous les pays de l'Union Européenne et dans les 3 autres pays de l'espace économique européen : Norvège, Islande et Lichtenstein.

Cette procédure permet d'obtenir une AMM unique en tous points : critères scientifiques, présentation et langage. L'objectif est de faciliter et d'accélérer l'accès de ces médicaments sur les marchés nationaux.

De manière à examiner la demande, le laboratoire doit rédiger un dossier d'AMM sous format standardisé appelé Common Technical Document (CTD). Ce document est requis pour tous les médicaments souhaitant obtenir une AMM. Il comprend 5 modules :

- Module 1 : Informations administratives (Résumé des Caractéristiques du Produit, preuve de paiement), il est différent en fonction de la région demandée, il ne fait donc pas partie intégrante du CTD ;
- Module 2 : « Résumés » des modules 3, 4 et 5 ;
- Module 3 : Qualité, documents sur les propriétés chimiques (et/ou biologiques) du médicament, sa fabrication et son contrôle ;
- Module 4 : Informations non-cliniques (ou pré-cliniques) ;
- Module 5 : Informations cliniques d'efficacité et de sécurité.

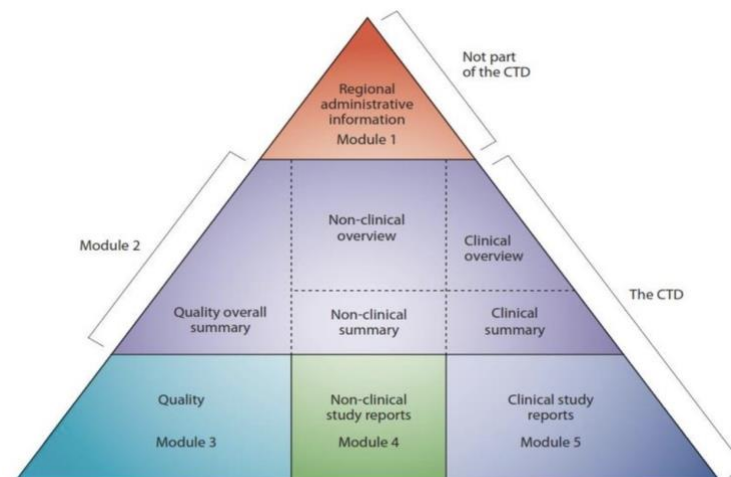


Figure 3 : Triangle du Dossier Technique Commun (Source EMA).

Le développement puis l'approbation d'un médicament biosimilaire reposent sur un exercice de comparabilité avec son médicament biologique de référence afin de prendre en compte leurs variabilités propres. Cet exercice est spécifique aux médicaments biologiques. L'objectif est de démontrer la similarité préclinique (propriétés physico-chimiques, biologiques,

pharmacodynamiques et toxicologiques) et clinique (phase I et III). Le concept de biosimilarité permet d'assurer le même niveau de connaissances sur la tolérance, l'efficacité et la sécurité entre ces deux médicaments issus de la biotechnologie.

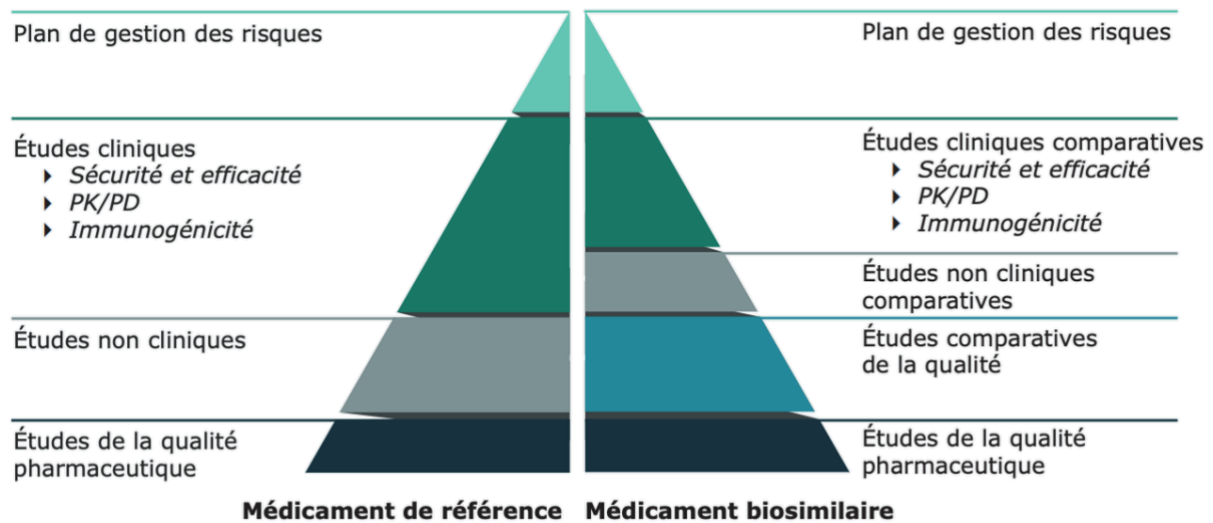


Figure 4 : Comparaison des données requises pour l'approbation d'un médicament biosimilaire [16].

Les données à fournir pour le dossier d'AMM ont pour but de démontrer cette biosimilarité. La Figure 4 nous présente l'ensemble des données nécessaires pour la comparabilité.

De plus, lorsqu'une similarité clinique, entre les deux, est démontrée dans une indication représentative, alors une extrapolation des données d'efficacité et de sécurité à d'autres indications de la référence peut être possible pour le médicament biosimilaire.

Une fois le dossier rédigé, le laboratoire doit faire une notification préliminaire à l'EMA, au moins 6 mois avant le dépôt, pour s'assurer qu'il s'agit bien d'une procédure centralisée. Si accord, alors le demandeur dépose son dossier auprès de l'EMA.

Elle sera traitée dans un premier temps par le Comité des médicaments à usage humain (anglais : Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP) qui doit rendre un avis dans un délai de 210 jours auprès de la Commission européenne [17].

En cas d'avis positif, l'EMA adresse ensuite le dossier à la Commission Européenne qui va décider d'octroyer ou non, sous 90 jours [17], une AMM officielle qui permettra la commercialisation du médicament biosimilaire dans les États membres de l'Union Européenne.



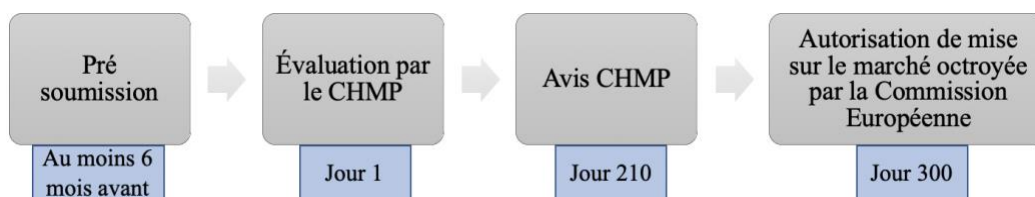


Figure 5 : Déroulement de la procédure centralisée.

### c. Suppression de l'évaluation du médicament biosimilaire par la Haute Autorité de Santé (HAS)

Lorsqu'un médicament obtient son AMM, le laboratoire doit déposer un dossier d'inscription à la HAS, institution indépendante, en vue de sa prise en charge par l'Assurance maladie. La commission de la transparence (CT) de la HAS est en charge de l'évaluation de ces médicaments.

En France, il existe plusieurs listes de spécialités remboursables. En ville, elle est appelée la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux. A l'hôpital, la première liste, qui est la porte d'entrée à la prescription et à la délivrance, est celle des spécialités pharmaceutiques agréées à l'usage des collectivités et divers services publics. La deuxième est la liste des spécialités pharmaceutiques prises en charge en sus des prestations d'hospitalisation pour les médicaments innovants et onéreux. Enfin, il existe la liste de rétrocession dont le but est de permettre aux patients d'aller chercher leurs médicaments à la pharmacie à usage intérieur (PUI).

L'évaluation des médicaments est réalisée à partir de deux critères principaux qui sont le service médical rendu (SMR) et l'amélioration du service médical rendu (ASMR). Le laboratoire, au regard de son produit, doit revendiquer le SMR et l'ASMR semblant être les plus justes et pertinents.

Le SMR est la porte d'entrée pour l'accès au remboursement en France. Ce critère absolu, qui évalue la valeur intrinsèque d'un médicament, indication par indication, doit répondre à la question suivante : « *le médicament a-t-il suffisamment d'intérêt clinique pour être pris en charge par la solidarité nationale ?* » [18]. Plusieurs niveaux sont possibles en fonction de ces paramètres :

- Gravité de l'affection ;
- Caractère préventif, curatif ou symptomatique du traitement ;
- Efficacité et effets indésirables ;
- Place dans la stratégie thérapeutique ;
- Intérêt en termes de santé publique.

Le niveau de SMR conditionne le taux de remboursement allant de 15 % à 65 %. Une particularité est à noter pour les personnes en ALD, en effet, peu importe le niveau de remboursement donné, le patient aura un taux de remboursement de 100 %. En cas de SMR



insuffisant, la commission de la transparence de la HAS donne un avis défavorable au remboursement du médicament (Tableau IX).

Niveau de SMR	Taux de remboursement
<b>SMR important</b>	65 %
<b>SMR modéré</b>	30 %
<b>SMR faible</b>	15 %
<b>SMR Insuffisant</b>	Non remboursé

Tableau IX : Taux de remboursement des médicaments en France en fonction du niveau de SMR (source HAS).

Le deuxième critère important lors de cette évaluation est l'ASMR. Il est relatif et comparatif. L'ASMR doit répondre, indication par indication, à cette question : « *le médicament apporte-t-il un progrès par rapport aux traitements disponibles ?* » [18]. La CT va regarder s'il y a une amélioration en termes d'efficacité thérapeutique et/ou de réduction des effets indésirables par rapport à un comparateur pertinent ou une stratégie thérapeutique. Il sert à la décision de fixation du prix et à l'inscription sur la liste des spécialités pharmaceutiques prises en charge en sus des prestations d'hospitalisation.

En fonction de l'avis rendu, le médicament peut avoir 5 niveaux d'ASMR (Tableau X).

Progrès thérapeutique	Niveau d'ASMR
<b>Majeur</b>	ASMR I
<b>Important</b>	ASMR II
<b>Modéré</b>	ASMR III
<b>Mineur</b>	ASMR IV
<b>Pas de progrès thérapeutique</b>	ASMR V

Tableau X : Niveaux d'ASMR lors de l'évaluation par la commission de la transparence (source HAS).

Suite à la publication du décret n° 2020-1090 du 25 août 2020 portant diverses mesures relatives à la prise en charge des produits de santé dont l'annonce de la suppression de l'évaluation des médicaments biosimilaires, les avis de la commission ne sont plus requis pour les médicaments biologiques similaires lorsque les spécialités biologiques de référence figurent déjà sur la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux et/ou sur la liste des collectivités. Cette suppression de l'évaluation des médicaments biosimilaires peut être, entre autres, justifiée par le fait que le SMR et l'ASMR revendiqués par le laboratoire étaient prédictibles. En effet, pour le premier critère d'évaluation, les biosimilaires passés en CT, ont tous eu les mêmes SMR importants que leurs médicaments de références. Ils sont donc remboursés à 65 %. Certains groupes biologiques ont même un remboursement à 100 % en cas d'ALD comme les groupes de filgrastim/pegfilgrastim ou somatropine. Concernant l'ASMR, un biosimilaire n'apporte pas d'amélioration thérapeutique par rapport à sa référence, par conséquent, son niveau sera automatiquement ASMR V.

De plus, les médicaments biosimilaires répondent à une exception pour l'inscription sur la liste en sus à l'hôpital. En règle générale, les médicaments sont inclus dans les prestations d'hospitalisation telles que les groupes homogènes de séjour (GHS). Cependant, certains médicaments onéreux et innovants, et qui induisent des distorsions dans les GHS, peuvent être pris en charge en sus des prestations d'hospitalisation (hors GHS). L'objectif de ce financement est de permettre l'administration de ces produits grâce à cette enveloppe spéciale non comprise dans le budget de base alloué aux hôpitaux.

Le décret n°2016-349 du 24/03/2016 relatif à la procédure et aux conditions d'inscription des spécialités pharmaceutiques sur la liste mentionnée à l'article L.162-22-7 (liste en sus) du code de la sécurité sociale cite les 4 critères pour en être éligible. Cette inscription se fait indication par indication.

Critère	Inscription sur la liste en sus
<b>Critère 1</b>	Médicament susceptible d'être administré majoritairement lors d'hospitalisations
<b>Critère 2</b>	SMR majeur ou important
<b>Critère 3</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ASMR I à III</li> <li>- ASMR IV si l'indication présente un intérêt de santé publique et qu'il n'existe pas de comparateur pertinent</li> <li>- ASMR IV ou ASMR V si les comparateurs pertinents sont déjà inscrits sur la liste</li> </ul>
<b>Critère 4</b>	Rapport coût moyen estimé du traitement dans l'indication thérapeutique considérée / les tarifs de la majorité des prestations dans lesquelles la spécialité est susceptible d'être administrée dans l'indication considérée > 30 %

Tableau XI : Conditions pour une inscription sur la liste en sus des prestations d'hospitalisation [19].

Un référentiel « liste en sus » est mis à disposition sur le site du Ministère des solidarités et de la santé. Il récapitule l'ensemble des indications inscrites aux « collectivités » (c'est-à-dire pouvant être dispensées dans un cadre hospitalier) pour les produits dont au moins l'une des indications est inscrite en sus. Les groupes biologiques similaires faisant partie de cette liste sont : adalimumab, rituximab, infliximab, trastuzumab, bevacizumab et étanercept.

En conclusion, si un médicament biologique de référence (comparateur pertinent du biosimilaire) est déjà inscrit sur la liste en sus alors son médicament biosimilaire, malgré un ASMR V, pourra l'être aussi si les 3 autres critères sont aussi respectés.

#### **d. Fixation d'un prix par le Comité Économique des Produits de Santé (CEPS)**

Le laboratoire doit déposer un dossier économique au CEPS afin de négocier le prix. Ce comité est un organisme administratif spécifique interministériel placé sous l'autorité conjointe des

ministres chargés de la santé, de la sécurité sociale et de l'économie. Les éléments à fournir pour fixer le prix sont :

- Le niveau d'ASMR ;
- La population cible ;
- Les prix des médicaments à même visée thérapeutique et les prix européens si nécessaire (Royaume-Uni, Allemagne, Espagne, Italie) ;
- Les prévisions de volume de ventes ;
- Les conditions prévisibles et réelles d'utilisation (article L162 – 16 – 4 du Code de la Sécurité Sociale) ;
- Les propositions de prix de vente hors taxe, prix fabricant hors taxe (PFHT).

Les services du CEPS sont requis lors de la signature de conventions avec les laboratoires exploitants pour une inscription sur la liste des spécialités remboursables, sur la liste en sus de la T2A dont le prix est appelé le tarif de responsabilité (TR). Pour les produits inscrits sur la liste de rétrocession (à l'hôpital), le laboratoire doit faire une déclaration de prix de cession au CEPS. Pour finir, le CEPS n'a pas de droit de regard sur les prix des médicaments inclus dans les GHS puisque les négociations se passent entre les établissements de santé et les laboratoires sous forme d'appels d'offres (prix libre).

Les médicaments biosimilaires disposent d'une ASMR de niveau V. De ce fait, leurs prix doivent être inférieurs à celui de leur médicament de référence pour apporter des économies (prix < comparateurs).

Le CEPS affiche une volonté de transparence sur la politique des produits de santé depuis son rapport d'activité de 2014/2015 [20]. Cette dernière est affirmée dans l'accord-cadre entre les entreprises du médicament (LEEM) et le CEPS du 5 mars 2021 [21]. En effet, l'article 25 présente les règles de fixation et de régulation des prix des médicaments biosimilaires. Deux doctrines de prix distinctes ont été approuvées dans cet accord cadre, une pour la ville et une autre pour l'hôpital. Une doctrine de prix consiste à faire baisser les prix des médicaments selon une règle précise et prédictive.

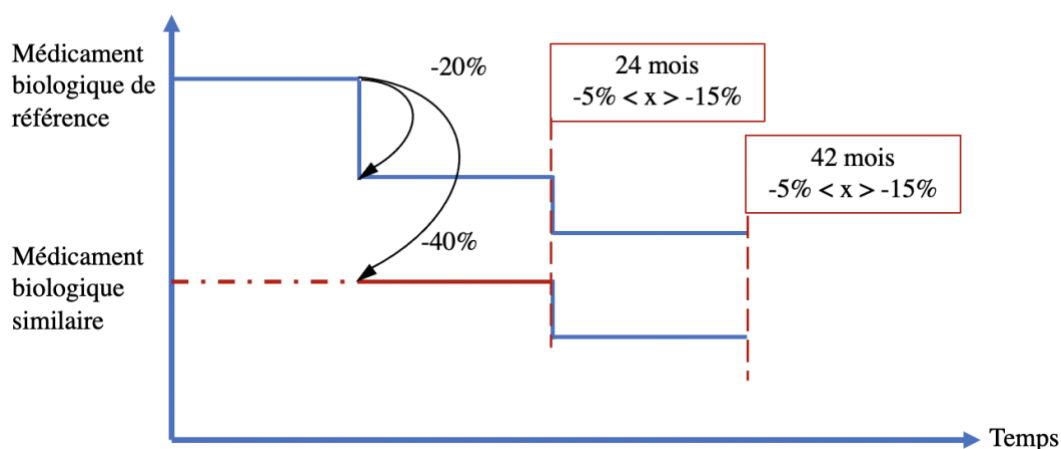


Figure 6 : Doctrine de prix des biosimilaires en ville.

Lors de la commercialisation du premier biosimilaire, les taux de décote en ville sont pour le médicament biologique de référence et le biosimilaire respectivement de 20 % et 40 % (Figure 6). Ensuite à 24 et 42 mois les baisses de prix seront fonction des parts de marché en volume des médicaments biosimilaires observées sur les données GERS.

Parts de marché des biosimilaires	Décote du biologique de référence	Décote du biologique similaire
60 % - 100 %	5 %	15 %
40 % - 60 %	10 %	10 %
0 % - 40 %	15 %	5 %

Tableau XII : Taux de décote en fonction des parts de marché des biosimilaires (en volume).

Que ce soit pour la ville ou l'hôpital, le CEPS prend en compte les baisses de prix intervenues dans les 12 derniers mois. De plus, il y a également la possibilité d'une décote dérogatoire inférieure pour le biosimilaire en cas de risque de non-commercialisation de celui-ci.

Après ce calendrier au fil de l'eau, à 60 mois, le comité peut proposer une convergence par une réduction de l'écart entre les PFHT des médicaments biologiques similaires et de référence.

D'autre part, à l'hôpital, il faut bien faire la distinction entre le prix de vente facial, le PFHT (tarif de responsabilité et prix de cession), fixé par le CEPS puis publié au journal officiel, et le prix réel d'achat par les hôpitaux. Le prix réel est confidentiel et correspond au prix suite aux remises faites par le laboratoire (PFHT > prix réel).

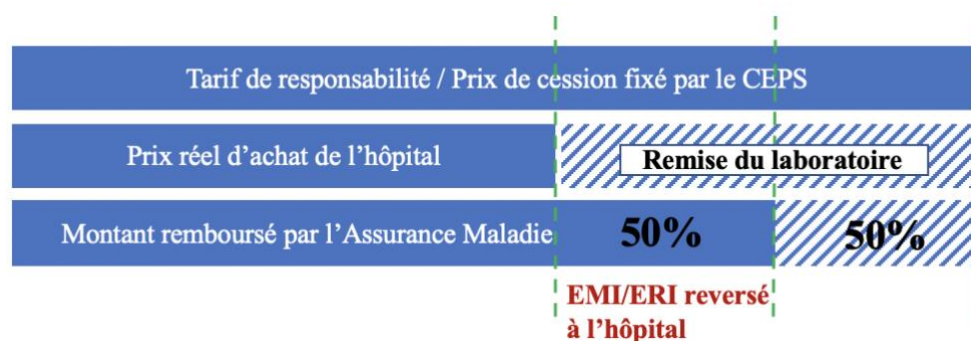


Figure 7 : EMI et ERI à l'hôpital.

L'écart médicament indemnisable (EMI) pour la liste en sus de la T2A ou l'écart rétrocession indemnisable (ERI) pour les médicaments rétrocedés ont pour objectif de partager pour moitié l'écart entre le prix de vente facial et réel entre l'Assurance Maladie et l'établissement de santé. Les deux parties sont gagnantes. En effet, l'Assurance Maladie paye moins cher le produit et l'hôpital récupère de l'argent en plus.

Les taux de décotes à l'hôpital ne sont pas les mêmes que ceux en ville. Le prix pour un même médicament biosimilaire n'est donc pas identique selon le canal. Les médicaments concernés pour cette doctrine sont ceux sur la liste en sus et la liste de rétrocession.

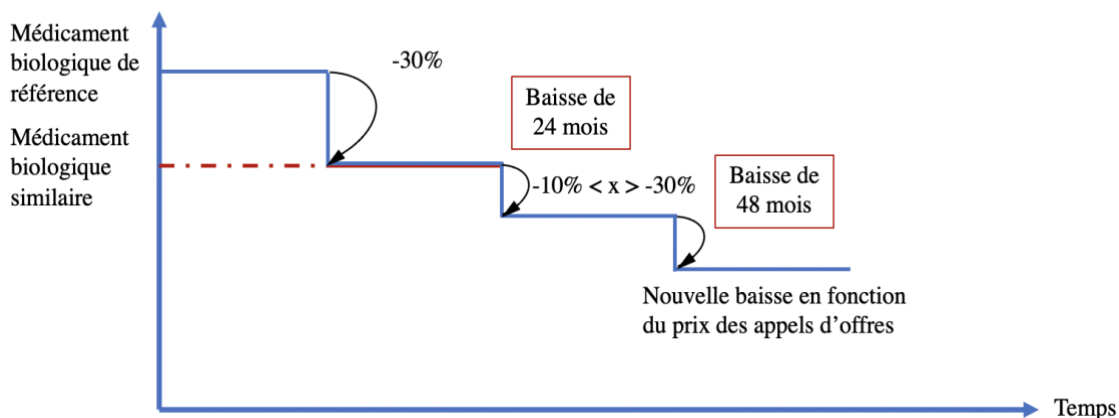


Figure 8 : Doctrine de prix des biosimilaires à l'hôpital.

Les taux de décote initiale pour le médicament biologique de référence et le médicament biosimilaire sont de 30 %. Cette même décote permet de respecter le droit de concurrence. En effet, si le médicament biosimilaire avait un taux de décote plus fort alors cela voudrait dire que l'hôpital le payerait moins cher que son médicament biologique de référence, ceci serait déloyal.

Le calendrier de décotes à l'hôpital au fil de l'eau (à 24 et 48 mois) et les niveaux de décotes, (d'au minimum 10 % et d'au maximum 30 %) sont basés sur la plus faible remise constatée à l'hôpital et les EMI ou ERI en résultant. Autrement dit, c'est le pourcentage d'écart entre le prix d'achat observé et le prix de vente fixé par le CEPS.

De surcroît, le plafond de 30 % de décote peut être supprimé au cas où le prix d'achat constaté le plus élevé serait inférieur ou égal à 50 % du tarif en vigueur à 48 mois. La décote de 30 % peut être majorée de la différence entre le niveau de remises minimales constatées et le seuil des 50 %.

#### **e. Fixation du taux de remboursement, publication au Journal Officiel de la République Française et commercialisation**

Une fois la fixation du taux de remboursement par l'Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie (UNCAM) et du prix par le CEPS, une publication au Journal Officiel de la République Française de l'arrêté d'inscription et de l'avis relatif aux prix sera faite. Il s'en suivra la commercialisation du médicament biosimilaire.

#### **f. Prescription et délivrance des médicaments biosimilaires**

La prescription médicale de ces médicaments s'effectue en dénomination commune et en nom de marque ou de fantaisie. En l'absence de droit de substitution, le pharmacien dispense donc le médicament prescrit (biologique ou biosimilaire). Si la prescription est effectuée en DCI et ne comporte pas de nom de marque ou de fantaisie, le pharmacien est invité à prendre contact avec le prescripteur pour déterminer le médicament à délivrer.

### **E. Développer les médicaments biosimilaires pour répondre à un besoin médico-économique**

Suite à l'arrivée de nouvelles biothérapies onéreuses, les questions liées à la soutenabilité financière et à un modèle de développement efficient se posent. Les médicaments biosimilaires ont un rôle majeur pour assurer la pérennité du marché des médicaments biologiques.

Tout d'abord, les médicaments biosimilaires permettent de mettre à disposition une nouvelle alternative thérapeutique.

La réduction du coût permise par l'introduction des médicaments biosimilaires permet d'augmenter l'accès à ces traitements pour un plus grand nombre de patients, tout en assurant des produits d'efficacité et de sécurité similaires à leurs biologiques de référence. De plus, l'un des intérêts de leur développement est de limiter des tensions d'approvisionnement, et donc potentiellement des ruptures, grâce à une augmentation de l'offre pour une même indication. Les risques de pénuries sont également limités grâce à l'approche verticale de la fabrication des médicaments biosimilaires qui est entièrement intégrée sur un seul et même site.

Par ailleurs, les médicaments biosimilaires permettent également de mettre à disposition une alternative économique pour pérenniser le système de santé français.

Leur développement a un coût inférieur aux médicaments biologiques de référence, donnant lieu à un prix pour les médicaments biosimilaires 20 % à 30 % moins cher [22]. À titre d'exemple, un taux de pénétration de 40 % d'Abasaglar®, médicament biosimilaire de Lantus®, générerait une économie de 6,36 millions d'euros par an [23].

L'arrivée des médicaments biosimilaires entraîne également une baisse de prix des médicaments biologiques de référence permettant ainsi un accès moins onéreux aux traitements pour les patients. L'augmentation du nombre d'acteurs sur le marché stimule également la concurrence.

Enfin, ces économies générées permettent de financer les futures innovations souvent très onéreuses. L'Assurance Maladie pourra plus facilement supporter les forts impacts économiques de ces dernières et en accélérer leurs arrivées.

Les biosimilaires représentent donc un enjeu important pour la viabilité de notre système de santé.

### **F. Stratégie nationale de santé de 2018-2022 pour les médicaments biosimilaires**

Le gouvernement actuel est résolu à accroître la culture de la qualité et de la pertinence des prises en charge au bénéfice de la population via « la Stratégie nationale de santé de 2018-2022 », adoptée le 20 décembre 2017 (publication du décret au JO du 31 décembre 2017). Elle a pour but, entre autres, d'augmenter la promotion et le développement du bon usage des

médicaments biosimilaires. Il ambitionne d'atteindre 80 % de pénétration des médicaments biosimilaires sur leur marché de référence d'ici 2022 [24].

Les taux de pénétration des médicaments biosimilaires en ville et à l'hôpital en 2020 sont respectivement de 23 % et 69 % [15]. Le marché est encore loin de l'objectif de la stratégie nationale de santé (Figure 4) puisque seulement 6 molécules (filgrastim, insuline glargine, rituximab, trastuzumab, pegfilgrastim et bevacizumab) parviennent à dépasser les 80 % de pénétration en ville et/ou à l'hôpital. En revanche, 3 autres molécules (epoétine alpha, infliximab, et adalimumab) se rapprochent fortement de l'objectif.

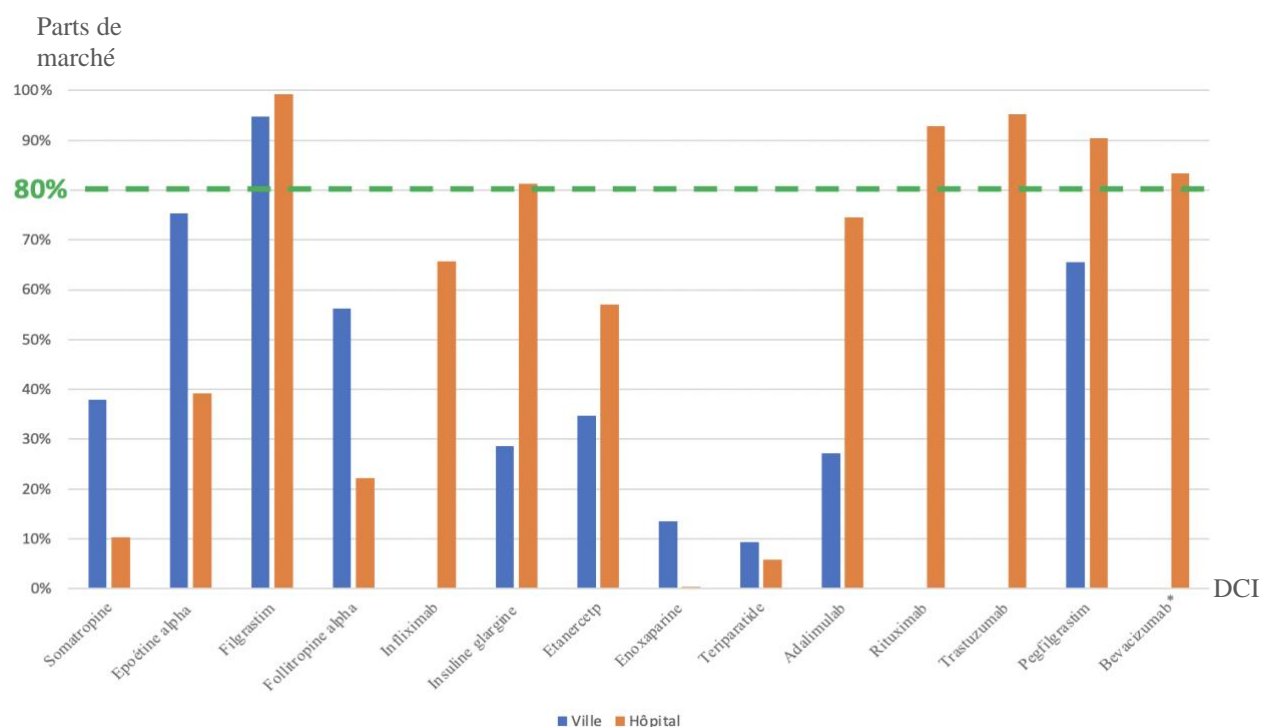


Figure 9 : Atteinte ou non de l'objectif de la stratégie nationale en fonction des pénétrations ville et hôpital des médicaments biosimilaires dans les différents groupes biologiques similaires en France (UCD CM12, GERS décembre 2020).

\*Part de marché moyenne entre janvier et février 2021 des médicaments biosimilaires du groupe bevacizumab.

Cette Figure 9 traduit bien l'écart entre le marché de la ville et celui de l'hôpital. Nous constatons que les groupes biologiques similaires 100 % hospitaliers ont une meilleure pénétration. Sur les 4 groupes, 3 atteignent l'objectif (rituximab, bevacizumab et trastuzumab) et le dernier, infliximab, s'en rapproche (66 %). Les différentes incitations, les sensibilisations des laboratoires et des institutions montrent leurs effets positifs sur les parts de marché des médicaments biosimilaires hospitaliers dans leurs marchés respectifs. En parallèle, le groupe enoxaparine qui est essentiellement prescrit en ville, ne voit pas ses parts de marché cranter (14 %) et est bien loin des 80 % envisagé, tout comme le groupe teriparatide (9 % en ville).



Ainsi, les résultats pour certains groupes sont encore bien loin d'atteindre les objectifs nationaux et nous constatons une forte disparité entre le marché de l'hôpital et celui de la ville. Il est donc nécessaire de s'interroger sur les différents leviers de ce marché à mobiliser pour développer les médicaments biosimilaires qui représentent un enjeu important pour la viabilité de notre système de santé.

## **II. La substitution des médicaments biosimilaires**

L'un des leviers évoqués pour développer ce marché, et plus précisément en ville, est la substitution des médicaments biosimilaires. Toutefois, la question sur le droit de substitution, plus particulièrement savoir si ce droit sera un levier clé pour le développement de ce marché, demeure source de débats entre les professionnels de Santé.

### **A. Définition et historique de l'interchangeabilité et de la substitution**

La définition de l'Agence Européenne du Médicament pour l'interchangeabilité est la « *possibilité de remplacer un médicament par un autre médicament censé avoir le même effet clinique. Il peut s'agir de remplacer un produit de référence par un médicament biosimilaire (ou inversement) ou de remplacer un médicament biosimilaire par un autre médicament biosimilaire* » [16]. Seul le prescripteur peut faire de l'interchangeabilité. Ce remplacement s'opère via une permutation (ou switch), qui « *désigne le fait, pour le prescripteur, de remplacer un médicament par un autre médicament avec le même objectif thérapeutique* » [16]. En France, le médecin en charge du suivi peut proposer, tout au long du parcours du patient, de changer un médicament biologique par un autre, à condition qu'ils figurent sur la liste des médicaments biosimilaires de l'ANSM.

La substitution (automatique) est la pratique qui consiste, pour le pharmacien d'officine, à délivrer un médicament à la place d'un autre médicament équivalent et interchangeable sans en référer au prescripteur [16].

L'Agence Européenne du Médicament ne donne pas de réglementation pour l'interchangeabilité et la substitution. Cette dernière se fait au niveau national.

Plusieurs dates importantes sont à retenir concernant l'interchangeabilité et le droit de substitution :

- En 2013 [22] : L'ANSM ne recommande pas l'interchangeabilité des médicaments biologiques ;
- LFSS 2014 (article 47) [6] : L'interchangeabilité des médicaments biologiques n'est pas possible et le droit de substitution est prévu par la loi mais non applicable ;



- En 2016 [8] : L'ANSM recommande l'interchangeabilité des médicaments biologiques ;
- LFSS 2017 (article 96) [25] : L'interchangeabilité des médicaments biologiques est désormais possible et le droit de substitution est toujours prévu par la loi mais non applicable ;
- En 2017 [14] : Publication de la liste de référence des groupes biologiques similaires ;
- LFSS 2020 (article 42) [7] : Abrogation du droit de substitution ;
- PLFSS 2021 [26] : rejet de l'amendement pour la remise en place du droit de substitution.

La mise en place de l'interchangeabilité a été longue. La date marquante est celle de mai 2016 lors de la publication du rapport de l'ANSM relatif à l'état des lieux des médicaments biosimilaires [8]. Dans ce dernier, l'ANSM considère possible l'interchangeabilité si les 3 conditions suivantes sont respectées :

1. Informer le patient d'une possible interchangeabilité entre deux médicaments biologiques et il doit donner son accord ;
2. Le patient doit recevoir une surveillance clinique appropriée lors du traitement ;
3. Une traçabilité sur les produits concernés doit être assurée.

Grâce aux recommandations de l'ANSM, l'interchangeabilité a été actée dans la LFSS 2017.

Concernant la substitution des médicaments biosimilaires, elle fut ajoutée à la LFSS 2014. Elle devait être envisagée par le pharmacien uniquement en initiation de traitement et si le prescripteur n'avait pas exclu cette possibilité de substitution. Cependant, afin que cette mesure soit réalisable, il fallait attendre la publication d'un décret d'application. Finalement ce décret n'a jamais été publié puisque dans la LFSS 2020, le gouvernement vota l'abrogation du droit de substitution des médicaments biosimilaires du fait de l'impossibilité d'assurer une bonne traçabilité et sécurité sanitaire (suivi du patient) [27].

## **B. Principaux arguments en faveur ou en défaveur de la substitution des médicaments biosimilaires**

Lors des débats de la LFSS 2020, un certain nombre d'arguments ont été avancés en faveur ou en défaveur de la mise en place du droit de substitution des médicaments biosimilaires. Certains acteurs tels que l'ordre des pharmaciens [28], les syndicats pharmaceutiques (UDGPO, Le collectif, APR, Federgy, USPO et FSPF [29]), certains laboratoires pharmaceutiques ou bien l'association GEnérique MÊme MEDicament (GEMME), qui représente les professionnels et les industriels français du médicament générique et biosimilaire, sont en faveur de l'autorisation de substitution des médicaments biosimilaires. A l'inverse, à date, d'autres y sont défavorables tels que certains laboratoires pharmaceutiques, le Ministère de la santé [7] ou bien des associations de patients (AFA, ANDAR, Europa Donna France, Association contre le cancer du sein, France Psoriasis, Ligue Française contre la Sclérose En Plaques, Cancer Contribution,

AFS, France Lymphome Espoir, ACS, Spondyl(O)action, Lupus France, Lupus+, KOURIR, Asthme & Allergies, Inflam'œil [30]).

#### **a. Argument économique et confiance envers les médicaments biosimilaires**

La mise en place de cette mesure permettrait d'augmenter rapidement les parts de marché des médicaments biosimilaires en ville et ainsi peut-être atteindre l'objectif national de la stratégie nationale de santé de 2018-2022. En parallèle, cela permettrait de générer des économies fortes à court terme. Pour rappel un biosimilaire est en moyenne 20 % à 30 % moins cher que son biologique de référence [22]. Pour certains acteurs, tels que les syndicats pharmaceutiques, la suppression de la substitution est antinomique avec la volonté des autorités françaises de faire des économies rapides en santé.

Cependant, la principale crainte est de reproduire le même écueil que celui des médicaments génériques. L'intégration dans l'arsenal thérapeutique des prescripteurs est la clé de voute quant à la durabilité de ce marché. En 2017, selon la base de données des statistiques de l'OCDE sur la santé, l'Allemagne a presque trois fois plus recours aux médicaments génériques que la France. Pour que la substitution d'un médicament princeps soit possible en France, le médecin doit prescrire un médicament dans le répertoire des médicaments génériques. Selon les données du GERS en novembre 2018, en CMA, seulement 46 % des médicaments prescrits par des médecins sont compris dans ce répertoire. Sur ces 46 %, 37 % sont substitués par des médicaments génériques et les 9 % restant correspondent à la délivrance de princeps. Ainsi, les médicaments possédant au moins un médicament générique sont sous-prescrits mais très bien substitués puisque le taux moyen de substitution est de 87,7 % en 2019 [31]. N'ayant pas eu l'évolution espérée de leur marché dû au manque de prescriptions au sein du répertoire des médicaments génériques, la possibilité de substitution par les pharmaciens a rapidement atteint un plafond.

Ce retard des prescripteurs français du médicament générique s'explique en partie par les conditions de la mise en place de ces médicaments génériques. Il y a 20 ans, cela avait été imposé par le gouvernement et les médecins y ont vu une atteinte à leur liberté de prescription, créant en parallèle, une défiance forte sur ces médicaments qui perdure encore aujourd'hui.

Le manque de prescriptions dans le répertoire se justifie pour certains médecins par des mesures incitatives trop faibles, par un manque de conviction et à l'insistance parfois des patients à vouloir un médicament princeps. Ainsi, pour un certain nombre d'acteurs, le souhait de vouloir générer rapidement des économies pour le système de santé, ne doit pas encourager à prendre des décisions à la hâte pour les médicaments biosimilaires comme cela a été le cas pour les médicaments génériques. La mise en place de la substitution des médicaments biosimilaires, à l'heure d'aujourd'hui, permettrait de favoriser les économies à court terme mais entrainerait une stagnation à long terme. Le risque serait d'encourager le désintérêt des professionnels de santé. En effet, la substitution est une intervention unilatérale qui supprime le pouvoir de choix des médecins et des patients, ce qui peut finalement décourager l'utilisation des biosimilaires. D'autant plus que les médecins, en France, ont une appétence pour les innovations

thérapeutiques. Par conséquent, de la même manière que pour les médicaments génériques, le risque serait qu'ils prescrivent davantage des médicaments non encore inscrits dans un groupe biologique similaire. L'objectif est donc d'éviter de reproduire le même résultat que pour les médicaments génériques.

Certains acteurs, telles que les associations de patients, encouragent le développement de l'interchangeabilité qui a pour avantage de pouvoir proposer une décision partagée entre le patient et le médecin [30] et d'accroître les expériences avec les médicaments biosimilaires. Une fois l'expérience, le savoir et la confiance des prescripteurs atteints, la substitution par le pharmacien d'officine sera envisageable. C'est également l'avis du LEEM qui encourage de confier la responsabilité de la prescription des médicaments biologiques (de référence ou biosimilaires) aux médecins [32].

Bien que le GEMME soit favorable au droit de substitution limitée au cadre d'une primo-délivrance, ce dernier précise bien qu'il faut définir les conditions économiques et pratiques avant d'officialiser la substitution. Le GEMME insiste également sur la nécessité d'adopter un modèle différent de celui des médicaments génériques [33].

#### **b. Argument sur la délivrance et le suivi des médicaments biosimilaires en pharmacie d'officine**

Le droit de substitution permettrait une simplification des modalités de délivrance et de la gestion des stocks en pharmacie d'officine. Lors de la primo-délivrance, le pharmacien d'officine pourrait donner le médicament biosimilaire qu'il a en stock.

A date, la prescription des médicaments biosimilaires se fait en DCI et en nom de marque permettant ainsi de les distinguer. Un amendement lors du LFSS 2020 [34] avait été proposé pour permettre d'inscrire seulement la DCI sur l'ordonnance et ainsi permettre la substitution. Cependant, ce dernier avait été rejeté car il ne permettait pas de répondre à deux des trois conditions à respecter pour permettre une interchangeabilité et à terme une substitution : le patient doit recevoir une surveillance clinique appropriée lors du traitement et une traçabilité sur les produits concernés doit être assurée. La prescription en DCI ne permettrait pas une bonne traçabilité du fait du manque d'interopérabilité (communication entre deux ou plusieurs systèmes, appareils ou éléments informatiques) entre l'hôpital et la ville. En effet, seule l'ordonnance pour le moment permet de faire la passerelle entre les prescriptions hospitalières et la délivrance en ville d'un médicament biosimilaire pour l'ensemble des patients.

L'une des grandes difficultés de la mise en place de la substitution est la traçabilité des switches afin d'assurer un bon suivi des traitements des patients et d'éviter un changement de spécialité à chaque délivrance. La traçabilité dans le dossier pharmaceutique (DP) est limitée par la durée de conservation des informations et également le consentement du patient pour son ouverture. Bien que l'historique soit de 3 ans [35] pour les médicaments biologiques au lieu des 4 derniers mois pour les médicaments classiques dans le DP, cela n'est pas considéré comme suffisant. Pour certaines thérapies, comme les cancers, les récurrences peuvent survenir bien après 3 ans.

L'inscription permanente des médicaments biosimilaires dans le dossier pharmaceutique permettrait de remédier à ce problème.

Par ailleurs, le refus du patient pour l'ouverture d'un DP peut limiter la traçabilité. Afin de résoudre ce problème, l'article 91 de la Loi d'accélération et de simplification de l'action publique (ASAP) [36] modifie le code de la santé publique afin de prévoir l'ouverture automatique des dossiers pharmaceutiques sans avoir à recueillir le consentement des patients, sauf si opposition de la personne ou de son représentant légal. Cette mesure devrait être applicable au plus tard le 1<sup>er</sup> janvier 2022 et permettra d'augmenter le déploiement du DP en France. La sécurité sanitaire du patient étant directement corrélée à une bonne traçabilité, cette mesure est importante.

### **c. Argument sur la complexité des médicaments biosimilaires**

Les débats sur le droit de substitution sont également dus à la complexité de ces produits et de leurs procédés de fabrication qui ne permettent pas d'être strictement identiques aux biomédicaments de référence contrairement au modèle des médicaments génériques et de leurs princeps.

Les spécificités de ces produits encouragent l'ensemble des professionnels de santé à faire preuve de pédagogie auprès des patients. Ils doivent être capable de répondre aux interrogations des patients sur l'immunogénicité, les variabilités de fabrication, les effets indésirables ...

De plus, les modes d'administration de ces médicaments peuvent différer dans un même groupe biologique similaire. Par exemple, Ziextenzo®, Pelmeg®, Fulphila®, Cegfila® et Nyvepria® du groupe pegfilgrastim sont administrés via une solution injectable en seringue pré-remplie à la différence de Pelgraz®, solution injectable en stylo injecteur pré-rempli. Connaître les caractéristiques des produits biosimilaires est primordial afin de pouvoir apporter des conseils avisés lors de la délivrance en pharmacie. En effet, la substitution entre un Pelgraz® (stylo) et un Ziextenzo® (seringue) n'aura pas d'impact sur l'efficacité thérapeutique. En revanche, il y en aura sur le mode d'administration du produit et *in fine* sur les habitudes du patient.

Par ailleurs, les dosages des conditionnements peuvent être différents. Dans le groupe somatropine, Omnitrope® présente 3 dosages (5 mg/1,5 ml, 10 mg/1,5 ml, et 15 mg/1,5 ml) et Génotonorm® deux (12mg et 5,3mg). En conséquence, en cas de substitution, les posologies du patient peuvent être modifiées à cause de la différence de dosage contenu dans les présentations pharmaceutiques. Les pharmaciens d'officine doivent être en mesure d'accompagner ce changement.

Enfin, les associations de patients insistent sur le fait que « *le passage d'un médicament de référence à un biosimilaire ou d'un biosimilaire à un autre biosimilaire nécessite à chaque fois un apprentissage* » pour le patient [30] et se demandent « *avec un très faible volume de médicaments dispensés dans chaque classe quelle expérience pourront faire valoir les pharmacies pour accompagner au mieux les malades ?* » [30]. Elles rappellent également

qu'une « étude conduite par le Comité pour la Valorisation de l'Acte Officiel auprès des pharmaciens français rapporte que seulement 3 % des pharmaciens interrogés considéraient leur connaissance des biomédicaments comme très bonne » [30].

La complexité de ces produits encourage certains acteurs (ministère de la santé, association de patients) à être prudents sur la mise en place de cette substitution et considèrent que les particularités des médicaments biosimilaires ne sont pas encore assez connues pour se permettre de substituer en officine. La sécurité sanitaire du patient est primordiale.

### **III. Une enquête nécessaire pour obtenir un état des lieux sur les médicaments biosimilaires et leurs substitutions en officine**

#### **A. Contexte et objectifs de l'étude**

Les médicaments biosimilaires permettent de répondre à un besoin d'économie du système de santé. C'est pourquoi le gouvernement encourage leur développement avec comme objectif d'atteindre 80 % de pénétration des biosimilaires sur leur marché de référence d'ici 2022 [24].

Afin de développer davantage leurs parts de marché, la question de la substitution de ces produits s'est posée et, est source de débat depuis plusieurs années. Malgré la suppression de cette mesure lors de la LFSS 2020 et le rejet de l'amendement pour sa remise en place lors de la PLFSS 2021, la substitution reste un sujet au cœur de l'actualité pour les professionnels de santé. Par ailleurs, elle sera certainement rediscutée lors du PLFSS 2022.

L'un des acteurs de santé parmi les plus touchés par la substitution des médicaments biosimilaires, si elle est mise en place, sera le pharmacien d'officine. Les organisations représentatives de la profession (APR, Federgy, UDGPO, Anepf, Le Collectif, USPO et FSPF) [37] [29] et le conseil national de l'ordre des pharmaciens [28] considèrent qu'il faut leur faire confiance et rappellent que les pharmaciens d'officine ont un rôle à jouer pour accroître la pénétration des médicaments biosimilaires en ville.

En novembre 2018, une enquête sur les biomédicaments et les biosimilaires a été menée par le Comité de Valorisation de l'Acte Officiel (CVAO) et l'association Pharma Système Qualité [38]. Trois cent trente pharmaciens d'officine ont répondu, entre autres, à cette question : « *Connaissez-vous bien les biomédicaments ?* ». La connaissance des biomédicaments a été jugée moyenne pour 64 % des pharmaciens et mauvaise pour 33 %. Les répondants ont largement mis en avant leur volonté une fois bien formés d'être des acteurs de la substitution des biosimilaires. Dans cette même enquête, ils annoncent vouloir jouer un rôle dans l'accompagnement patient. Cependant, elle pointe du doigt une possible confusion entre un

médicament générique et un médicament biosimilaire (Figure 10) puisque 59 % des répondants considèrent que les biosimilaires sont des génériques de biomédicaments.

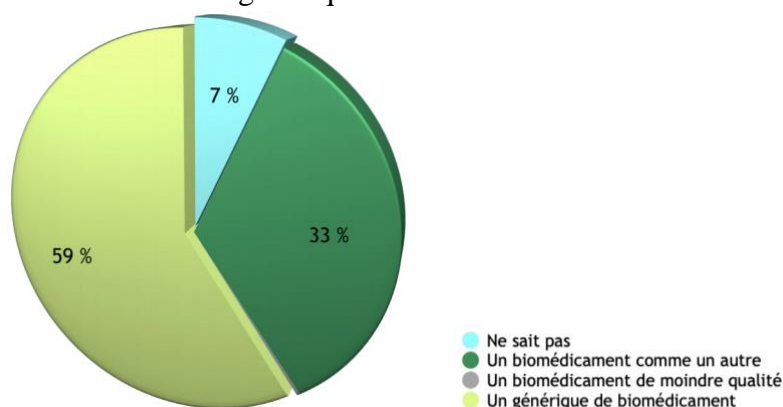


Figure 10 : Réponse à la question : Qu'est-ce qu'un biosimilaire ? dans l'enquête menée par le CVAO et l'association Pharma Système Qualité.

Ainsi, mettre en place une enquête en 2021 nous paraissait pertinent. Elle permet de faire un état des lieux actualisé de leurs connaissances et expériences liées aux médicaments biosimilaires ainsi que leurs points de vue sur une potentielle substitution. Les résultats de cette étude nous aideront à savoir si la mise en place de la substitution des médicaments biosimilaires à date peut être un levier clé et efficace pour le développement de ces médicaments du point de vue des pharmaciens d'officine.

## **B. Méthodologie**

### **a. Type d'étude et recueil des données**

Les données ont été recueillies via un questionnaire anonyme et personnel.

L'enquête par questionnaire est un outil méthodologique d'observation qui comprend un ensemble de questions s'enchaînant de manière structurée et logique. Ce type d'enquête vise à obtenir des données statistiques quantifiables et comparables sur une population précise.

### **b. Sélection de la population cible**

Seuls les pharmaciens officinaux exerçant en France métropolitaine et dans les départements d'Outre-mer, qu'ils soient titulaires, adjoints ou remplaçants (thésés ou non), étaient invités à répondre à ce questionnaire. Les autres membres de l'équipe officinale, préparateurs en pharmacie, apprentis préparateurs, étudiant en pharmacie, n'étaient pas concernés par cette enquête.

Afin d'avoir un résultat reflétant au mieux la population globale de cette enquête, 383 réponses au questionnaire étaient nécessaires. Ainsi cet échantillon permettrait d'obtenir un résultat significatif avec une marge d'erreur de 5 % et un intervalle de confiance de 95 %.

### **c. Élaboration du questionnaire**

A l'ouverture du questionnaire, une introduction explicative a été écrite dans le but d'expliquer le contexte de l'enquête en cours (annexe 2). Vous pouvez également retrouver le questionnaire intitulé : « Les médicaments biosimilaires : votre avis compte ! » en annexe 3.

L'enquête était composée de 17 ou 18 questions selon le choix des réponses et décomposée en 4 parties distinctes.

La première partie de l'enquête, regroupant 4 questions à choix unique, était centrée sur la présentation du répondant, celle-ci restant anonyme. Les informations démographiques demandées nous ont permis d'identifier des sous-groupes pour pouvoir comparer cette population en fonction de l'âge, du statut et de la localisation de la pharmacie.

Une deuxième partie avec 7 questions, à choix unique ou multiple, permettait d'évaluer leurs connaissances sur le sujet (qu'est-ce qu'un médicament biosimilaire ? avis sur les économies générées ...) et leur niveau d'utilisation (fréquence de délivrance de biomédicaments et de médicaments biosimilaires).

La troisième partie était, quant à elle, entièrement consacrée au sujet de la substitution des médicaments biosimilaires. L'objectif étant de connaître le point de vue des pharmaciens d'officine sur ce sujet.

Enfin, la dernière partie avait pour but d'observer le niveau de volonté des répondants d'être formés.

Pour finir, afin de maximiser la fiabilité, d'exclure toute ambiguïté ou incompréhension et faciliter l'exécution par les répondants, nous avons effectué des pré-tests entre le 07 mars 2021 et le 27 mars 2021 auprès de 4 pharmaciens d'officine de régions, d'âges et de statuts différents. Suite à leurs retours, des modifications ont permis de perfectionner ce questionnaire, notamment l'ajout de la liste des médicaments biosimilaires commercialisés en France, l'ajout de la question « Lesquels de ces produits sont des médicaments biosimilaires ? » et la modification des fréquences de délivrance de ces produits.

### **d. Validation et diffusion du questionnaire**

Ce questionnaire au format numérique Google Form® a permis de simplifier la diffusion, la saisie et le retour des réponses, le recueil et l'analyse.



## Médicaments biosimilaires : votre avis compte !

Madame, Monsieur,

Actuellement en fin d'études de pharmacie à la faculté de Tours, je réalise ma thèse sur le développement des médicaments biosimilaires.

Les futurs enjeux démographiques, les nouvelles offres de soins onéreuses et les ressources de plus en plus limitées encouragent à réfléchir sur un nouveau modèle médico-économique efficient pour les produits de santé. Les biosimilaires peuvent être une des solutions. En moyenne, ils sont 20% à 30% moins chers que leur biologique de référence(1). Source d'économies, leur développement semble donc être indispensable pour la pérennité de notre système de santé.

Je souhaite mener une enquête nationale, totalement anonyme et personnelle, auprès des pharmaciens d'officine afin de faire un état des lieux de leurs connaissances et expériences liées aux médicaments biosimilaires ainsi que leurs points de vue sur une potentielle substitution.

Je vous remercie par avance des quelques minutes que vous consacrerez à ce questionnaire.

Bien cordialement,  
Juliette Courtigné ([courtigne.juliette@gmail.com](mailto:courtigne.juliette@gmail.com))

Les résultats vous seront communiqués une fois l'ensemble des données collectées et analysées.  
(1) Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. Rapport : Etats des lieux sur les médicaments biosimilaires septembre 2013.

**\*Obligatoire**

Dans quelle région votre pharmacie se situe-t-elle ? \*

☐ Auvergne-Rhône-Alpes  
☐ Bourgogne-Franche-Comté

Figure 11 : Aperçu de la mise en forme du questionnaire sur Google Form®.

Cette enquête a été diffusée du 10/04/2021 au 04/05/2021 via différents canaux résumés dans le Tableau XIII ci-dessous.

Canal de diffusion		Destinataire
<b>Syndicats</b>	<b>Fédération des Syndicats Pharmaceutiques de France (FSPF)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Mail envoyé à la FSPF nationale. Nous n'avons pas eu de réponse.</li> <li>▪ Mails envoyés à l'ensemble des FSPF départementales. La diffusion a été faite dans les départements suivant : <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 01 (Ain) ;</li> <li>○ 03 (Allier) ;</li> <li>○ 07 (Ardèche) ;</li> <li>○ 08 (Ardennes) ;</li> <li>○ 15 (Cantal) ;</li> <li>○ 25 (Doubs) ;</li> <li>○ 26 (Drôme)</li> <li>○ 30 (Gard)</li> <li>○ 37 (Indre et Loire) ;</li> <li>○ 38 (Isère)</li> <li>○ 39 (Jura)</li> <li>○ 41 (Loir-et-Cher)</li> </ul> </li> </ul>



		<ul style="list-style-type: none"> <li>○ 43 (Haute Loire)</li> <li>○ 44 (Loire Atlantique)</li> <li>○ 45 (Loiret)</li> <li>○ 48 (Lozère)</li> <li>○ 53 (Mayenne)</li> <li>○ 54 (Meurthe et Moselle)</li> <li>○ 55 (Meuse)</li> <li>○ 63 (Puy de Dôme)</li> <li>○ 69 (Rhône)</li> <li>○ 70 (Haute Saône)</li> <li>○ 72 (Sarthe) ;</li> <li>○ 73 (Savoie)</li> <li>○ 74 (Haute Savoie)</li> <li>○ 85 (Vendée)</li> <li>○ 90 (Territoire de Belfort)</li> </ul>
	<b>Union de Syndicats de Pharmaciens d'Officine (USPO)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Mails envoyés à l'ensemble des fédérations régionales de l'USPO. Seul la région Occitanie a répondu et diffusé cette enquête.</li> </ul>
<b>Ordre des pharmaciens</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Mail envoyé à l'Ordre national des pharmaciens. La réponse fut négative car il n'est pas possible de transmettre ce questionnaire aux pharmaciens dans la mesure où les moyens de diffusion dont l'Ordre dispose sont principalement réservés aux informations pharmaceutiques faites à la profession.</li> <li>▪ Mails envoyés à l'ensemble des Conseils Régionaux de l'Ordre des Pharmaciens (CROP). La diffusion a été faite dans les conseils suivant : <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Bretagne ;</li> <li>○ Grand-est ;</li> <li>○ Auvergne-Rhône-Alpes ;</li> <li>○ Provence-Alpes-Côte d'Azur.</li> </ul> </li> </ul>
<b>Réseau sociaux</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Groupes Facebook de pharmaciens d'officine.</li> <li>▪ Réseaux d'anciens étudiants de pharmacie.</li> </ul>

Tableau XIII : Liste des différents canaux de diffusion de l'enquête.

### e. Traitement des données

A la date du 04/05/2021, 293 questionnaires ont été retournés.

Afin de recueillir, traiter et exploiter les réponses du questionnaire, nous avons utilisé Microsoft Excel®. Ce tableur nous a permis d'obtenir des tableaux interprétables pour chaque question.

## C. Résultats

### a. Caractéristiques de la population cible

Les 5 régions les plus représentées dans cette enquête sont l'Auvergne-Rhône-Alpes (27,3 %), la Grand Est (16,7 %), le Pays de la Loire (15,7 %), le Centre Val de Loire (11,3 %) et la Bretagne (9,2 %) (Tableau XIV).

Région	Pourcentage de répondants par région
<b>Auvergne-Rhône-Alpes</b>	27,3 % (80 pharmaciens)
<b>Bourgogne-Franche-Comté</b>	2,4 % (7 pharmaciens)
<b>Bretagne</b>	9,2 % (27 pharmaciens)
<b>Centre-Val de Loire</b>	11,3 % (33 pharmaciens)
<b>Corse</b>	0 % (0 pharmacien)
<b>Grand Est</b>	16,7 % (49 pharmaciens)
<b>Hauts-de-France</b>	1,7 % (5 pharmaciens)
<b>Île-de-France</b>	1,7 % (5 pharmaciens)
<b>Normandie</b>	0,3 % (1 pharmacien)
<b>Nouvelle-Aquitaine</b>	1,7 % (5 pharmaciens)
<b>Occitanie</b>	4,1 % (12 pharmaciens)
<b>Pays de la Loire</b>	15,7 % (46 pharmaciens)
<b>Provence-Alpes-Côte d'Azur</b>	7,5 % (22 pharmaciens)
<b>Guadeloupe</b>	0 % (0 pharmacien)
<b>Martinique</b>	0 % (0 pharmacien)
<b>Guyane</b>	0 % (0 pharmacien)
<b>La Réunion</b>	0,3 % (1 pharmacien)
<b>Mayotte</b>	0 % (0 pharmacien)

Tableau XIV : Répartition des pharmaciens en fonction de la région où se trouve leur pharmacie.

Sur les 293 pharmaciens ayant répondu au questionnaire, 52 (17,7 %) avaient moins de 30 ans, 57 (19,5 %) entre 30 et 39 ans, 80 (27,3 %) entre 40 et 49 ans, 79 (27,0 %) entre 50 et 59 ans, 25 (8,5 %) entre 60 et 69 ans et il n'y avait pas de pharmacien de plus de 70 ans (Figure 12).

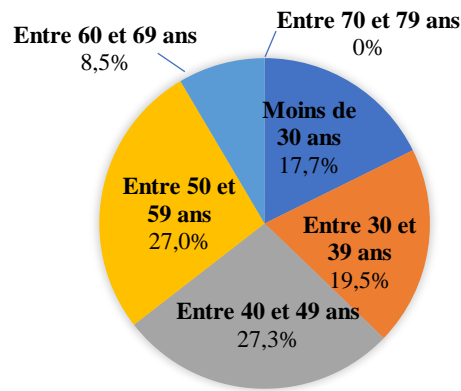


Figure 12 : Répartition des pharmaciens en fonction de leur âge.

Par ailleurs, 228 (77,8 %) pharmaciens étaient titulaires, 50 (17,1 %) adjoints et 15 (5,1 %) remplaçants (thésés ou non) (Figure 13).

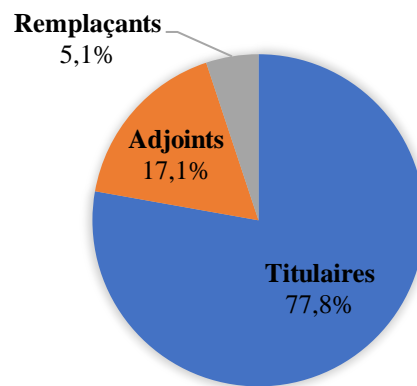


Figure 13 : Répartition des pharmaciens en fonction de leur statut.

Age \ Statut	Titulaires	Adjoints	Remplaçants
Moins de 30 ans	4 (1,4 %)	34 (11,6 %)	14 (4,8 %)
Entre 30 et 39 ans	47 (16,0 %)	9 (3,1 %)	1 (0,3 %)
Entre 40 et 49 ans	76 (25,9 %)	4 (1,4 %)	0 (0,0 %)
Entre 50 et 59 ans	77 (26,3 %)	2 (0,7 %)	0 (0,0 %)
Entre 60 et 69 ans	24 (8,2 %)	1 (0,3 %)	0 (0,0 %)
Entre 70 et 79 ans	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)

Tableau XV : Répartition des pharmaciens selon leur statut et leur âge.

La majorité des pharmaciens répondants étaient des titulaires (77,8 %) âgés entre 40 et 49 ans (25,9 %) et entre 50 et 59 ans (26,3 %) (Tableau XV).

Concernant le lieu d'exercice, 156 (53,2 %) exerçaient en milieu rural, 128 (43,7 %) en ville et 9 (3,1 %) dans une pharmacie de centre commercial (Figure 14).

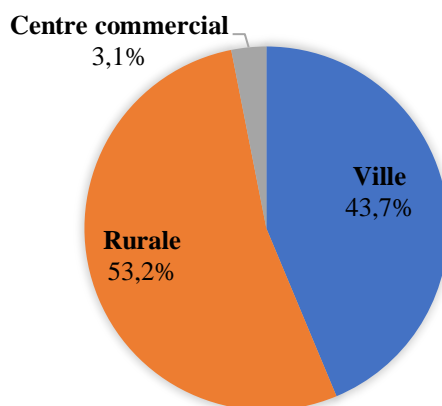


Figure 14 : Répartition des pharmaciens selon la typologie de leur pharmacie.

#### **b. Délivrance des médicaments biosimilaires**

Concernant la délivrance par les pharmaciens (Figures 15 et 16) :

- 8 (9,6 %) estiment délivrer une biothérapie (médicament biologique de référence ou similaire) plus d'une fois par jour contre seulement 11 (3,8 %) si nous comptons seulement les délivrances de biosimilaires ;
- 45 (15,4 %) une fois par jour pour l'ensemble des biothérapies et 28 (9,6 %) seulement pour les biosimilaires ;
- 104 (35,5 %) 2 à 3 fois par semaine pour l'ensemble des biothérapies et 64 (21,8 %) seulement pour les biosimilaires ;
- 64 (21,8 %) 1 fois par semaine pour l'ensemble des biothérapies et 91 (31,1 %) seulement pour les biosimilaires ;
- 37 (12,6 %) 1 fois par mois pour l'ensemble des biothérapies et 78 (26,6 %) seulement pour les biosimilaires ;
- 15 (5,1 %) ne délivrent jamais de biothérapies contre 16 (5,5 %) pour les biosimilaires.

Sur les 5 (1,7 %) pharmaciens n'ayant pas répondu à cette question, la majorité jugeait avoir une connaissance moyenne et 3 d'entre eux ne reconnaissaient pas 1 seul des 10 médicaments biosimilaires (question présentée dans la partie III. B. c.). Nous pouvons imaginer que ces pharmaciens n'étaient pas en capacité de répondre.

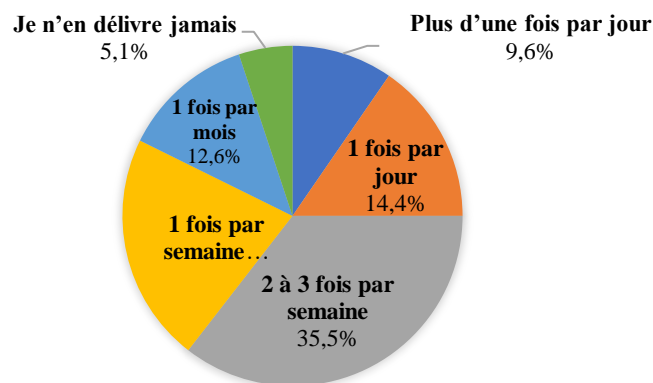


Figure 15 : Répartition des pharmaciens en fonction de leur fréquence de délivrance des médicaments biologiques de référence et similaires.

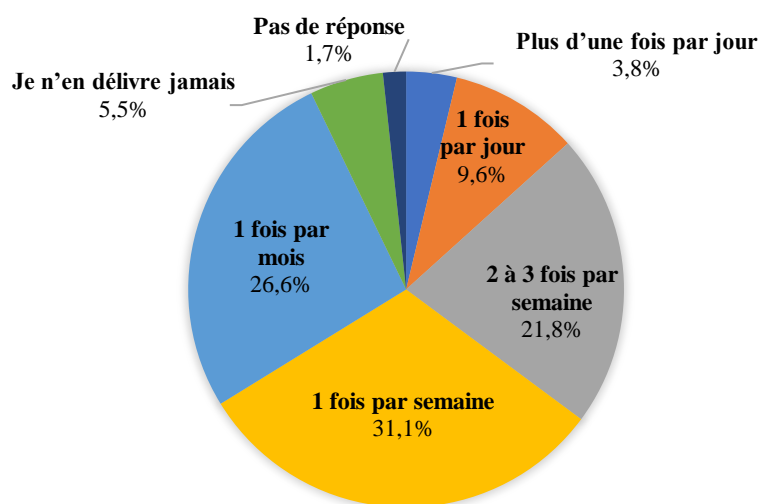


Figure 16 : Répartition des pharmaciens en fonction de leur fréquence de délivrance des médicaments biosimilaires.

Typologie	Pharmacie de ville	Pharmacie Rurale	Pharmacie de centre commercial
Fréquence			
Plus d'une fois par jour	4 (1,4 %)	5 (1,7 %)	2 (0,7 %)
1 fois par jour	15 (5,1 %)	11 (3,8 %)	2 (0,7 %)
2 à 3 fois par semaine	26 (8,9 %)	38 (13,0 %)	0 (0,0 %)
1 fois par semaine	37 (12,6 %)	52 (17,7 %)	2 (0,7 %)
1 fois par mois	35 (11,9 %)	41 (14,0 %)	2 (0,7 %)

<b>Je n'en délivre jamais</b>	8 (2,7 %)	7 (2,4 %)	1 (0,3 %)
-------------------------------	-----------	-----------	-----------

Tableau XVI : Répartition des pharmaciens selon la typologie de leur pharmacie et la fréquence de délivrance des médicaments biosimilaires.

La localisation de leur pharmacie ne semble pas avoir d'impact sur la fréquence de délivrance des médicaments biosimilaires (Tableau XVI).

### c. Connaissances des médicaments

A la question « Vous considérez que vos connaissances pour les médicaments biosimilaires sont », 7 (2,4 %) pharmaciens répondent très bonnes, 77 (26,3 %) bonnes, 149 (50,9 %) moyennes et 60 (20,5 %) insuffisantes (Figure 17).

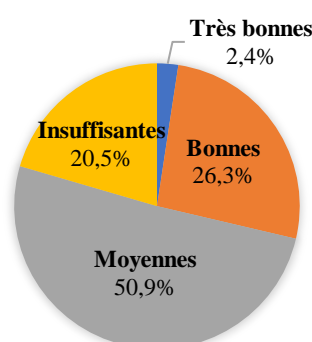


Figure 17 : Répartition des pharmaciens en fonction de leurs connaissances sur les médicaments biosimilaires.

En conséquence, quasiment trois quarts des pharmaciens interrogés estiment ne pas connaître correctement les médicaments biosimilaires (Figure 17).

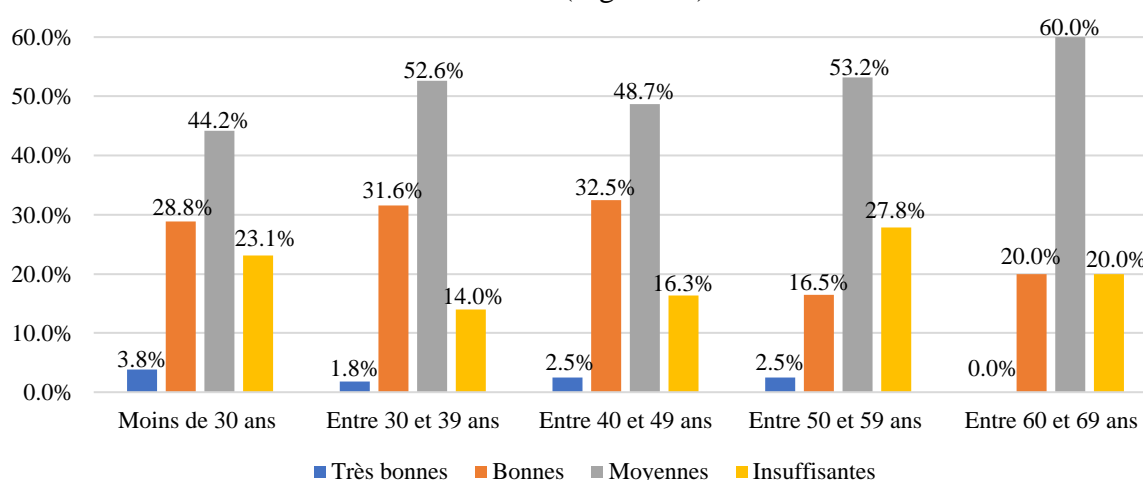


Figure 18 : Répartition des pharmaciens selon leurs connaissances et les différentes tranches d'âge.

Nous constatons une homogénéité entre l'âge et les niveaux de connaissances des pharmaciens, malgré une augmentation des parts des pharmaciens ayant des connaissances moyennes et insuffisantes à partir de 50 ans (Figure 18).

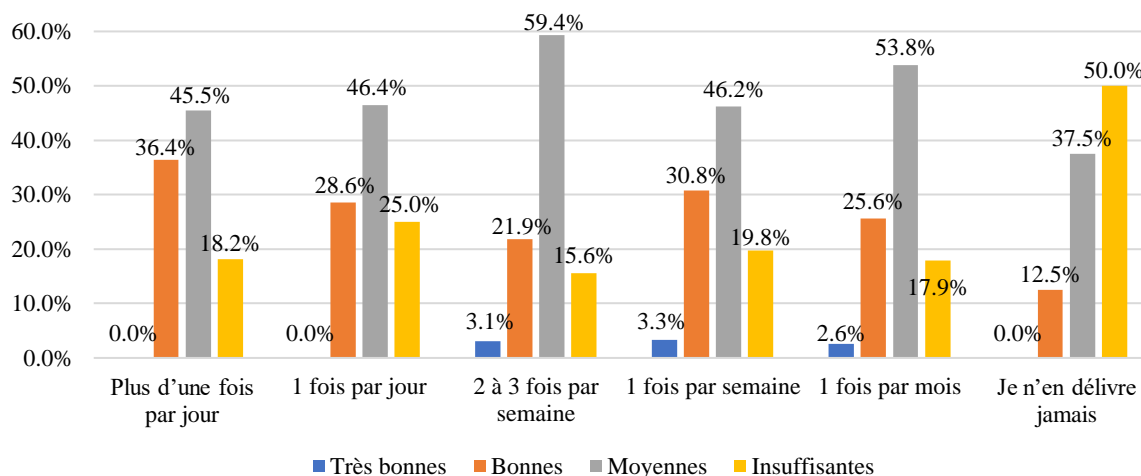


Figure 19 : Répartition des pharmaciens selon leurs connaissances et la fréquence de délivrance des médicaments biosimilaires.

Nous pouvons nous interroger sur l'impact du manque de pratique sur le niveau de connaissance des pharmaciens d'officine. En effet, 50% des pharmaciens ne délivrant jamais de médicament biosimilaire considèrent avoir des connaissances insuffisantes (Figure 19).

Ensuite, il leur était demandé : « Sélectionnez parmi les informations suivantes, celles que vous pensez vraies concernant les médicaments biosimilaires ». Le détail des réponses se trouve dans le Tableau XVII.

Item	Vrai / Faux	Explication
<b>C'est un médicament de structure identique à son produit de référence</b>	Faux	Un médicament biosimilaire est, selon l'article Article L.5121-1, 15° du Code de la Santé Publique (CSP), 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 et/ou aux procédés de fabrication.
<b>C'est un biomédicament de moindre qualité</b>	Faux	Le développement clinique d'un médicament biosimilaire repose sur la démonstration de son

<b>L'efficacité et la sécurité d'un médicament biosimilaire sont comparables à celles de son médicament biologique de référence</b>	Vrai	équivalence au médicament biologique de référence en termes de qualité, de sécurité et d'efficacité.
<b>C'est un générique de biomédicament</b>	Faux	Un médicament biosimilaire n'est pas identique à son biomédicament de référence (variabilité de la matière première et/ou aux procédés de fabrication). En conséquence, nous ne pouvons pas dire que c'est un générique.
<b>La prescription de ces médicaments s'effectue en dénomination commune internationale</b>	Faux	La prescription médicale de ces médicaments s'effectue en dénomination commune ET en nom de marque ou de fantaisie.
<b>C'est un médicament produit à partir d'une cellule ou d'un organisme vivant</b>	Vrai	État des lieux sur les médicaments biosimilaires par l'ANSM en 2016 : « <i>Un médicament biologique est une substance produite à partir d'une cellule ou d'un organisme vivant ou dérivée de ceux-ci.</i> » [8]

Tableau XVII : Explications des réponses des items concernant les médicaments biosimilaires.

Seulement 28 (9,6 %) pharmaciens ont répondu juste à cette question. Ce faible taux révèle certaines lacunes des pharmaciens concernant les notions de base sur les médicaments biosimilaires. En effet, 171 (58,8 %) et 84 (28,7 %) pharmaciens considèrent respectivement qu'un biosimilaire est un médicament de structure identique à son produit de référence et que c'est un générique de biomédicament (Figure 20).

282 (96,2 %) et 164 (56,0 %) pharmaciens considèrent respectivement qu'un biosimilaire a une efficacité et une sécurité comparables à celles de son médicament biologique de référence et qu'il est produit à partir d'une cellule ou d'un organisme vivant (Figure 20).

141 (48,1 %) pensent que la prescription d'un biosimilaire s'effectue seulement en DCI et aucun pharmacien ne remet en doute la qualité des médicaments biosimilaires (Figure 20).



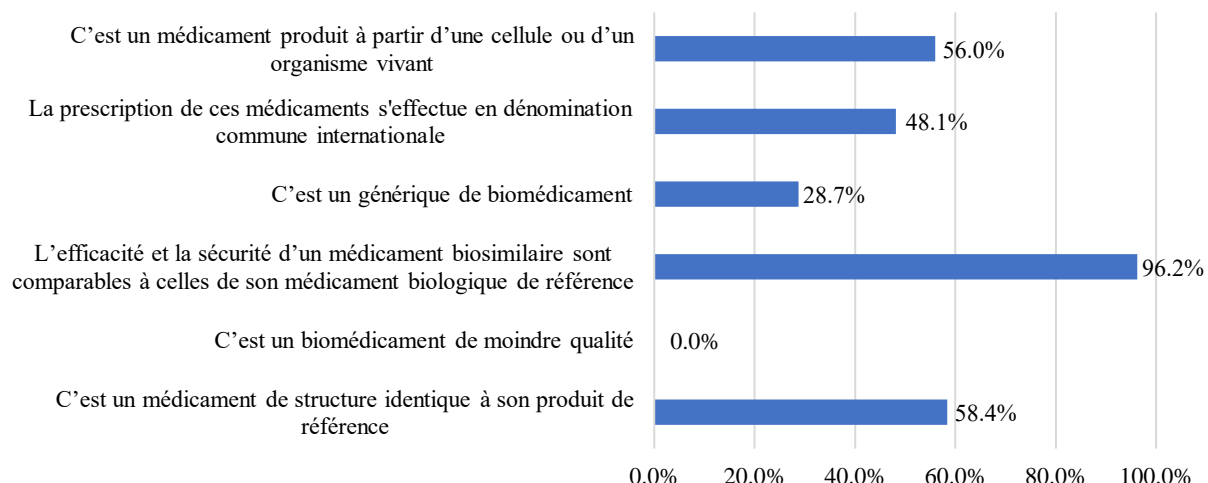


Figure 20 : Répartition des pharmaciens selon les items cochés à la question : sélectionnez parmi les informations suivantes, celles que vous pensez vraies concernant les médicaments biosimilaires (plusieurs réponses possibles).

Réponse à la question Connaissances	Réponse à la question	
	Correcte	Fausse
<b>Très bonnes</b>	3 (1,0 %)	4 (1,4 %)
<b>Bonnes</b>	6 (2,0 %)	71 (24,2 %)
<b>Moyennes</b>	12 (4,1 %)	137 (46,8 %)
<b>Insuffisantes</b>	7 (2,4 %)	53 (18,1 %)

Tableau XVIII : Répartition des pharmaciens selon leurs connaissances et les réponses correctes ou non à la question : sélectionnez parmi les informations suivantes, celles que vous pensez vraies concernant les médicaments biosimilaires (plusieurs réponses possibles).

Nous constatons que les niveaux de connaissances annoncés par les pharmaciens d'officine ne sont pas corrélés aux bonnes réponses.

Enfin, il était demandé aux pharmaciens de distinguer quels étaient les médicaments biosimilaires parmi une liste de 10 produits donnés. Afin de simplifier l'analyse, ces 10 produits étaient des médicaments biosimilaires. Les caractéristiques de ces médicaments biosimilaires sont résumées dans le Tableau XIX ci-dessous.

Médicament biosimilaire	DCI	Médicament biologique de référence	Date de commercialisation (Source club CIP)
<b>Amgevita®</b>	Adalimumab	Humira®	30/10/2018
<b>Zarzio®</b>	Filgrastim	Neupogen®	16/10/2009
<b>Retacrit®</b>	Epoétine alpha	Eprex®	02/03/2009
<b>Omnitrope®</b>	Somatropine	Génotonorm®	21/05/2007
<b>Abasaglar®</b>	Insuline glargine	Lantus®	20/01/2016

<b>Ovaleap®</b>	Follitropine alpha	Gonal-f®	14/05/2016
<b>Movymia®</b>	Teriparatide	Forsteo®	28/08/2019
<b>Inhixa®</b>	Enoxaparine	Lovenox®	17/10/2019
<b>Binocrit®</b>	Epoétine alpha	Eprex®	16/09/2008
<b>Pelgraz®</b>	Pegfilgrastim	Neulasta®	22/11/2018

Tableau XIX : Présentation des 10 médicaments biosimilaires de la liste.

Seulement 12 (4,1 %) pharmaciens ont répondu juste à cette question.

De plus, 2 médicaments biosimilaires sont connus par plus de 50 % de la population interrogée, Zarzio® avec 50,2 % et Abasaglar® avec 66,9 %. Amgevita® et Binocrit® s'en rapprochent avec respectivement 42,0 % et 43,7 % (Figure 21).

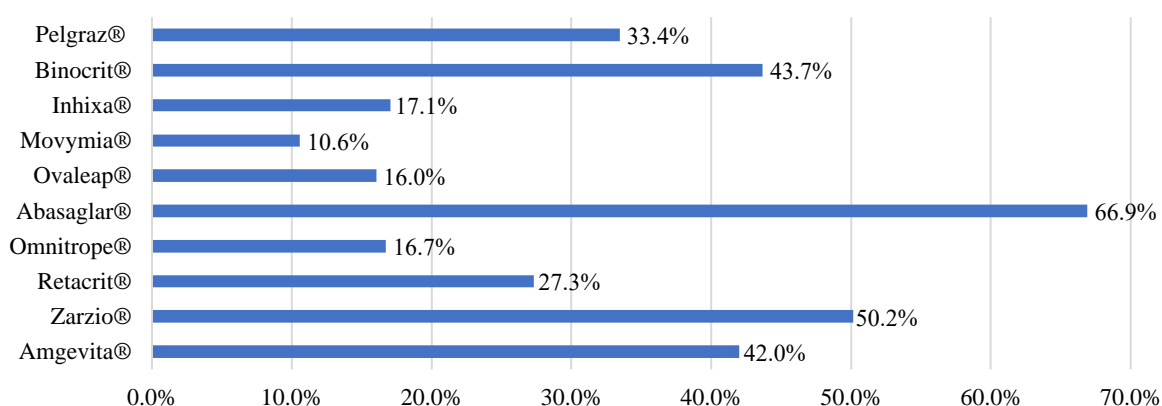


Figure 21 : Histogramme présentant les médicaments biosimilaires les plus connus par les pharmaciens d'officine.

Sur ces 10 médicaments biosimilaires, 27 (9,2 %) pharmaciens n'ont pas reconnu de biosimilaires dans cette liste, 57 (19,5 %) ont reconnu 1 biosimilaire, 44 (15,0 %) en ont reconnu 2, 58 (19,8 %) en ont reconnu entre 3, 34 (11,6 %) en ont reconnu entre 4, 25 (8,5 %) en ont reconnu entre 5, 16 (5,5 %) en ont reconnu entre 6, 11 (3,8 %) en ont reconnu entre 7, 5 (1,7 %) en ont reconnu entre 8, 4 (1,4 %) en ont reconnu entre 9 et seulement 12 (4,1 %) pharmaciens ont su que ces 10 médicaments étaient des biosimilaires (Figure 22).

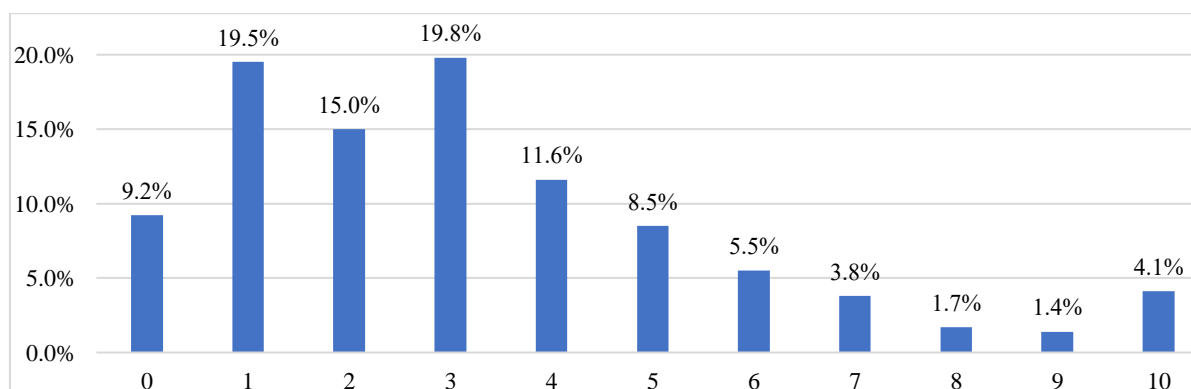


Figure 22 : Répartition des pharmaciens selon le nombre de médicaments biosimilaires connus.

Connaissances \ Nombre de biosimilaires connus	Nombre de biosimilaires connus				
	0	1-3	4-6	7-9	10
<b>Très bonnes</b>	0 (0,0 %)	2 (0,7 %)	2 (0,7 %)	1 (0,3 %)	2 (0,7 %)
<b>Bonnes</b>	2 (0,7 %)	31 (10,6 %)	29 (9,9 %)	9 (3,1 %)	6 (2,0 %)
<b>Moyennes</b>	11 (3,8 %)	90 (30,7 %)	35 (11,9 %)	10 (3,4 %)	3 (1,0 %)
<b>Insuffisantes</b>	14 (4,8 %)	36 (12,3 %)	9 (3,1 %)	0 (0,0 %)	1 (0,3 %)

Tableau XX : Répartition des pharmaciens selon leurs connaissances et le nombre de médicaments biosimilaires reconnus.

Les niveaux de connaissances annoncés par les pharmaciens sont peu corrélés avec le nombre de produits reconnus par ces derniers. En effet, 63,6 % des répondants, tous niveaux confondus, connaissent moins de 4 médicaments biosimilaires parmi une liste de 10 donnés.

#### d. Point de vue sur le développement des médicaments biosimilaires et de leurs substitutions

En ce qui concerne le questionnement sur l'importance du développement des médicaments biosimilaires pour la pérennité du système de santé français et notamment suite aux dépenses abyssales engendrées par la crise covid19, la majorité des pharmaciens était tout à fait d'accord (149 pharmaciens soit 50,9 %) et d'accord (86 pharmaciens soit 29,4 %) pour reconnaître cette importance.

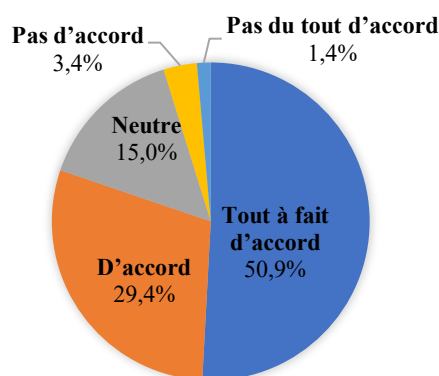


Figure 23 : Évaluation par les pharmaciens de l'importance du développement des médicaments biosimilaires pour la pérennité du système de santé français.

Ensuite, une question leur était posée afin de savoir s'ils estimaient que les médicaments biosimilaires génèrent actuellement suffisamment d'économies pour le système de santé français. 85 (29,0 %) pharmaciens estiment que les biosimilaires génèrent assez d'économie, à l'inverse, 90 (40,3 %) pharmaciens jugent qu'ils peuvent en générer davantage et 118 (29,0 %) pharmaciens sont sans avis (Figure 24).

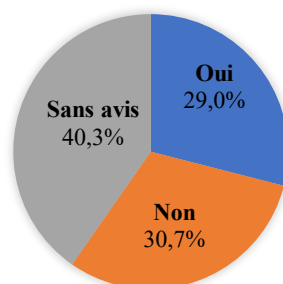


Figure 24 : Réponses des pharmaciens à la question : Pensez-vous que les médicaments biosimilaires génèrent suffisamment d'économies pour le système de santé français ?.

La substitution des médicaments biosimilaires fut ajoutée dans la Loi de Financement de la Sécurité Sociale (LFSS) en 2014. Cependant, le décret d'application n'est jamais paru et le gouvernement a voté son abrogation lors de la LFSS de 2020.

A la question de savoir si les pharmaciens d'officine sont plutôt favorables à la substitution d'un médicament biologique de référence par un biosimilaires à l'heure actuelle, 241 (82,3 %) étaient favorables et 52 (17,7 %) ne l'étaient pas (Figure 25).

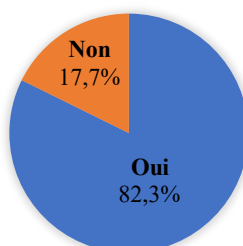


Figure 25 : Répartition des pharmaciens selon leur position pour la substitution des médicaments biosimilaires.

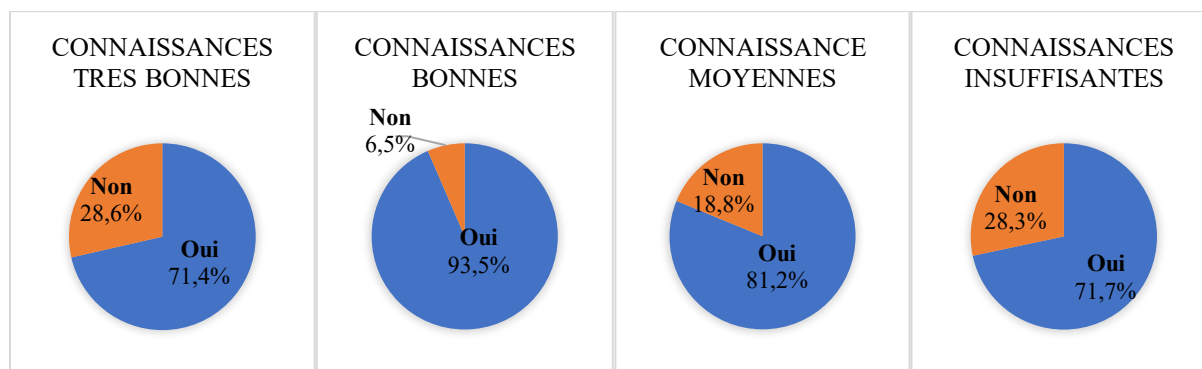


Figure 26 : Répartition des pharmaciens selon leur position sur la substitution (oui ou non) et leurs connaissances.

Malgré des connaissances moyennes et insuffisantes, ces pharmaciens souhaitent pour une grande majorité mettre en place la substitution (Figure 26).

Les 3 raisons principales encourageant les 241 répondants à cocher oui pour la substitution sont l'intérêt économique des médicaments biosimilaires (227 pharmaciens soit 94,2 %), la facilitation des conditions de délivrance de ces produits (101 pharmaciens soit 41,9 %) et la diminution des contraintes pour les stocks (87 pharmaciens soit 36,1 %) (Figure 27).

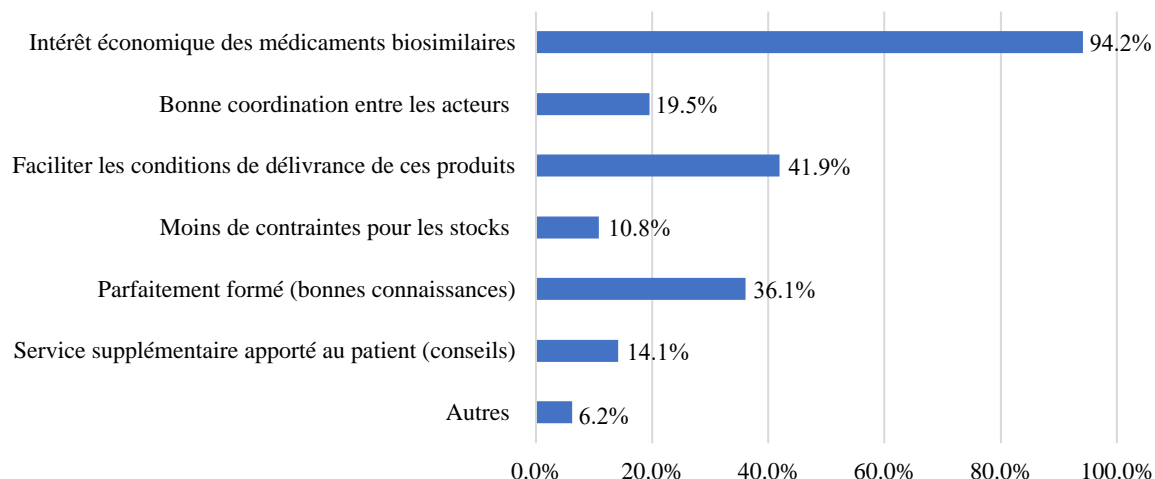


Figure 27 : Raisons pour lesquelles les pharmaciens d'officine sont favorables à la substitution.

A contrario, les raisons incitant les 52 répondants à cocher non pour la substitution sont la nécessité de définir les modalités de substitution (40 pharmaciens soit 76,9 %), le suivi compliqué entre les professionnels de santé (33 pharmaciens soit 63.5 %) et le refus des patients (25 pharmaciens soit 48,1 %) (Figure 28).

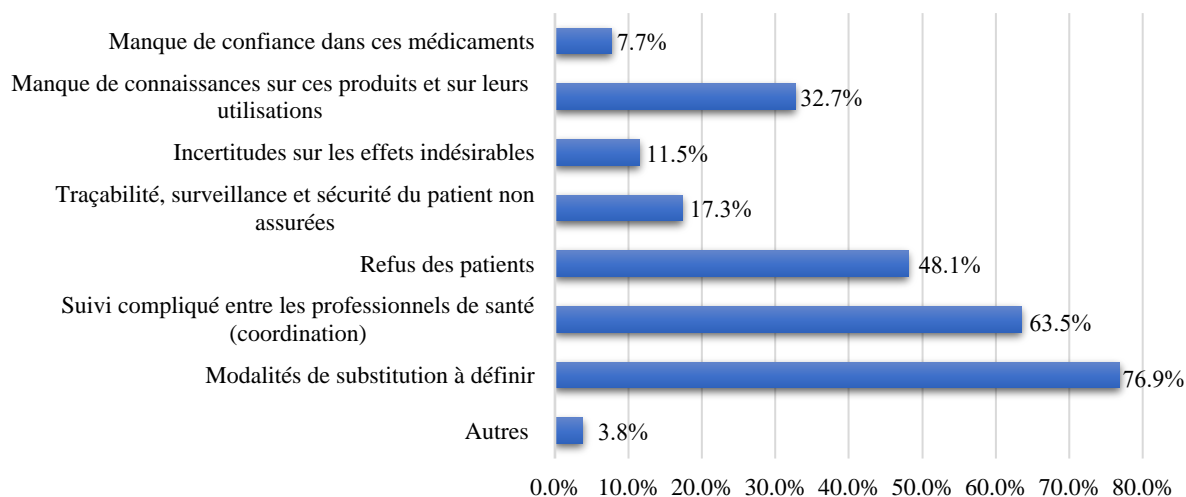


Figure 28 : Raisons pour lesquelles les pharmaciens d'officine sont défavorables à la substitution.

### e. Formations et évolution du métier

Enfin, nous avons demandé aux pharmaciens s'ils souhaitaient être davantage formés sur les médicaments biosimilaires. 267 (91,1 %) ont répondu oui et 26 (8,9 %) non (Figure 29).

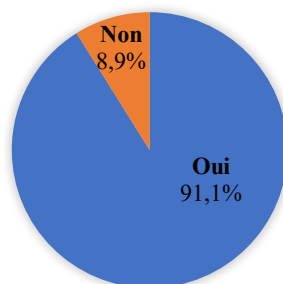


Figure 29 : Répartition des pharmaciens selon leur volonté d'être formés ou non.

Pour les pharmaciens ne souhaitant pas être formés davantage sur les médicaments biosimilaires, la moitié d'entre eux (soit 13) justifie ce choix en estimant avoir suffisamment de connaissances dans le domaine. Le manque de temps semble également être un frein pour certains confrères (30,8 %) (Figure 30).

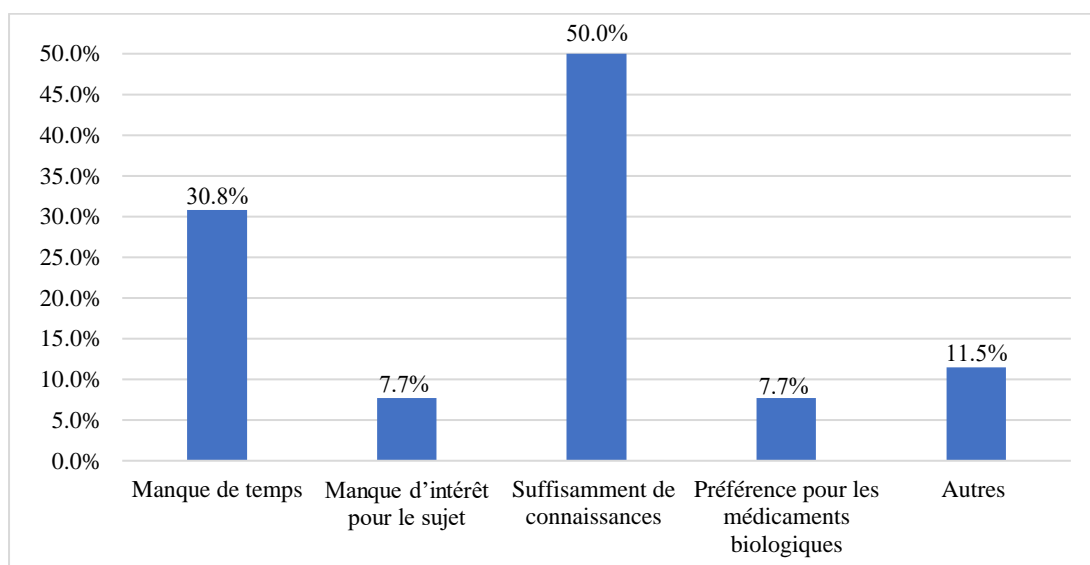


Figure 30 : Raisons pour lesquelles les pharmaciens d'officine ne souhaitent pas être formés.

Les répondants sont relativement alignés sur les raisons pour lesquelles ils souhaitent être formés. En effet, 224 (83,9 %) souhaitent mettre à jour leurs connaissances et donc augmenter leur confiance, 193 (72,3 %) pour améliorer la prise en charge des patients, 192 (71,9 %) afin d'être prêt à répondre aux patients sur des sujets comme : le mode d'administration, les spécificités des médicaments biosimilaires, les études cliniques, la fabrication, l'économie ... et 208 (77,9 %) pour être davantage prêt à l'arrivée future de la substitution des médicaments biosimilaires (Figure 31). Parmi les 267 pharmaciens qui ont répondu positivement, 201 (75,3 %) désireraient être formés en continu sur une plateforme numérique (e-learning), 59 (22,1 %) sous format conférences, 111 (41,6 %) via des brochures explicatives et 178 (66,7 %) avec des présentations et des manipulations en officine des médicaments biosimilaires avec leurs dispositifs d'administration (Figure 32).

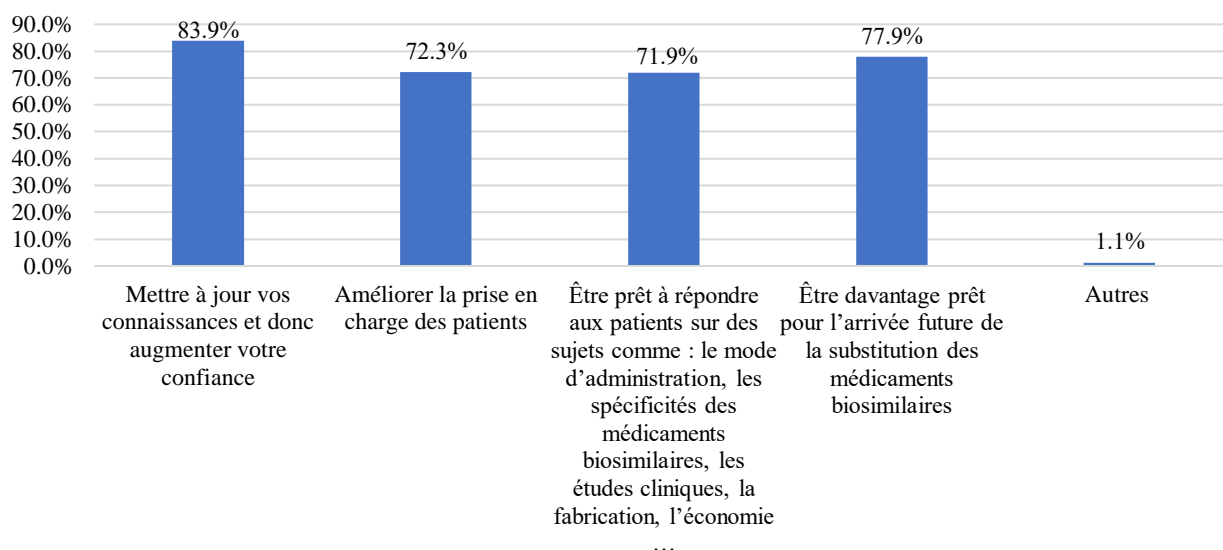


Figure 31 : Raisons pour lesquelles les pharmaciens d'officine souhaitent être formés.

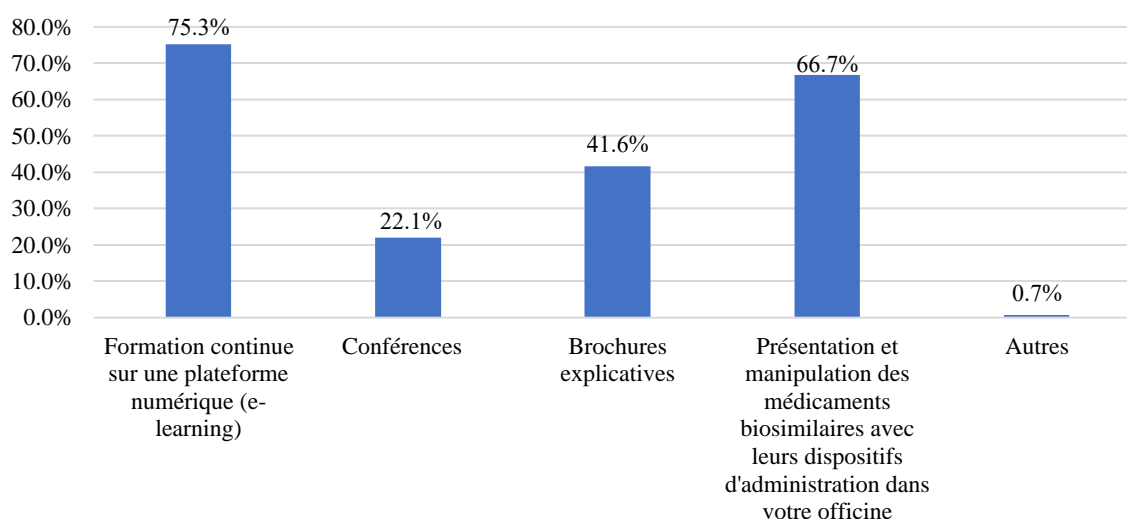


Figure 32 : Répartition des pharmaciens selon leurs préférences pour les formats de formations.

Enfin, à la question de savoir si les pharmaciens d'officine sont plutôt favorables à la mise en place de programmes d'éducation thérapeutique des patients en officine pour les médicaments biosimilaires pour permettre d'augmenter leurs connaissances et leurs expériences sur ce sujet, 209 (71,3 %) ont répondu oui et 84 (28,7 %) non (Figure 33).



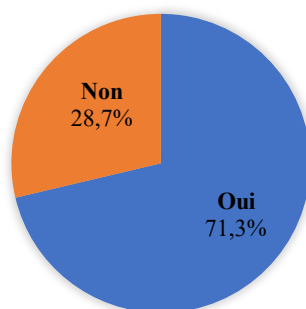


Figure 33 : Répartition des pharmaciens selon leur volonté de mettre en place des programmes d'éducation thérapeutique des patients en officine pour les médicaments biosimilaires.

## **D. Discussion**

### **a. Discussion des principaux résultats**

Cette étude avait pour principaux objectifs, au travers d'un questionnaire destiné aux pharmaciens d'officine, de faire un état des lieux de leurs connaissances et expériences liées aux médicaments biosimilaires ainsi que d'apprécier leurs points de vue sur une potentielle substitution.

La diffusion du questionnaire par mail aux officinaux, via les différents canaux (Tableau XIII), a permis, d'obtenir 293 réponses dans la France entière. La majorité des pharmaciens répondants étaient des titulaires (77,8 %) âgés entre 40 et 49 ans (25,9 %) et entre 50 et 59 ans (26,3 %). La localisation de leur pharmacie ne semble pas avoir d'impact sur la fréquence de délivrance des médicaments biosimilaires. En effet, que ce soit dans une pharmacie de ville (43,7 %), rurale (53,2 %) ou de centre commerciale (3,1 %) la fréquence la plus importante est 1 fois par semaine, suivi de près, par 1 fois par mois. L'expérience au comptoir reste encore faible par rapport à celle de l'ensemble des biothérapies dont un tiers des pharmacies en délivre entre 2 et 3 fois par jour.

Le manque de connaissances mis en évidence dans ce domaine était clairement reconnu par les pharmaciens d'officine. La moitié (50,9 %) considère avoir des connaissances moyennes sur les médicaments biosimilaires et 20,5 % insuffisantes. Ce constat s'accroît à partir de 50 ans et lorsque la fréquence d'utilisation des médicaments biosimilaires diminue et plus particulièrement lorsqu'ils n'en délivrent pas. Par rapport à l'étude du CVAO de novembre 2018 [38], nous constatons une amélioration timide de la connaissance dans le domaine des biosimilaires puisqu'elle était moyenne pour 64 % des pharmaciens et mauvaise pour 33 %. Afin d'éliminer le caractère subjectif du niveau de connaissances déclaré par les pharmaciens d'officine, nous avons posé deux questions pragmatiques.

La première question avait pour but de tester leur niveau de connaissances général sur ces produits. Finalement seulement 9,6 % des pharmaciens ont réussi à trouver les réponses correctes. Les répondants qui estiment avoir des connaissances moyennes et insuffisantes ont confirmé leurs niveaux au regard de leurs réponses. En revanche, seulement 7,8 % des pharmaciens considérant avoir de bonnes connaissances et 42,9 % de très bonnes ont répondu juste.

Les notions de base sur les médicaments biosimilaires ne semblent donc pas encore être acquises par l'ensemble des officinaux. En effet, bien que l'efficacité, la sécurité et la qualité des médicaments biosimilaires ne soient pas remises en doute, plus de la moitié des pharmaciens répondants considère que le médicament biosimilaire a une structure identique à son biologique de référence. La confusion entre un médicament générique et un médicament biosimilaire reste encore importante puisqu'un quart (28,7 %) considère que c'est un générique de biomédicament. Néanmoins, on peut constater que 2 ans et demi après l'enquête du CVAO [38], ce taux a été divisé par deux (59 %). Enfin, les conditions de prescription ne semblent pas encore claires puisque 48,1 % considèrent qu'elle se font en DCI.

Concernant la deuxième question, l'objectif était d'évaluer leurs connaissances sur les différents produits similaires commercialisés en France. Nous remarquons que le bilan avancé précédemment est identique pour cette question. Le taux de pharmaciens ayant reconnu les 10 biosimilaires est très faible (4,1 %). Les pharmaciens considérant leurs savoirs moyens ou insuffisants confirment une fois de plus leurs niveaux avec respectivement 67,7 % et 83,3 % qui reconnaissent moins de 4 médicaments biosimilaires sur la liste des 10 présentés. Par ailleurs, lorsque nous analysons les réponses de ceux qui ont répondu avoir de bonnes connaissances, 42,9 % en identifient moins de 4.

Le médicament biosimilaire le plus connu par la population de l'étude est Abasaglar® (66,9 % des pharmaciens), ceci pouvant s'expliquer du fait de son profil ville. En effet, ce produit peut être initié et renouvelé par des médecins libéraux, spécialistes ou généralistes. De plus, les commercialisations récentes en 2019 de Movymia® et Inhixa® peuvent expliquer le fait que les pharmaciens ne les connaissent pas encore. A l'inverse, lorsque les biosimilaires sont commercialisés depuis longtemps, comme Zarzio® depuis 2009, les taux de répondants les identifiant sont plus élevés. D'une manière générale, nous pensons que les pharmaciens d'officine connaissent ces produits mais, du fait de leurs prescriptions en noms de marques, ils ne les ont jamais assimilés en tant que médicaments biosimilaires. L'exemple le plus représentatif concerne le premier biosimilaire commercialisé en France, Omnitrope®, ce produit est considéré comme un médicament princeps à part entière malgré son statut de biosimilaire de Génotonorm®.

Ainsi, à l'image des résultats présentés, les connaissances perçues sur ces produits peuvent être surestimées. En effet, lorsque nous leur posons des questions pratiques nous constatons qu'il n'y a pas de corrélation forte entre les réponses justes et le niveau de savoir déclaré lorsque les connaissances sont considérées comme bonnes et très bonnes.

De plus, l'importance du développement des médicaments biosimilaires pour la pérennité du système de santé français et notamment suite aux dépenses abyssales engendrées par la crise

covid19 est reconnue par 80,3 % des pharmaciens. Paradoxalement, un tiers considère qu'ils génèrent suffisamment d'économies et 40,3 % sont sans avis.

Ensuite, la grande majorité des pharmaciens (82,3 %) s'accorde en faveur de la substitution des médicaments biosimilaires du fait de son intérêt économique important (94,2 %). Malgré des connaissances moyennes et insuffisantes, ces pharmaciens ont voté oui pour le droit de substitution à hauteur respectivement de 81,2 % et 71,7 %. 52 répondants ne sont pas favorables et considèrent que les modalités de substitution sont encore à définir (76,9 %) et que le suivi reste compliqué entre les professionnels de santé (63,5 %).

Par ailleurs, tout comme dans l'étude du CVAO [38], la quasi-totalité des répondants souhaite être davantage formés (91,1 %) afin de mettre à jour leurs connaissances, d'améliorer la prise en charge des patients et être prêt pour l'arrivée de la substitution. Concernant les formats de formations, les répondants souhaiteraient disposer à la fois d'une formation continue théorique sur une plateforme numérique (75,3 %) mais également pratique avec des présentations et des manipulations des médicaments biosimilaires avec leurs dispositifs d'administration dans leurs officines (66,7 %). De plus, sur les 8,9 % de pharmaciens ne souhaitant pas être formés, le manque de temps (30,8 %) et des « connaissances suffisantes » étaient les raisons les plus mises en avant.

Enfin, presque trois quarts des répondants ont la volonté de mettre en place des programmes d'éducation thérapeutique des patients en officine pour les médicaments biosimilaires afin d'augmenter leurs connaissances et leurs expériences sur ce sujet.

### **b. Limites de l'étude**

Plusieurs limites ont été identifiées dans cette étude. Tout d'abord, la population peut se sélectionner par elle-même. En effet, il n'y avait aucune obligation à remplir ce questionnaire. En conséquence, les personnes se sentant concernées et à l'aise avec cette problématique pouvaient plus facilement y répondre.

De plus, nous devons obtenir 383 réponses pour obtenir des résultats statistiquement pertinents et représentatifs de la population pharmaceutique officinale en France. N'ayant atteint que 293 réponses, l'extrapolation à grande échelle des résultats est limitée. Aussi, certaines régions ne sont pas représentées, faute de retour positif pour la diffusion, telles que la Corse, la Guyane ou bien la Martinique.

Pour finir, à l'image du faible taux de connaissances sur les produits similaires, un biais sur la fréquence des délivrances est possible. En effet, ne reconnaissant pas certains médicaments biosimilaires la délivrance peut être sous-estimée. Cependant, ce biais a été limité grâce au tableau présentant les différents médicaments biosimilaires commercialisés en France.

### **c. Conclusion et proposition d'axes d'amélioration**

Cette étude fait le constat d'un manque d'expérience et de connaissances qui persiste en 2021 concernant les médicaments biosimilaires malgré une amélioration par rapport à l'étude du CVAO de 2018. De plus, les pharmaciens d'officine sont pour la majorité en faveur de la mise en place de la substitution et souhaitent être davantage formés sur ce sujet.

Afin que le marché des médicaments biosimilaires se pérennise, la formation des professionnels de santé, l'information des patientes et les moyens de communication sont essentiels.

D'une part, la formation scientifique des étudiants en pharmacie doit davantage développer le sujet des médicaments biosimilaires. Les étudiants doivent être formés sur l'ensemble du cycle de vie de ces produits, de la production à sa commercialisation en passant par les aires thérapeutiques concernées, et informés sur l'importance du développement des médicaments biosimilaires pour la viabilité de notre système de santé. Pour les professionnels de santé en exercice, une actualisation régulière des connaissances est souhaitée par les pharmaciens sous format de e-learning. Depuis, la publication de l'arrêté du 31 juillet 2019 [39] définissant les orientations pluriannuelles prioritaires de développement professionnel continu (DPC) pour les années 2020 à 2022, une nouvelle orientation dédiée aux biomédicaments et médicaments biosimilaires est disponible. La mise en place de cette dernière devrait permettre de développer le savoir des pharmaciens d'officine sur le sujet.

D'autre part, l'accompagnement et l'information des pharmaciens permettront de mieux connaître les médicaments biosimilaires. Depuis plusieurs années un grand nombre d'acteurs apportent leurs pierres à l'édifice :

- La HAS en 2017 publia un guide sur le bon usage des médicaments biosimilaires [40]. Ce dernier rappelle les fondamentaux à connaître, l'intérêt de leurs utilisations ou bien comment les prescrire ;
- Les syndicats, les ordres (pharmaciens, médecins ...) et les Observatoires du Médicament, des Dispositifs Médicaux et de l'Innovation Thérapeutique (OMEDIT) proposent beaucoup de documents à ce sujet ;
- L'ANSM est également très investie, en 2016 elle publia un dossier sur l'état des lieux des médicaments biosimilaires [8] ;
- Le LEEM a publié une fiche sur les médicaments biosimilaires [32]. Elle comprend les chiffres clés, le contexte, les enjeux et les actions qu'il souhaite mener. Il préconise d'engager une large campagne d'informations à destination de l'ensemble des acteurs concernés (médecins prescripteurs, pharmaciens et patients) ;
- L'un des objectifs du GEMME est de concevoir et promouvoir des politiques permettant de développer le marché des médicaments génériques et des biosimilaires.

Nous pouvons constater que l'ensemble de ces actions permettent de développer les connaissances des pharmaciens. En parallèle de ces actions à poursuivre, la demande d'une mise en place de formation directement en officine a été soulignée par les pharmaciens. La question est de savoir qui doit supporter cet investissement. Est-ce les laboratoires pharmaceutiques ? Si c'est le cas, ils pourront le faire de manière encadrée dans le cadre de la charte de la visite médicale et des dispositions de la loi sur l'encadrement des avantages. Les autorités de santé ou encore l'ordre des pharmaciens qui depuis plusieurs années communiquent énormément sur ce sujet ? La faisabilité de cette formation reste à définir.

Enfin, en attendant la substitution, la mise en place d'un programme d'éducation thérapeutique des patients en officine pour la dispensation des médicaments biosimilaires interchangeables, sous forme d'entretiens pharmaceutiques rémunérés, est souhaitée par 71,3 % des pharmaciens de l'étude. Cela permettrait de consolider la relation patient-médecin-pharmacien et également d'accroître leurs connaissances et expériences. Lors de ces entretiens, le pharmacien pourrait participer à l'éducation du patient via l'apprentissage de l'utilisation du dispositif d'injection et de son bon usage. Il pourrait également suivre l'observance et répondre aux questions du patient.

#### **E. Conclusion sur la substitution des médicaments biosimilaires comme levier clé en 2021**

Les médicaments biosimilaires sont des médicaments spécifiques et relativement récents, qui demandent à être encadrés de la prescription à la délivrance. Au regard des éléments sus mentionnés, nous pouvons constater que la mise en place du droit de substitution des médicaments biosimilaires semble être encore prématurée en 2021.

Tout d'abord, les modalités de substitution ne sont pas encore clairement définies, entraînant des incertitudes sur le bon suivi des patients et la bonne traçabilité du produit.

De plus, l'expérience, le savoir et la confiance de l'ensemble des acteurs (médecins, infirmières, pharmaciens, patients, associations de patients) sont fondamentaux pour que le marché puisse se pérenniser et éviter l'écueil des médicaments génériques. Cette étude nous a permis de se focaliser sur un des acteurs clés, les pharmaciens d'officine. Bien qu'ils soient favorables à la substitution, l'enquête nous a permis de mettre en exergue que l'expérience et les connaissances sur ces médicaments complexes sont encore à développer afin d'avoir tous les atouts en main pour une mise en place optimale de la substitution. Leur forte volonté de se former permettra d'accélérer les délais.

Ainsi, lorsque l'ensemble de ces points seront établis, la substitution par le pharmacien d'officine sera envisageable. Ce levier, à terme, sera intéressant pour le développement des médicaments biosimilaires en ville.

#### **IV. Autres leviers clés pour le développement des médicaments biosimilaires**

En parallèle du levier potentiel que représente la substitution de ces médicaments pour le développement de ce marché en 2021, d'autres leviers sont déjà ou doivent être mis en place afin de poursuivre le développement du marché des biosimilaires, médicaments clés pour l'efficience et la pérennité de notre système de santé.

##### **A. Le développement du marché dépend grandement de la volonté des prescripteurs de promouvoir, prescrire et utiliser les médicaments biosimilaires.**

L'article d'E. Leonard et al. « *Factors Affecting Health Care Provider Knowledge and Acceptance of Biosimilar Medicines: A Systematic Review. 2019* » [41] est une revue systématique incluant 20 enquêtes entre 2014 et 2017, 3 américaines et 17 européennes. Les spécialistes hospitaliers, les gastro-entérologues et les rhumatologues étaient les praticiens les plus fréquemment interrogés. Deux études françaises sont incluses dont voici les principales conclusions :

Dans le papier d'O. Sidikou et al. « *Biosimilars: What do clinicians actually think ?* » [42], 61 % des médecins français ont déclaré avoir une bonne connaissance des médicaments biosimilaires et 70 % ont déclaré accorder un niveau de confiance élevé pour l'utilisation des biosimilaires. Cependant, seule la moitié des répondants avaient effectivement prescrit des biosimilaires au moment de l'enquête.

Dans M. Beck et al. « *Rheumatologists' perceptions of biosimilar medicines prescription: findings from a French web-based survey. 2016* » [43], le manque de connaissances était plus important chez les médecins libéraux que chez les médecins en milieu hospitalier.

Malgré des variabilités liées aux cultures des pays, les résultats ont démontré un manque d'habitude et de compréhension des produits biosimilaires. Ce constat engendre une certaine prudence de la part des professionnels de santé quant aux médicaments biosimilaires. Dans cette revue, les auteurs encouragent la mise en place d'éducation et d'incitations auprès des prescripteurs pour combler les lacunes sur les connaissances des biosimilaires (sécurité, efficacité), faciliter les changements de prescription pour *in fine* augmenter leurs utilisations.

Ainsi, il est important d'asseoir la confiance et l'expérience de l'ensemble des professionnels de santé sur les médicaments biosimilaires. L'intégration de ces produits dans leur arsenal thérapeutique est la clé de voute pour la durabilité de ce marché. C'est pourquoi l'ensemble des acteurs, les payeurs (dont l'Assurance Maladie), le gouvernement, les institutions, les associations de patients et les laboratoires pharmaceutiques, doivent agir pour apporter les connaissances nécessaires relatives aux médicaments biosimilaires afin de leur assurer un avenir.



**a. Mesures incitatives en faveur du développement de la prescription des médicaments biosimilaires en France**

**1. Hôpital : mesures dans le cadre du contrat d'amélioration de la qualité et de l'efficience des soins (CAQES) relatives à l'incitation à la prescription hospitalière de médicaments biologiques similaires lorsqu'ils sont délivrés en ville**

La loi de financement de la sécurité sociale 2016 (article 81) a créé le CAQES. Suite au décret n°2017-584 du 20 avril 2017 fixant les modalités d'application du CAQES (JO du 22 avril 2017), il a été mis en vigueur le 1<sup>er</sup> janvier 2018. L'objectif du CAQES est de simplifier les dispositions contractuelles existantes pour l'amélioration de la qualité, la sécurité et la pertinence des soins et des prescriptions ainsi que de favoriser la maîtrise des dépenses de l'Assurance Maladie. Le CAQES est un contrat tripartite signé entre le directeur de l'Agence Régionale de Santé (ARS), le directeur de l'organisme local d'Assurance Maladie et le représentant légal de l'établissement de santé. Il est composé d'une partie nommée « volet socle », relatif au bon usage des médicaments, à la qualité/sécurité/efficience des produits de santé et des prestations. Il comprend également une deuxième partie composée d'un ou de plusieurs volets additionnels, relatifs aux transports, à la pertinence et à l'amélioration des pratiques en établissement de santé. Le CAQES fait l'objet d'une évaluation annuelle sur la base d'indicateurs.

Au sein du socle produits de santé, la maîtrise des dépenses passe par la promotion de la prescription des produits biosimilaires. C'est pourquoi, l'instruction du 19 février 2018 [44] met en place deux dispositifs incitatifs permettant de valoriser les efforts des établissements de santé qui augmentent le taux de recours à certains médicaments biosimilaires, pour les prescriptions hospitalières exécutées en ville (PHEV). Les 3 molécules concernées sont : insuline glargine, étanercept et adalimumab (intégré début 2019).

Ainsi, un intéressement sur les prescriptions de ces 3 molécules est ouvert à tous les établissements de santé signataires d'un CAQES. Deux dispositifs sont possibles mais un établissement de santé ne peut en choisir qu'un des deux.

Le premier est un dispositif général d'intéressement pour tous les établissements sous contrat CAQES. Lorsqu'un médecin hospitalier prescrit un médicament biosimilaire à la place d'un médicament biologique, alors l'établissement de santé recevra une rémunération à hauteur de 20 % de la différence de prix entre les deux (pour la part Assurance Maladie obligatoire).

Le deuxième dispositif expérimental est une alternative au premier qui est mis en œuvre dans le cadre d'une expérimentation en application de l'article 51 de la loi de financement de la sécurité sociale pour 2018 [45]. Le début de l'expérimentation article 51 sur l'incitation à la prescription hospitalière de médicaments biologiques similaires délivrés en ville a commencé le 1<sup>er</sup> octobre 2018 pour une durée de 3 ans. Le service concerné par les prescriptions de médicaments biosimilaires se verra recevoir une rémunération qui s'élève à 30 % du différentiel de prix entre les prix publics toutes taxes comprises (PPTTC) du médicament de référence et



de son médicament biosimilaire (pour la part Assurance Maladie obligatoire). Cette expérimentation permet d'assurer un retour sur investissement directement au service concerné. 45 établissements de santé ont été sélectionnés après avoir répondu à l'appel à projet [46]. Les candidats non sélectionnés restent éligibles à l'intéressement à 20 % de l'accroissement du taux de prescription des médicaments biosimilaires.

L'objectif de ce dispositif alternatif est d'évaluer l'intérêt d'une incitation directe, sur les habitudes de prescription de médicaments biosimilaires, d'un ou de plusieurs services hospitaliers plutôt qu'une incitation globale pour l'établissement de santé.

Au-delà de l'aspect financier de cet intéressement, les ARS, en lien avec les observatoires du médicament, des dispositifs médicaux et de l'innovation thérapeutique (OMéDIT) et les organismes d'Assurance Maladie ont pour but, lors de la promotion de ce dispositif d'incitation, d'informer sur le bon usage du médicament.

Un premier retour en juin 2019 sur cette expérimentation a été fait par la direction de la sécurité sociale (DSS) via les données IMS établissements sur les molécules d'étanercept et d'adalimumab et de l'enquête de l'OMEDIT de Normandie (juillet 2019) [47].

Lors de cette enquête deux options ont été considérées. Les établissements de l'option 1 ne font pas partie de l'expérimentation article 51 mais ils bénéficient de l'incitation CAQES à 20 %. L'option 2 sont les établissements inclus dans l'expérimentation.

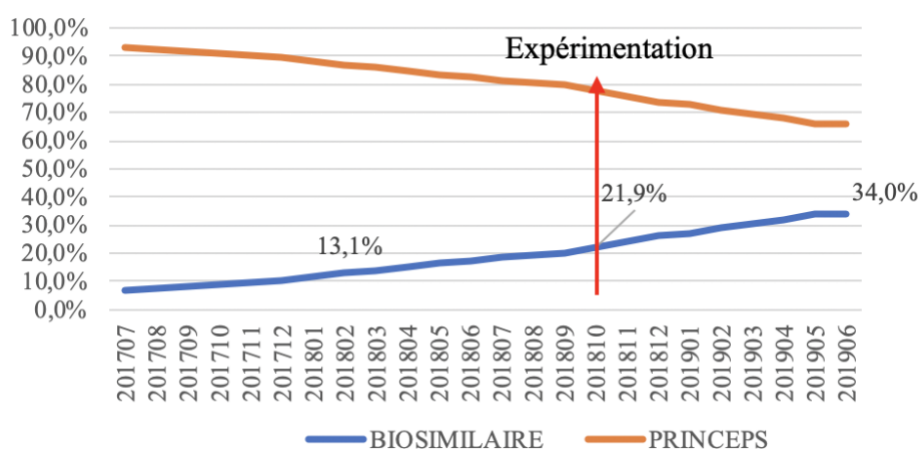


Figure 34 : Taux de pénétration des médicaments biosimilaires d'étanercept en UCD (source IMS établissements).

Le taux de pénétration des médicaments biosimilaires d'étanercept est en forte croissance depuis la mise en place de l'expérimentation (Figure 34) en passant de 21,9 % en octobre 2018 à 34 % en juin 2019.

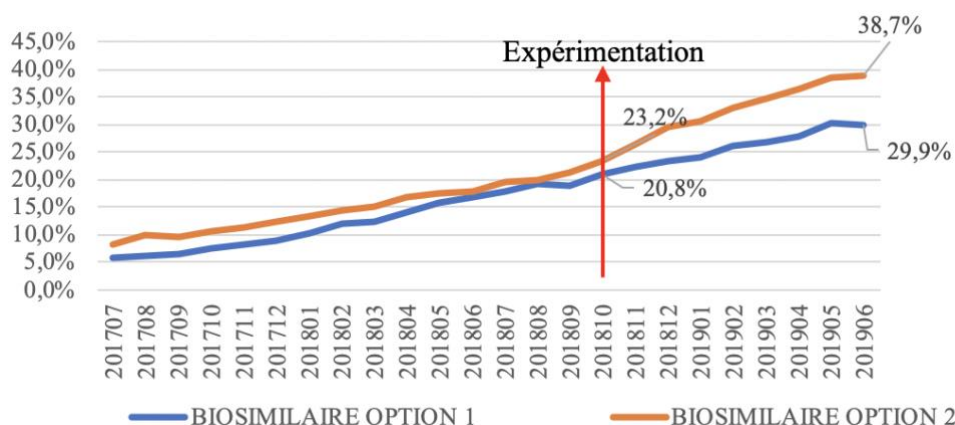


Figure 35 : Comparaison des taux de pénétration des médicaments biosimilaires d'étanercept en fonction des options (source IMS établissements).

Les établissements compris dans l'option 2 (article 51) ont un taux de pénétration des médicaments biosimilaires bien supérieur aux autres établissements (38,7 % vs 29,9 %). Cependant, l'étude de ces données permet de constater une très forte disparité entre les établissements de santé de l'option 2 où les taux de pénétration varient de 15 à 100 %.

De plus, la progression du taux de recours moyen aux médicaments biosimilaires d'étanercept est 2 fois plus rapide dans le groupe « expérimentation » (+ 9,6 points entre octobre 2018 et mars 2019) que dans le groupe « hors expérimentation » (+ 4,8 points).

Le constat est le même pour la molécule d'adalimumab.

Le bilan des premiers mois pour cette expérimentation est très positif. Au niveau de la prescription, l'initiation des traitements par un médicament biosimilaire ne semble pas soulever de difficultés dans les différents centres (plusieurs centres ont ainsi une initiation à 100 % par un médicament biosimilaire). En revanche, la mise en place des switches (passage d'un médicament biologique de référence à un médicament biosimilaire ou inversement) est dans un nombre limité de cas, source de réticences avec notamment des effets nocebo (apparition d'effets indésirables, d'origine surtout psychologique, après administration d'un médicament biosimilaire). On constate également le refus de certains patients de passer au médicament biosimilaire lorsque ce dernier lui a été proposé. Il faudrait également améliorer la coordination avec les professionnels de santé en ville dans le cadre du parcours du patient. En effet, des réalisations de switches vers le médicament biologique de référence sont pratiquées.

De plus, l'arrivée de cette expérimentation a permis de mettre en place des actions intra-hospitalières pour parler de ce dispositif mais également des médicaments biosimilaires :

- Réalisation de formations dédiées aux médicaments biosimilaires à destination des internes et des infirmières (en présentiel ou en e-learning) et ateliers pour viser les différents acteurs impliqués,
- Élaboration d'outils d'information (plaquette, fiche de bon usage) à l'intention des médecins prescripteurs,

- Élaboration d'outil d'information à l'intention des patients afin de limiter les refus,
- Mise en place de programmes d'éducation thérapeutique.

La mise en place de cette incitation a permis de générer davantage d'économies pour l'Assurance Maladie grâce à l'accroissement des parts de marché en biosimilaires, d'un gain financier pour les services des établissements de santé et également d'un ensemble d'actions pour améliorer la confiance des prescripteurs envers ces produits. Elle aura permis de commencer à modifier les pratiques en initiation de traitement et également d'augmenter les connaissances des prescripteurs concernant les médicaments biosimilaires. Il reste maintenant à améliorer les disparités entre les différents établissements de l'option 2 en poursuivant ces actions d'information sur le bon usage des médicaments biosimilaires auprès de l'ensemble des acteurs de santé dont les patients. De plus, des paramètres tels que le nombre de services concernés pour cette incitation ou bien la pathologie en question peuvent influencer les résultats entre les établissements.

Un nouveau CAQES introduit dans la LFSS 2020 (article 64) [48] devait rentrer en vigueur le 1<sup>er</sup> janvier 2021. Cependant, suite à la mise en place d'une phase transitoire avec l'expérimentation de 4 nouveaux indicateurs nationaux (taux de recours à l'ambulance, inhibiteurs de pompe à protons, perfusion à domicile et examens pré-anesthésiques) l'application de ce nouveau CAQES est reportée au 1<sup>er</sup> janvier 2022 [49]. Il comprendra des indicateurs nationaux et régionaux. Le volet socle produits de santé ne serait plus obligatoire et la contractualisation concernerait des établissements ciblés à fort enjeux (indicateurs ciblés). Ce contrat serait signé pour une durée maximale de 5 ans et des sanctions pourraient être envisagées en cas de refus.

En conclusion, nous pouvons constater que les encouragements financiers permettent de développer le marché des médicaments biosimilaires et cela est amplifié lorsque le gain est reversé directement au service prescripteur.

Cette expérimentation fonctionne également par les différentes actions accomplies pour obtenir l'adhésion et la confiance des professionnels de santé envers ces médicaments. Un nouveau rapport avec des données actualisées permettra de confirmer ces conclusions et aussi d'observer s'il y a eu des améliorations sur les points qui doivent l'être.

## **2. Ville : la Rémunération sur Objectifs de Santé Publique (ROSP) et proposition d'une nouvelle mesure par la CNAM**

Le marché des médicaments biosimilaires en ville est encore en développement. La sensibilisation des prescripteurs en ville est importante pour pérenniser ce marché.

La ROSP a pour but de faire évoluer les pratiques des médecins généralistes libéraux en vue d'atteindre les objectifs de santé qui sont définis par la convention nationale de 2016 [50], organisant les rapports entre les médecins libéraux et l'Assurance Maladie.

La ROSP est annuelle et organisée en 3 volets : le suivi des pathologies chroniques, la prévention et celui qui nous concerne, l'efficacité. En effet, par rapport à celle de 2011, un

indicateur concernant les prescriptions de biosimilaires de l'insuline glargine (en nombre de boîtes) a été ajouté. L'objectif cible est d'avoir un nombre de boîtes supérieur ou égal à 10 % du marché.

Indicateur	Objectif cible	Résultats à fin déc. 2016	Résultats à fin déc. 2017	Résultats à fin déc. 2018	Résultats à fin déc. 2019	Évolution déc. 2018-décembre 2019 (en points)
Prescriptions de biosimilaires (en nombre de boîtes) parmi les prescriptions d'insuline glargine	$\geq 10 \%$	0,2 %	2,8 %	9,1 %	14,3 %	5,2 %

Tableau XXI : Évolution des prescriptions de biosimilaires (en nombre de boîtes) parmi les prescriptions d'insuline glargine depuis 2016 [51, 52, 31].

La prescription de médicaments biosimilaires parmi les prescriptions d'insuline glargine constitue l'indicateur qui présente une des plus fortes progressions : son taux s'établit à 14,3 % des boîtes prescrites (+5,2 points en 2019).

Nous rencontrons un paradoxe en France. Nous pouvons observer une forte augmentation depuis 2016 jusqu'à l'atteinte de l'objectif cible en 2019. Cependant, pour un certain nombre de médecins libéraux, le mode de calcul de la ROSP est difficilement compréhensible et souhaitent en conséquence la supprimer [53]. En 2018, elle représente moins de 12 % des remboursements de la CNAM (Figure 36). De plus, le syndicat des généralistes-CSMF trouve que « *l'idée même de penser qu'un médecin va mieux travailler parce qu'on le paie à la performance reste éthiquement difficile à accepter* » [53].

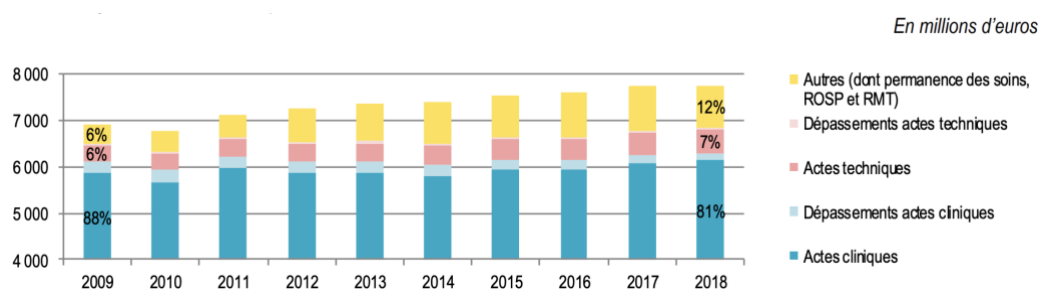


Figure 36 : Structure de la dépense présentée au remboursement de soins d'omnipraticiens libéraux en ville [31].

Cependant, l'évolution positive de l'indicateur pour les prescriptions d'insuline glargine reste encourageante et cela permet de mettre en lumière les médicaments biosimilaires.

Par ailleurs, comme vu dans l'enquête de l'OMEDIT de Normandie (juillet 2019) [47], certains spécialistes de ville, lors des renouvellements, font des switches vers des médicaments

biologiques de référence. Cela peut être dû à un manque d'information et *in fine* de confiance envers les biosimilaires. L'article de M. Beck et al. [43] confirme cette tendance puisqu'il montre que la connaissance des médicaments biosimilaires est moins importante chez les médecins libéraux que chez les médecins hospitaliers.

Afin de développer le marché ville, la CNAM propose de mettre en place un dispositif d'intéressement incitant à la prescription des médicaments biosimilaires [52] [31]. De la même manière que l'expérimentation article 51 à l'hôpital, les médecins libéraux se verraient reverser 30 % des économies réalisées sur la différence de prix entre biologique et biosimilaire. Les molécules concernées pourraient être :

- Etanercept : médicament des pathologies inflammatoires chroniques rhumatismales. Les seuls médecins habilités à prescrire ce type de médicaments sont les rhumatologues, internistes, dermatologues, pédiatres.
- Adalimumab : médicament des pathologies inflammatoires chroniques plutôt gastro-intestinales. Seuls les gastro-entérologues rhumatologues, internistes, dermatologues, pédiatres et les ophtalmologistes sont concernés.
- Follitropine alfa : hormone utilisée dans la stimulation ovarienne. Seuls les endocrinologues, les gynécologues, les spécialistes des maladies métaboliques, les obstétriciens et les urologues peuvent le prescrire.

Les négociations pour la mise en place de ce dispositif ont débuté en septembre 2020 et sont toujours en cours.

Ainsi, les médicaments biosimilaires voient leurs parts de marché croître au fil des années suite à l'ensemble des mesures mises en place par les différents acteurs pour obtenir la confiance et l'adhésion des médecins. Cependant, il reste encore beaucoup de chemin à parcourir pour atteindre l'objectif national. Des incitations sur les médecins libéraux généralistes et spécialistes sont importantes pour accroître le développement en ville.

#### **b. Importance de la visite médicale et de l'accompagnement des laboratoires pharmaceutiques**

D'autres critères, en plus des incitations et des outils pour augmenter la confiance des prescripteurs, permettent de développer le marché des biosimilaires.

Le premier est l'information scientifique apportée par les réseaux de visite médicale et les équipes de médecins régionaux des laboratoires commercialisant des médicaments biosimilaires. Elle permet d'apporter des informations sur les biosimilaires et de répondre aux différentes questions des professionnels de Santé.

Cette visite médicale se fait majoritairement et historiquement auprès des médecins et des pharmaciens hospitaliers, à l'image du portefeuille des biosimilaires existant actuellement dont la quasi-majorité sont à prescription initiale hospitalière. C'est important pour un laboratoire dans le cadre du respect du bon usage du médicament de pouvoir accompagner les professionnels de santé sur les médicaments biosimilaires qu'ils commercialisent. Cet

accompagnement peut se faire via la présentation de brochures explicatives (non spécifique à un laboratoire pharmaceutique) sur les médicaments biosimilaires.

D'autre part, chaque biosimilaire doit être prescrit selon un nom de marque suivi de sa dénomination commune internationale (DCI). Il est donc indispensable que le médecin ait connaissance des différents noms de marque afférents à la DCI de chaque biosimilaire.

De plus, le fait de présenter les spécificités de son produit, tels que comment utiliser son dispositif médical lors d'une injection sous cutanée par exemple, permet d'aider le prescripteur dans le choix le plus adapté pour son patient.

Enfin, l'arrivée des médicaments biosimilaires et des laboratoires qui les commercialisent ont dû trouver leur place aux côtés des laboratoires historiques commercialisant les médicaments biologiques de référence. Ces derniers ont dû et doivent encore accepter que la création de ce statut de médicament biosimilaire répond à un besoin de soutenabilité financière du système de santé afin de pouvoir soigner l'ensemble des patients et d'assurer l'accès aux nouvelles innovations.

En conclusion, l'engagement et l'accompagnement des professionnels de santé par les réseaux de visite médicale demeurent indispensables pour le respect du bon usage du médicament et dans le cas précis des médicaments biosimilaires. Des actions telles que l'accompagnement de la prise en charge du patient ou bien la formation des différents acteurs de santé sont essentiels. Cela permettra de positionner le laboratoire pharmaceutique comme un partenaire de santé pérenne.

## **B. Il est indispensable que les patients adhèrent à leurs traitements**

La confiance envers les médicaments biosimilaires est importante pour les médecins mais elle l'est tout autant pour les patients. Le patient est un acteur clé dans la pérennité de ce marché. Il est le dernier maillon d'une longue chaîne et son accord est décisif pour la prescription et l'acceptation d'un produit biosimilaire.

La pédagogie et les explications du médecin sont donc fondamentales pour obtenir l'acceptation du patient. En revanche, des disparités sont observées selon les médecins dans la réussite de l'adhésion des patients. En effet, selon les médecins, le temps consacré à l'apport des informations nécessaires varie et la force de conviction est changeante.

Le médecin est là pour aider le patient à co-construire et assurer la bonne observance. Pour développer et pérenniser les produits biosimilaires, le médecin devra passer par un discours transparent, éducatif et respectueux des choix du patient, en vue d'instaurer une relation de confiance. C'est ce que nous appelons la décision médicale partagée, elle doit être garantie pour assurer une acceptation des patients dans les meilleures conditions.

Plusieurs acteurs, autres que les médecins, investissent des forces pour accompagner le patient vers une compréhension des médicaments biosimilaires.

L'EMA et l'Industrie pharmaceutique par exemple proposent des brochures explicatives adressées aux associations de patients afin de répondre aux questions que les patients peuvent se poser [54] :

- Qu'est-ce qu'un médicament biosimilaire ?
- Les médicaments biosimilaires sont-ils des médicaments génériques des médicaments biologiques ?
- Un médicament biosimilaire est-il aussi efficace et bien toléré que son biomédicament de référence ?

Les associations de patients ont également un rôle de plus en plus affirmé dans le système de santé. Elles sont devenues des partenaires incontournables dans la relation patient, médecin et institutions de santé. Elles proposent beaucoup d'outils informatifs pour diffuser leurs connaissances sur une maladie et les traitements associés. Étant eux-mêmes souvent des patients, les membres de ces associations peuvent se mettre plus facilement à la place des nouveaux patients et donc mieux les comprendre.

Par exemple, l'International League of Associations for Rheumatology (ILAR) dans l'article « *Preconceived notions about biosimilars - a French experience* » de juin 2020 [55] évoque les préjugés concernant les médicaments biosimilaires. L'objectif est de montrer qu'avec des informations fondées et correctes, le patient pourra plus facilement être en confiance et donc accepter le produit biosimilaire. Cette association aborde le fait qu'expliquer au patient ce qu'est un biosimilaire pour un médecin prend trop de temps alors qu'en réalité ce temps pédagogique consommé (et non perdu) est essentiel pour obtenir l'acceptation du patient. Elle explique également la notion préconçue sur le fait que l'effet nocebo est souvent présenté comme une hypothèse pour expliquer les échecs d'interchangeabilité (définition partie IV. A. a. 1.). Cependant, à ce jour, il n'y a aucune preuve scientifique confirmant cette hypothèse.

### **C. Développer dans un premier temps l'interchangeabilité**

Il est important d'asseoir la confiance et l'expérience des médecins et des patients sur les médicaments biosimilaires afin d'assurer la viabilité de ce marché. Elles permettront d'éviter le même écueil que celui des médicaments génériques (voir partie II. B. a.). À l'heure d'aujourd'hui, le développement de l'interchangeabilité, semble être le meilleur moyen pour assurer une relation éclairée entre le médecin et le patient. Elle permet également d'accroître les connaissances sur les traitements, sur leurs fonctionnements et d'impliquer les médecins sur ce sujet.

La hausse de prescription de produits biosimilaires permettra également aux pharmaciens d'officine, quant à eux, d'augmenter leurs expériences en conseillant les patients et en assurant une bonne délivrance et suivi des médicaments biosimilaires au comptoir. En effet, l'enquête que nous avons menée, montre bien que la fréquence de délivrance a un impact direct sur le niveau de connaissances des pharmaciens d'officine (Figure19).



## **V. Conclusion**

Les médicaments biosimilaires sont des médicaments complexes, issus des biotechnologies. Leurs prescriptions, leurs prises en charge et leurs utilisations doivent donc être contrôlées au même titre que leurs médicaments biologiques de référence.

Les médicaments biosimilaires constituent un enjeu essentiel pour l'avenir de notre système de santé. D'une part, ils répondent à un intérêt de santé publique en facilitant l'accès aux soins à un plus grand nombre de patients et en proposant une offre plus large limitant les tensions d'approvisionnement. D'autre part, l'intérêt économique de ces produits est considérable puisqu'ils permettent de générer des économies pour le système de santé en encourageant la concurrence et en faisant baisser les prix du marché tout en étant aussi efficaces et sûrs que leurs médicaments biologiques de référence.

Au regard des éléments sus mentionnés dans cette thèse, la substitution des médicaments biosimilaires en France ne semble pas être un levier clé à date.

Le pharmacien d'officine est un acteur de proximité essentiel pour les patients et le système de santé, son expertise est primordiale et nécessite des connaissances solides sur les médicaments biosimilaires. Une fois que l'ensemble des acteurs seront formés et expérimentés aux médicaments biosimilaires et qu'en parallèle, les conditions de sécurité sanitaire et de traçabilité des produits seront réglées, nous pourrons envisager la mise en place de la substitution.

En attendant, l'accompagnement, la pédagogie, les mesures incitatives sont autant de leviers sur lesquels nous pouvons agir afin d'accroître les compétences de tous.

Ainsi, le développement des connaissances, de l'adhésion et de l'expérience de l'ensemble des acteurs est la solution *sine qua non* à la mise en place optimale de la substitution des médicaments biosimilaires en France.

La croissance du marché de ces produits est fortement conditionnée à l'engagement de chaque acteur de santé qui partage la même devise : placer le patient au cœur du système de santé.

## **Bibliographie**

- [1] INSEE, « Population par âge - Tableau de l'économie française », 2020. Disponible sur : <https://www.insee.fr/fr/statistiques/4277619?sommaire=4318291>
- [2] Ministère des finances et des comptes publics, « Trésor Eco, Lettre n°145, Quel avenir pour le dispositif de prise en charge des affections de longue durée (ALD) ? », Avril 2015. Disponible sur : <https://www.tresor.economie.gouv.fr/Articles/2015/04/15/tresor-eco-n-145-quel-avenir-pour-le-dispositif-de-prise-en-charge-des-affections-de-longue-duree-ald>
- [3] LEEM, «Les biomédicaments, une nouvelle génération de traitements» , 2011. <https://www.leem.org/les-biomedicaments-une-nouvelle-generation-de-traitements>
- [4] ANSM, «Les médicaments génériques : des médicaments à part entière» Décembre 2012. Disponible sur : [https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/ansm\\_rapport-generiques\\_decembre2012-v2.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/ansm_rapport-generiques_decembre2012-v2.pdf)
- [5] Audition de Mme Agnès Buzyn, «Projet de loi de financement de la sécurité sociale pour 2018», Octobre 2017. Disponible sur : <http://www.senat.fr/compte-rendu-commissions/20171016/soc.html>
- [6] Légifrance, Loi de Financement de la Sécurité Sociale 2014, article 47. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000028372809/>
- [7] Légifrance, Loi de Financement de la Sécurité Sociale 2020, article 42. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000039675317>
- [8] ANSM, «Etats des lieux sur les médicaments biosimilaires», Mai 2016. Disponible sur : <https://biogaran.fr/wp-content/uploads/2021/03/1.-Rapport-biosimilaires-2mai2016.pdf>
- [9] ANSM, « Les médicaments biosimilaires». Disponible sur : [https://www.ansm.sante.fr/Activites/Medicaments-biosimilaires/Les-medicaments-biosimilaires/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Medicaments-biosimilaires/Les-medicaments-biosimilaires/(offset)/0)
- [10] J. Windisch, «Biosimilars versus originators: similarities and differences from development to approval,» *International Journal of Clinical Rheumatology*, 2015. Disponible sur : <https://www.openaccessjournals.com/articles/biosimilars-versus-originators-similarities-and-differences-from-development-to-approval.pdf>

- [11] EvaluatePharma®, «World Preview 2020, Outlook to 2026» 2020. Disponible sur : <https://www.evaluate.com/thought-leadership/pharma/evaluatepharma-world-preview-2020-outlook-2026>
- [12] EvaluatePharma®, «Preview 2019, Outlook to 2024 World» 2019. Disponible sur : <https://www.evaluate.com/thought-leadership/pharma/evaluatepharma-world-preview-2019-outlook-2024>
- [13] LEEM, «Marché mondial», 2020. Diponible sur : <https://www.leem.org/marche-mondial#:~:text=En%202019%2C%20le%20march%C3%A9%20mondial,5%25%20par%20rapport%20%C3%A0%202018>
- [14] ANSM, «Liste de référence des groupes biologiques similaires». Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/documents/reference/medicaments-biosimilaires>
- [15] GEMME, «Medicaments génériques 2020, une année pas comme les autres ...», 2021. Disponible sur : [http://www.medicamentsgeneriques.info/sites/default/files/press/mailling\\_cp\\_gemme\\_generiques\\_chiffres\\_2020\\_une\\_annee\\_pas\\_comme\\_les\\_autres.pdf](http://www.medicamentsgeneriques.info/sites/default/files/press/mailling_cp_gemme_generiques_chiffres_2020_une_annee_pas_comme_les_autres.pdf)
- [16] Agence Européenne du Médicament, «Les médicaments biosimilaires dans l'UE - Guide d'information destiné aux professionnels de la santé», 2019. Disponible sur : [https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/biosimilars-eu-information-guide-healthcare-professionals\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/biosimilars-eu-information-guide-healthcare-professionals_fr.pdf)
- [17] LEEM, «Chapitre 4, la réglementation du médicament». Disponible sur : <https://www.leem.org/sites/default/files/Reglementation-02.pdf>
- [18] HAS, «Le parcours du médicament en France». Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-03/le\\_parcours\\_du\\_medicaments\\_en\\_france.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-03/le_parcours_du_medicaments_en_france.pdf)
- [19] Ministère des affaires sociales et de la santé, «Décret n° 2016-349 du 24 mars 2016 relatif à la procédure et aux conditions d'inscription des spécialités pharmaceutiques sur la liste mentionnée à l'article L. 162-22-7 du code de la sécurité sociale», 2016. Disponible sur : [http://www.omedit-idf.fr/wp-content/uploads/2016/04/Decret2016-349\\_24032016\\_JO72du25032016.pdf](http://www.omedit-idf.fr/wp-content/uploads/2016/04/Decret2016-349_24032016_JO72du25032016.pdf)
- [20] CEPS, «Rapport d'activité 2014/2015», 2015. Disponible sur : [https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/ra\\_2014\\_final\\_v2\\_01102015.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/ra_2014_final_v2_01102015.pdf)

- [21] LEEM et CEPS, «Accord-cadre entre les entreprises du médicament (LEEM) et le CEPS», 5 mars 2021. Disponible sur : [https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/accord\\_cadre\\_21-24\\_signe.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/accord_cadre_21-24_signe.pdf)
- [22] ANSM, «Rapport : états des lieux sur les médicaments biosimilaires», Septembre 2013. Disponible sur : <http://www.omedit-idf.fr/wp-content/uploads/2017/10/Etat-des-lieux-ANSM-2013.pdf>
- [23] CNAM, «Rapport charges et produits 2018», 2017. Disponible sur : [https://www.ameli.fr/sites/default/files/rapport-activite-charges-produits-18\\_assurance-maladie.pdf](https://www.ameli.fr/sites/default/files/rapport-activite-charges-produits-18_assurance-maladie.pdf)
- [24] Ministère des solidarités et de la santé, «Stratégie nationale de santé 2018-2022». Disponible sur : [https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/dossier\\_sns\\_2017\\_vdef.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/dossier_sns_2017_vdef.pdf)
- [25] Légifrance, Loi de Financement de la Sécurité Sociale 2017, article 96. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFARTI000033680788>
- [26] Assemblée National, «2ème séance : Projet de loi de financement de la sécurité sociale pour 2021», Octobre 2020. Disponible sur : [http://videos.assemblee-nationale.fr/video.9732130\\_5f92d210f2d99](http://videos.assemblee-nationale.fr/video.9732130_5f92d210f2d99)
- [27] Ordre national des pharmaciens, «Biosimilaires : la loi de financement de la Sécurité sociale pour 2020 supprime le droit de substitution», 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>
- [28] Ordre national des pharmaciens, «Les 50 propositions de l'Ordre national des pharmaciens», Juin 2020. Disponible sur : <http://www.ordre.pharmacien.fr/layout/set/print/layout/set/print/content/download/506576/2294386/version/1/file/50+Propositions+en+synth%C3%A8se.pdf>
- [29] UGDPO, FEDERGY, LE COLLECTIF, FSPF, USPO, ANEPF, et APR, «Biosimilaires : Pour une substitution pleine et entière», Décembre 2018. Disponible sur : <http://www.collectif-groupements-pharmaciens.fr/download/LettreProfessionBiosimilairesV4logosignatures.pdf>
- [30] 15 associations de patients, «Substitution des médicaments biologiques par des biosimilaires en officine : les malades inquiets pour leur sécurité et leur bien-être !», 2019. Disponible sur :

[https://www.europadonna.fr/wp-content/uploads/2019/10/Tribune\\_associations\\_substitution\\_Vdef.pdf](https://www.europadonna.fr/wp-content/uploads/2019/10/Tribune_associations_substitution_Vdef.pdf)

- [31] CNAM, «Rapport charges et produits 2021», 2020. Disponible sur : [https://assurance-maladie.ameli.fr/sites/default/files/2020-07\\_rapport-propositions-pour-2021\\_assurance-maladie\\_1.pdf](https://assurance-maladie.ameli.fr/sites/default/files/2020-07_rapport-propositions-pour-2021_assurance-maladie_1.pdf)
- [32] LEEM, «Biosimilaires : des médicaments comme les autres ?». Disponible sur : <https://www.leem.org/100-questions/biosimilaires-des-medicaments-comme-les-autres>
- [33] GEMME, «Le GEMME confirme sa position en faveur de l’interchangeabilité (par le médecin) et se positionne en faveur de la substitution (par le pharmacien) dans des conditions économiques et pratiques à définir», 2019. Disponible sur : <http://www.medicamentsgeneriques.info/medicaments-biosimilaires-le-gemme-confirme-sa-position-en-faveur-de-l-interchangeabilite-par-le>
- [34] Commission des affaires sociales, «Compte rendu du Mercredi 16 Octobre 2019», 2019. Disponible sur : [https://www.assemblee-nationale.fr/dyn/15/comptes-rendus/cion-soc/115cion-soc1920008\\_compte-rendu](https://www.assemblee-nationale.fr/dyn/15/comptes-rendus/cion-soc/115cion-soc1920008_compte-rendu)
- [35] CNIL, «Le Dossier Pharmaceutique (DP)», 2016. <https://www.cnil.fr/fr/le-dossier-pharmaceutique-dp>
- [36] Ordre national des pharmaciens, «Loi ASAP : les mesures qui concernent les pharmaciens», 2020. Disponible sur : <http://www.ordre.pharmacien.fr/Communications/Les-actualites/Loi-ASAP-les-mesures-qui-concernent-les-pharmaciens>
- [37] USPO et FSPF, «Médicaments biosimilaires : faites confiance aux officinaux !», Février 2020. Disponible sur : <https://uspo.fr/medicaments-biosimilaires-faites-confiance-aux-officinaux/#:~:text=Il%20faut%20faire%20confiance%20aux,dans%20la%20substitution%20des%20biosimilaires>
- [38] CVAO et Association Pharma Système, «La lettre du CVAO n°11», Novembre 2018. Disponible sur : <https://www.theragora.fr/revues/Lettre%20CVAO%20num%C3%A9ro%2010%202018%204%20pages%20PHSQ.pdf>
- [39] Journal officiel de la république française, «Arrêté du 31 juillet 2019 définissant les orientations pluriannuelles prioritaires de développement professionnel continu

pour les années 2020 à 2022», 2019. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000038858372/>

- [40] HAS, «Guide sur le bon usage des médicaments biosimilaires», 2017. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-11/bum\\_medicaments\\_biosimilaires\\_v1.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-11/bum_medicaments_biosimilaires_v1.pdf)
- [41] E. Leonard et al., «Factors Affecting Health Care Provider Knowledge and Acceptance of Biosimilar Medicines: A Systematic Review», *JMCP*, vol. 25 (1), pp. 102-112, 2019. Disponible sur : [https://www.jmcp.org/doi/10.18553/jmcp.2019.25.1.102?url\\_ver=Z39.88-2003&rft\\_id=ori:rid:crossref.org&rft\\_dat=cr\\_pub%20%20pubmed](https://www.jmcp.org/doi/10.18553/jmcp.2019.25.1.102?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori:rid:crossref.org&rft_dat=cr_pub%20%20pubmed)
- [42] O. Sidikou et al., «Biosimilars: What do clinicians actually think?» *European Journal of Hospital Pharmacy*, vol. 23, pp. A47 - A48, 2018. Disponible sur : [https://ejhp.bmj.com/content/23/Suppl\\_1/A47.2](https://ejhp.bmj.com/content/23/Suppl_1/A47.2)
- [43] M. Beck et al., «Rheumatologists' perceptions of biosimilar medicines prescription: findings from a French web-based survey» *BioDrugs*, vol. 30, pp. 585 - 592, 2016. Disponible sur : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27848166/>
- [44] Ministère des solidarités et de la santé, «Instruction n° DSS/1C/DGOS/PF2/2018/42 du 19 février 2018 relative à l'incitation à la prescription hospitalière de médicaments biologiques similaires lorsqu'ils sont délivrés en ville», 2018. Disponible sur : [https://solidarites-sante.gouv.fr/fichiers/bo/2018/18-03/ste\\_20180003\\_0000\\_0090.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/fichiers/bo/2018/18-03/ste_20180003_0000_0090.pdf)
- [45] Ministère des solidarités et de la santé, «Expérimentation pour l'incitation à la prescription hospitalière de médicaments biologiques similaires délivrés en ville», 2019. Disponible sur : <https://solidarites-sante.gouv.fr/systeme-de-sante-et-medico-social/parcours-des-patients-et-des-usagers/article-51-lfss-2018-innovations-organisationnelles-pour-la-transformation-du/article/experimentation-pour-l-incitation-a-la-prescription-hospitaliere>
- [46] OMEDIT d'Ile de France, «Résultats du 2e appel à projets / Incitation à la prescription hospitalière de biosimilaires délivrés en ville (groupe adalimumab)», Avril 2019. Disponible sur : <http://www.omedit-idf.fr/in/>
- [47] OMEDIT de Normandie, «Retours sur l'enquête liée à l'expérimentation article 51 biosimilaires», Avril 2019. Disponible sur :

<https://www.omedit-normandie.fr/media-files/17545/resultats-enquete-vf.pdf>

- [48] Légifrance, Loi de Financement de la Sécurité Sociale 2020, article 64. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000039675317>
- [49] ARS Occitanie, «Contrat d'Amélioration de la Qualité et de l'Efficienc des Soins (CAQES) Article», 2020. Disponible sur : <https://www.occitanie.ars.sante.fr/contrat-damelioration-de-la-qualite-et-de-lefficiency-des-soins-caques#:~:text=%C2%AB%20Le%20nouveau%20CAQES%20initialement%20pr%C3%A9vu,au%201er%20janvier%202021>
- [50] Assurance Maladie, «La rémunération sur objectifs de santé publique (Rosp) pour le médecin», 2020. Disponible sur : <https://www.ameli.fr/indre-et-loire/medecin/exercice-liberal/remuneration/remuneration-objectifs/nouvelle-rosp>
- [51] CNAM, «Rapport charges et produits 2019» 2018. Disponible sur : [https://assurance-maladie.ameli.fr/sites/default/files/2018-07\\_rapport-propositions-pour-2019\\_assurance-maladie.pdf](https://assurance-maladie.ameli.fr/sites/default/files/2018-07_rapport-propositions-pour-2019_assurance-maladie.pdf)
- [52] CNAM, «Rapport charges et produits 2020» 2019. Disponible sur : [https://assurance-maladie.ameli.fr/sites/default/files/2019-07\\_rapport-propositions-pour-2020\\_assurance-maladie.pdf](https://assurance-maladie.ameli.fr/sites/default/files/2019-07_rapport-propositions-pour-2020_assurance-maladie.pdf)
- [53] Caducee.net, «ROSP : les médecins largement insatisfait», 2019. Disponible sur : <https://www.caducee.net/actualite-medicale/14421/rosp-les-medecins-largement-insatisfaits.html>
- [54] Agence Européenne du médicament, «Que dois-je savoir sur les Médicaments Biosimilaires, information pour les patients», 2017. Disponible sur : [http://www.omedit-idf.fr/wp-content/uploads/2017/10/EMA\\_brochure\\_information\\_patient\\_avril2017.pdf](http://www.omedit-idf.fr/wp-content/uploads/2017/10/EMA_brochure_information_patient_avril2017.pdf)
- [55] J-D Chohen et al., «Preconceived notions about biosimilars - a French experience» *Springer*, 2020. Disponible sur : <https://link.springer.com/article/10.1007/s10067-020-05229-7>

**ANNEXE 1 : Liste des médicaments biosimilaires commercialisés depuis le 7 avril 2021.**

DCI	Médicament biologique de référence (Laboratoire)	Médicament biosimilaire (Laboratoire)
<b>Adalimumab</b>	Humira® (Abbvie)	Amgevita® (Amgen) Hyrimoz® (Sandoz) Hulio® (Mylan) Idacio® (Fresenius Kabi) Imraldi® (Biogen)
<b>Bevacizumab</b>	Avastin® (Roche)	Mvasi® (Amgen) Zirabev® (Pfizer) Aybintio® (Samsung Bioepis)
<b>Enoxaparine</b>	Lovenox® (Sanofi)	Enoxaparine Crusia® (Biogaran) Inhixa® (Mylan) Enoxaparine Arrow® (Arrow)
<b>Epoétine alpha</b>	Eprex® (Janssen Cilag)	Retacrit® (Pfizer) Binocrit® (Sandoz)
<b>Étanercept</b>	Enbrel® (Pfizer)	Benepali® (Biogen) Erelzi® (Sandoz)
<b>Filgrastim</b>	Neupogen® (Amgen)	Zarzio® (Sandoz) Tevagrastim® (Teva) Nivestim® (Pfizer) Accofil® (Arrow)
<b>Follitropine alpha</b>	Gonal-f® (Merck)	Ovaleap® (Theramex) Bemfola® (Gedeon Richter)
<b>Infliximab</b>	Remicade® (MSD)	Remsima® (Celltrion) Inflectra® (Pfizer) Flixabi® (Biogen)
<b>Insuline asparte</b>	Novorapid® (Novo Nordisk)	Insuline asparte Sanofi® (Sanofi)
<b>Insuline glargine</b>	Lantus® (Sanofi)	Abasaglar® (Lilly)
<b>Pegfilgrastim</b>	Neulasta® (Amgen)	Fulphila® (Mylan) Pelmeg® (Mundipharma) Ziextenzo® (Sandoz) Cegfila® (Biogaran) Pelgraz® (Accord Healthcare) Nyvepria® (Pfizer)
<b>Rituximab</b>	Mabthera® (Roche)	Truxima® (Biogaran) Rixathon® (Sandoz) Ruxience® (Pfizer)
<b>Somatropine</b>	Génotonorm® (Pfizer)	Omnitrope® (Sandoz)
<b>Teriparatide</b>	Forsteo® (Lilly)	Movymia® (EG labo) Terrosa® (Arrow) Livogiva® (Theramex)
<b>Trastuzumab</b>	Herceptin® (Roche)	Ontruzant® (MSD) Ogivri® (Mylan) Kanjinti® (Amgen) Herzuma® (Celltrion) Trazimera® (Pfizer) Zercepac® (Accord Healthcare)



## ANNEXE 2 : Lettre d'introduction au questionnaire

# Médicaments biosimilaires : votre avis compte !

---



Madame, Monsieur,

Actuellement en fin d'études de pharmacie à la faculté de Tours, je réalise ma thèse sur le développement des médicaments biosimilaires.

Les futurs enjeux démographiques, les nouvelles offres de soins onéreuses et les ressources de plus en plus limitées encouragent à réfléchir sur un nouveau modèle médico-économique efficient pour les produits de santé. Les biosimilaires peuvent être une des solutions. En moyenne, ils sont 20% à 30% moins chers que leur biologique de référence<sup>(1)</sup>. Source d'économies, leur développement semble donc être indispensable pour la pérennité de notre système de santé.

Je souhaite mener une enquête nationale, totalement anonyme et personnelle, auprès des pharmaciens d'officine afin de faire un état des lieux de leurs connaissances et expériences liées aux médicaments biosimilaires ainsi que leurs points de vue sur une potentielle substitution.

Je vous remercie par avance des quelques minutes que vous consacrerez à ce questionnaire.

Bien cordialement,  
Juliette Courtigné (courtigne.juliette@gmail.com)

Les résultats vous seront communiqués une fois l'ensemble des données collectées et analysées.

(1) Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. Rapport : Etats des lieux sur les médicaments biosimilaires septembre 2013.

---

## **ANNEXE 3 : Questionnaire pour les pharmaciens d'officine.**

Enquête officinale :  
**Médicaments biosimilaires : votre avis compte !**

### **CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION DE L'ENQUETE**

**1- Dans quelle région votre pharmacie se situe-t-elle ?**

- Auvergne-Rhône-Alpes
- Bourgogne-Franche-Comté
- Bretagne
- Centre-Val de Loire
- Corse
- Grand Est
- Hauts-de-France
- Île-de-France
- Normandie
- Nouvelle-Aquitaine
- Occitanie
- Pays de la Loire
- Provence-Alpes-Côte d'Azur
- Guadeloupe
- Martinique
- Guyane
- La Réunion
- Mayotte

**2- Quel âge avez-vous ?**

- Moins de 30 ans
- Entre 30 et 39 ans
- Entre 40 et 49 ans
- Entre 50 et 59 ans
- Entre 60 et 69 ans
- Entre 70 et 79 ans

**3- Quel est votre statut ?**

- Titulaire
- Adjoint
- Remplaçant (thésé ou non)

**4- Quelle est la typologie de votre pharmacie ?**

- Pharmacie de ville
- Pharmacie rurale
- Pharmacie de centre commercial

## CONNAISSANCES ET DELIVRANCE DES MEDICAMENTS BIOSIMILAIRES

- 5- Vous considérez que vos connaissances pour les médicaments biosimilaires sont :
- Très bonnes
  - Bonnes
  - Moyennes
  - Insuffisantes
- 6- Sélectionnez parmi les informations suivantes, celles que vous pensez vraies concernant les médicaments biosimilaires (plusieurs réponses possibles) :
- C'est un médicament de structure identique à son produit de référence
  - C'est un biomédicament de moindre qualité
  - L'efficacité et la sécurité d'un médicament biosimilaire sont comparables à celles de son médicament biologique de référence
  - C'est un générique de biomédicament
  - La prescription de ces médicaments s'effectue en dénomination commune internationale
  - C'est un médicament produit à partir d'une cellule ou d'un organisme vivant
- 7- Lesquels de ces produits sont des médicaments biosimilaires ?
- Amgevita®
  - Zarzio®
  - Retacrit®
  - Omnitrope®
  - Abasaglar®
  - Ovaleap®
  - Movymia®
  - Inhixa®
  - Binocrit®
  - Pelgraz®

Liste des médicaments biosimilaires commercialisés en France (mise à jour 01/04/2021) :

DCI	Médicament biologique de référence	Médicament biosimilaire
Adalimumab	Humira®	Amgevita® Hyrimoz® Hulio® Idacio® Imraldi®
Bevacizumab	Avastin®	Mvasi® Zirabev® Aybintio®
Enoxaparine	Lovenox®	Enoxaparine Crusia® Inhixa® Enoxaparine Arrow®
Epoétine alpha	Eprex®	Retacrit® Binocrit®

Étanercept	Enbrel®	Benepali® Erelzi®
Filgrastim	Neupogen®	Zarzio® Tevagrastim® Nivestim® Accofil®
Follitropine alpha	Gonal-f®	Ovaleap® Bemfol®
Infliximab	Remicade®	Remsima® Inflectra® Flixabi®
Insuline asparte	Novorapid®	Insuline asparte Sanofi®
Insuline glargine	Lantus®	Abasaglar®
Pegfilgrastim	Neulasta®	Fulphila® Pelmeg® Ziextenzo® Cegfila® Pelgraz® Nyvepria®
Rituximab	Mabthera®	Truxima® Rixathon®
Somatropine	Génotonorm®	Omnitrope®
Teriparatide	Forsteo®	Movymia® Terrosa® Livogiva®
Trastuzumab	Herceptin®	Ontruzant® Ogivri® Kanjinti® Herzuma® Trazimera® Zercepac®

8- Délivrez-vous des biomédicaments (médicaments biologiques de référence ou biosimilaires) dans votre pharmacie :

- Plus d'une fois par jour
- 1 fois par jour
- 2 à 3 fois par semaine
- 1 fois par semaine
- 1 fois par mois
- Je n'en délivre jamais

9- Quand vous délivrez ces biomédicaments (médicaments biologiques de référence ou biosimilaires), quelle est la fréquence de délivrance des médicaments biosimilaires uniquement ?

- Plus d'une fois par jour
- 1 fois par jour
- 2 à 3 fois par semaine
- 1 fois par semaine
- 1 fois par mois
- Je n'en délivre jamais

10- Pensez-vous que le développement des médicaments biosimilaires est important pour la pérennité du système de santé français et notamment suite aux dépenses abyssales engendrées par la crise covid19 :

- Tout à fait d'accord
- D'accord
- Neutre
- Pas d'accord
- Pas du tout d'accord

11- Pensez-vous que les médicaments biosimilaires génèrent suffisamment d'économies pour le système de santé français ?

- Oui
- Non
- Sans avis

#### POINT DE VUE CONCERNANT LA SUBSTITUTION

La substitution des médicaments biosimilaires fut ajoutée dans la Loi de Financement de la Sécurité Sociale (LFSS) en 2014, cependant, le décret d'application n'est jamais paru et le gouvernement a voté son abrogation lors de la LFSS de 2020.

(La substitution est la pratique qui consiste, pour le pharmacien d'officine, à délivrer un médicament à la place d'un autre médicament équivalent et interchangeable sans en référer au prescripteur)

12- Êtes-vous plutôt favorable à la substitution d'un médicament biologique de référence par un biosimilaire à l'heure actuelle ?

- Oui
- Non

13- Si oui question 12) Pour quelles raisons ? (Plusieurs réponses possibles)

- Intérêt économique des médicaments biosimilaires
- Bonne coordination entre les acteurs
- Faciliter les conditions de délivrance de ces produits
- Moins de contraintes pour les stocks
- Parfaitement formé (bonnes connaissances)
- Service supplémentaire apporté au patient (conseils)
- Autres

14- Si non question 12) Pour quelles raisons ? (Plusieurs réponses possibles)

- Manque de confiance dans ces médicaments
- Manque de connaissances sur ces produits et sur leurs utilisations
- Incertitudes sur les effets indésirables
- Traçabilité, surveillance et sécurité du patient non assurées
- Refus des patients
- Suivi compliqué entre les professionnels de santé (coordination)
- Modalités de substitution à définir
- Autres

## FORMATIONS ET EVOLUTION DU METIER

15- Souhaiteriez-vous être davantage formé sur les médicaments biosimilaires ?

- Oui
- Non

16- Si non, question 15) pour quelles raisons ? (Plusieurs réponses possibles)

- Manque de temps
- Manque d'intérêt pour le sujet
- Suffisamment de connaissances
- Préférence pour les médicaments biologiques
- Autres

17- Si oui question 15) dans quel but ? (Plusieurs réponses possibles)

- Mettre à jour vos connaissances et donc augmenter votre confiance
- Améliorer la prise en charge des patients
- Être prêt à répondre aux patients sur des sujets comme : le mode d'administration, les spécificités des médicaments biosimilaires, les études cliniques, la fabrication, l'économie ...
- Être davantage prêt pour l'arrivée future de la substitution des médicaments biosimilaires
- Autres

18- Si oui question 15) sous quel format ? (Plusieurs réponses possibles)

- Formation continue sur une plateforme numérique (e-learning)
- Conférences
- Brochures explicatives
- Présentation et manipulation des médicaments biosimilaires avec leurs dispositifs d'administration dans votre officine
- Autres

19- La substitution des médicaments biosimilaires n'étant pas possible à cette date : pensez-vous que la mise en place de programmes d'éducation thérapeutique des patients en officine pour les médicaments biosimilaires peut permettre d'augmenter vos connaissances et votre expérience sur ce sujet ?

- Oui
- Non

Je vous remercie d'avoir pris le temps de répondre à ce questionnaire.

#### **ANNEXE 4 : Extraction de données supplémentaires.**

Connaissances \ Age	Très bonnes	Bonnes	Moyennes	Insuffisantes
<b>Moins de 30 ans</b>	2 (0,7 %)	15 (4,8 %)	23 (7,8 %)	12 (4,1 %)
<b>Entre 30 et 39 ans</b>	1 (0,3 %)	18 (6,1 %)	30 (10,2 %)	8 (2,7 %)
<b>Entre 40 et 49 ans</b>	2 (0,7 %)	26 (8,9 %)	39 (13,3 %)	13 (4,4 %)
<b>Entre 50 et 59 ans</b>	2 (0,7 %)	13 (4,4 %)	42 (14,3 %)	22 (7,5 %)
<b>Entre 60 et 69 ans</b>	0 (0,0 %)	5 (1,7 %)	15 (5,1 %)	5 (1,7 %)
<b>Entre 70 et 79 ans</b>	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)

Tableau XXII : Répartition des pharmaciens selon leurs connaissances et leur âge.

Connaissances \ Fréquence	Très bonnes	Bonnes	Moyennes	Insuffisantes
<b>Plus d'une fois par jour</b>	0 (0,0 %)	4 (1,4 %)	5 (1,7 %)	2 (0,7 %)
<b>1 fois par jour</b>	0 (0,0 %)	8 (2,7 %)	13 (4,4 %)	7 (2,4 %)
<b>2 à 3 fois par semaine</b>	2 (0,7 %)	14 (4,8 %)	38 (13,0 %)	10 (3,4 %)
<b>1 fois par semaine</b>	3 (1,0 %)	28 (9,6 %)	42 (14,3 %)	18 (6,1 %)
<b>1 fois par mois</b>	2 (0,7 %)	20 (6,8 %)	42 (14,3 %)	14 (4,8 %)
<b>Je n'en délivre jamais</b>	0 (0,0 %)	2 (0,7 %)	6 (2,0 %)	8 (2,7 %)
<b>Pas de réponse</b>	0 (0,0 %)	1 (0,3 %)	3 (1,0 %)	1 (0,3 %)

Tableau XXIII : Répartition des pharmaciens selon leurs connaissances et la fréquence de délivrance des médicaments biosimilaires.

Connaissances \ Position sur la substitution	Favorable	Défavorable
<b>Très bonnes</b>	5 (1,7 %)	2 (0,7 %)
<b>Bonnes</b>	72 (24,6 %)	5 (1,7 %)
<b>Moyennes</b>	121 (41,3 %)	28 (9,6 %)
<b>Insuffisantes</b>	43 (14,7 %)	17 (5,8 %)

Tableau XXIV : Répartition des pharmaciens selon leur position sur la substitution et leurs connaissances.


## ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné (e) ..... Juliette Courtigné .....

Déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. (*Décret n°92-657 du 13 juillet 1992*)

En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire.

Signature :





**SIGNATURES DU DIRECTEUR DE THESE ET DU DOYEN**

N° Étudiant : 214061107

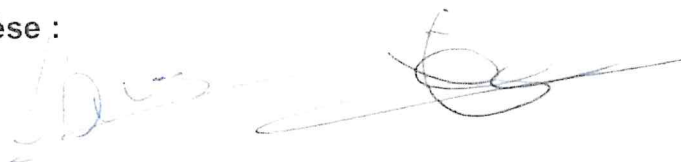
N° Thèse : 51

Nom et Prénom : COURTIGNE Juliette

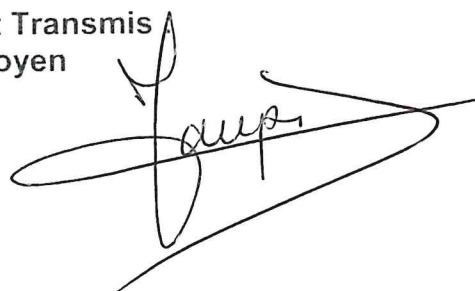
Sujet : La substitution des médicaments biosimilaires est-elle un levier clé pour le développement de ce marché en 2021 : enquête auprès des pharmaciens d'officine

Tours, le : 23 juin 2021

Le(s) Directeur(s) de Thèse :



Vu et Transmis  
Le Doyen



COURTIGNÉ Juliette	N° 51
<p>TITRE DE LA THÈSE</p> <p><b>La substitution des médicaments biosimilaires est-elle un levier clé pour le développement de ce marché en 2021 ? : enquête auprès des pharmaciens d'officine</b></p>	
<p>RÉSUMÉ DE LA THÈSE</p> <p>Les futurs enjeux démographiques, les nouvelles offres de soins onéreuses et les ressources de plus en plus limitées encouragent à réfléchir sur un nouveau modèle médico-économique efficient pour les produits de santé. Le développement du marché des médicaments biosimilaires peut être une solution. D'une part, ils répondent à un intérêt de santé publique en facilitant l'accès aux soins à un plus grand nombre de patients et en proposant une offre plus large limitant les tensions d'approvisionnement. D'autre part, l'intérêt économique de ces produits est considérable puisqu'ils permettent de générer des économies pour le système de santé en encourageant la concurrence et en faisant baisser les prix du marché tout en étant aussi efficaces et sûrs que leurs médicaments biologiques de référence. L'un des leviers clés proposés est la mise en place de la substitution des médicaments biosimilaires en officine. Elle fut ajoutée dans la Loi de Financement de la Sécurité Sociale (LFSS) en 2014, cependant, le décret d'application n'est jamais paru et le gouvernement a voté son abrogation lors de la LFSS de 2020. L'objectif de cette thèse était de faire un état de lieux de l'avancée de cette mesure et également une enquête auprès des pharmaciens d'officine afin d'évaluer leurs connaissances et expériences liées aux médicaments biosimilaires ainsi que leurs points de vue sur une potentielle substitution.</p> <p>Cette enquête a été diffusée du 10/04/2021 au 04/05/2021. 293 questionnaires ont été recueillis. Bien que la majorité des pharmaciens d'officines soit favorable à la substitution (82,3 %), l'enquête nous a permis de mettre en exergue que l'expérience et les connaissances sur ces médicaments complexes sont encore à développer afin d'avoir tous les atouts en main pour une mise en place optimale de la substitution. En effet, la moitié (50,9 %) considère avoir des connaissances moyennes sur les médicaments biosimilaires et 20,5 % insuffisantes. 91,1 % des répondants souhaitent être davantage formés.</p> <p>De plus, les modalités de substitution ne sont pas encore clairement définies, entraînant des incertitudes sur le bon suivi des patients et la bonne traçabilité du produit.</p> <p>Lorsque l'ensemble de ces points seront établis, ce levier permettra, à terme, de développer le marché des médicaments biosimilaires en ville. En attendant, l'accompagnement, la pédagogie, les mesures incitatives sont autant de leviers sur lesquels nous pouvons agir afin d'accroître les compétences de tous.</p> <p>Enfin, le développement des connaissances, de l'adhésion et de l'expérience de l'ensemble des acteurs est la solution sine qua non à la mise en place optimale de la substitution des médicaments biosimilaires en France.</p>	
<p>MOTS-CLÉS SIGNIFICATIFS DE SON CONTENU, ATTRIBUÉS PAR LE CANDIDAT EN LIAISON AVEC LA BIBLIOTHÈQUE UNIVERSITAIRE ET LES MEMBRES DU JURY</p> <p>Médicament biosimilaire, droit de substitution, levier de développement, enquête, pharmacien d'officine</p>	
<p><u>JURY</u></p> <p>PRÉSIDENT : Mme Laurence DOUZIECH- EYROLLES, Professeur, Pharmacien, Faculté de pharmacie - TOURS</p> <p>MEMBRES :</p> <p>Mme Elodie WILMET, Pharmacien et Directrice market access, Astellas - LEVALLOIS PERRET</p> <p>Mme Camille FABRE, Pharmacien et Responsable market access, Sandoz - LEVALLOIS PERRET</p> <p>Mme Nathalie LEFEVRE, Pharmacien titulaire – CHATEAU-LA-VALLIERE</p>	
<p>SOUTENUE LE 23 JUIN 2021</p>	