

ACADÉMIE D'ORLÉANS-TOURS

UNIVERSITÉ DE TOURS

FACULTE DE PHARMACIE « Philippe-Maupas »

Année 2022 - 2023

N° 62.....

THÈSE D'EXERCICE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Par

Mme PASQUET Anaïs
.....
...

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 31 Août 2023

La substitution des médicaments biologiques :
.....

Enquête auprès de pharmaciens d'officine
.....
.....

JURY

Président : Mme MAUPOIL Véronique, Pharmacien, Professeur, Faculté de Pharmacie - TOURS

Membres :

Mme BOIS Stéphanie, Pharmacien titulaire - CHINON

Mme LECRUX Carole, Pharmacien - BOURGUEIL

.....
.....
.....

ANNEE : 2022 - 2023

Directeur : Pr Denys BRAND

Directeur Adjoint : M. Matthieu JUSTE

Assesseurs : M. Gildas PRIE, Mme Mélanie BOUVIN PLEY, Mme Emilie ALLARD-VANNIER, M. Bruno GIRAudeau, Mme Claire POUPLARD

ENSEIGNANTS

12 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ

ALLARD-VANNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
ALLOUCHI	Hassan	CHIMIE PHYSIQUE
BOUDESOCQUE-DELAIE	Leslie	PHARMACOGNOSIE
BRAND	Denys	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BRAIBANT	Martine	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
CHEVALIER	Stéphane	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
CHOURPA	Igor	CHIMIE ANALYTIQUE
CLASTRE	Marc	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
DIMIER-POISSON	Isabelle	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
ENGUEHARD-GUEIFFIER	Cécile	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MAHEO	Karine	PHYSIOLOGIE
MAUPOIL-DAVID	Veronique	PHARMACOLOGIE
MUNNIER	Émilie	PHARMACIE GALENIQUE
VIAUD-MASSUARD	Marie-Claude	CHIMIE ORGANIQUE

6 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ ET PRATICIENS HOSPITALIERS

ANTIER	Daniel	PHARMACIE CLINIQUE
ARLICOT	Nicolas	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
EMOND	Patrick	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
GIRAudeau	Bruno	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatISTIQUES & ÉPIDÉMIOLOGIE
LANOTTE	Philippe	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
POUPLARD	Claire	HEMATOLOGIE

2 PROFESSEURS ÉMERITES

BARIN	Francis	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
THIBAUT	Gilles	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

36 MAITRES DE CONFÉRENCES

AUBREY	Nicolas	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
BESSON	Pierre	PHYSIOLOGIE
BIRER-WILLIAMS	Caroline	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
BONNIER (disponibilité)	Franck	CHIMIE ANALYTIQUE
BORDY	Romain	PHARMACOLOGIE
BOUVIN-PLEY	Mélanie	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BREDELOUX	Pierre	PHARMACOLOGIE
DAVID	Stéphanie	PHARMACIE GALENIQUE
DEBIERRE-GROCKIEGO	Françoise	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
DELAIE	Pierre-Olivier	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DENEVAULT	Caroline	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DOUZIECH-EYROLLES	Laurence	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
DUMAS	Jean-François	BIOCHIMIE GENERALE ET BIOTHERAPIE
GERMON	Stéphanie	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
GLEVAREC	Gaëlle	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE

Mise à jour du 01/09/2022

HERVE-AUBERT	Katel	CHIMIE ANALYTIQUE
JUSTE	Matthieu	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
LAJOIE	Laurie	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
LANOUE	Arnaud	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
MARC	Jillian	BIOMOLECULES ET BIOTECHNOLOGIES VEGETALES
MAVEL	Sylvie	CHIMIE THERAPEUTIQUE
ODIN	Audrey	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
POUPET	Cyril	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
PASQUALIN	Côme	PHARMACOLOGIE
PRIE	Gildas	CHIMIE ORGANIQUE
SAHLI	Ramla	PHARMACOGNOSIE
SOUCE	Martin	CHIMIE ANALYTIQUE
TAUBER	Clovis	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VELGE-ROUSSEL	Florence	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
VERCOUILLIE	Johnny	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VERGOTE	Jackie	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
VIERRON	Emilie	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistiques & ÉPIDÉMIOLOGIE
ZHANG	Bei-Li	PHARMACOLOGIE

3 MAITRES DE CONFÉRENCES ET PRATICIENS HOSPITALIERS

FOUCAULT-FRUCHARD	Laura	PHARMACIE CLINIQUE
FOUCAULT	Amélie	HEMATOLOGIE
MARLET	Julien	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

3 AHU (Assistant Hospitalier Universitaire)

POUPIN	Pierre	BIostatistiques ET SANTE PUBLIQUE
RAMDANI	Yanis	IMMUNOLOGIE
TULOUP	Vianney	PHARMACIE CLINIQUE

3 ATER (Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche)

AMRANE	Dyhia	CHIMIE ORGANIQUE
MEHENNI	Lyes	CHIMIE ANALYTIQUE
VERGER	Alexis	PHARMACIE GALENIQUE

1 PRAG

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

1 contrat d'enseignement

GERBIER (contrat enseig)	Soledad	ANGLAIS
--------------------------	---------	---------

3 CHARGÉS DE RECHERCHE

EPARDAUD	Mathieu	INRAE
MEVELEC	Marie-Noëlle	INRAE
MOIRE	Nathalie	INRAE



SERMENT DE GALIEN

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

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

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

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

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 : 31 Août 2023

L'étudiant
Anaïs Pasquet

Le Doyen de la Faculté
Professeur Denys BRAND

Table des matières

LISTE DES ABREVIATIONS	6
LISTE DES FIGURES.....	8
INTRODUCTION	10
PARTIE 1 : DU MEDICAMENT BIOLOGIQUE AU BIOSIMILAIRE.....	11
1. Généralités	11
1.1 Définitions.....	11
1.2 La biothérapie – historique	12
1.3 Les pathologies concernées.....	14
1.3.1 Les biothérapies substitutives	14
1.3.2 Les biothérapies régénératrices ou réparatrices	15
1.3.3 L'immunothérapie	16
1.3.4 Classification pharmacologique.....	17
1.4 La variabilité des médicaments biologiques	17
1.4.1 Le type d'organisme exprimant le gène	18
1.4.2 Expression des gènes codant pour les protéines d'intérêt.....	19
1.4.3 Les modifications post-traductionnelles de la protéine	20
2. Le cycle de vie des médicaments biologiques	21
2.1 La production d'un biomédicament	21
2.1.1 Constitution de l'ADN recombinant	22
2.1.2 Choix de la cellule hôte.....	23
2.1.3 De la lignée cellulaire à la banque de cellules : sélection	24
2.1.4 Production à l'échelle industrielle	25
2.1.5 Clarification primaire	26
2.1.6 Purification	26
2.1.7 Formulation	27
2.2 Autorisation de mise sur le marché	27
2.2.1 Environnement réglementaire	27
2.2.2 Système de propriété intellectuelle	28
2.2.3 Exclusivité commerciale : « règle du 8 + 2 + 1 »	29
2.2.4 Certificat complémentaire de protection	30
2.2.5 Historique des biosimilaires.....	30
2.2.6 Le dossier d'AMM.....	31
2.2.7 Études de comparabilité pour établir la biosimilarité avec le médicament biologique de référence.....	32
2.2.8 Immunogénicité.....	34
2.2.9 Extrapolation	36
2.3 Sécurité des médicaments biologiques au niveau européen	36
2.3.1 Plan de Gestion des Risques (PGR)	37
2.3.2 Études de sécurité post-autorisation.....	37
2.3.3 Surveillance renforcée	38
2.3.4 Traçabilité	38
2.4 Différences entre un générique et un biosimilaire	39
2.5 Réglementation de la prescription à la délivrance	40
2.5.1 Règles de prescription	40
2.5.2 Substitution	40
2.5.3 Interchangeabilité.....	42
2.5.4 Quel biosimilaire délivrer ?.....	42
2.6 Intérêts des biosimilaires	43
2.6.1 Économique.....	43
2.6.2 Santé publique.....	44
3. État des lieux de la prescription des biosimilaires en France.....	44

3.1	A l'hôpital	44
3.2	En ville	46
3.3	Dispositifs incitatifs à prescrire les biosimilaires	47
3.2.1	Article 51.....	47
3.1.2	Avenant 9 à la Convention Médicale	49
PARTIE 2 : ENQUETE AUPRES DES PHARMACIES CONCERNANT LA SUBSTITUTION DE FILGRASTIM ET PEGFILGRASTIM		51
1.	Méthodologie	51
1.1	But de l'enquête	51
1.2	Choix de la méthode.....	51
1.3	Préparation de la trame	52
1.3.1	Les connaissances concernant les médicaments biologiques/ biosimilaires.....	52
1.3.2	Les demandes dans l'officine.....	52
1.3.3	La pratique au comptoir	53
1.3.4	Les besoins à l'officine	53
2.	Résultats et analyse	54
2.1	L'échantillon.....	54
2.2	Méthode d'analyse	55
2.3	Analyse.....	55
2.3.1	Les connaissances concernant les médicaments biologiques/ biosimilaires.....	55
2.3.2	Les demandes dans l'officine.....	60
2.3.3	La pratique au comptoir	62
2.3.4	Les besoins à l'officine	68
2.4	Les conclusions de l'enquête	69
PARTIE 3 : DISCUSSION GENERALE		71
1.	Les limites de l'enquête.....	71
2.	Adhésion des professionnels de santé.....	72
2.1	Les moyens disponibles	72
2.2	Création d'un flyer adressé aux pharmaciens pour l'aide à la substitution.....	73
3.	Une aide à l'acceptation pour les patients	76
CONCLUSION.....		79
BIBLIOGRAPHIE		81
ANNEXE.....		85

LISTE DES ABREVIATIONS

AcMo : Anticorps Monoclonaux
ADN : Acide Désoxyribonucléique
ADPIC : Accord sur les aspects des Droits de Propriété Intellectuelle qui touchent au Commerce
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM : Agence National de Sécurité du Médicament et produits de santé
ARN : Acide Ribonucléique
ARS : Agence Régionale de Santé
CAHT : Chiffre d’Affaires Hors taxe
CCP : Certificat Complémentaire de Protection
CE : Commission Européenne
Cellules CHO : Cellules Ovariennes de Hamster chinois
Cellules NK : Cellules tueuses naturelles (*Natural killers*)
CEPS : Comité Économique des Produits de Santé
CHMP: *Committee for Medical Products og Human use*
CNAM : Caisse Nationale de l’Assurance Maladie
CO₂ : Dioxyde de Carbone
CSP : Code de la Santé Publique
CTD : *Common Technical Document*
CVAO : Comité pour la Valorisation de l’Acte Officiel
Da : Dalton
DCI : Dénomination Commune Internationale
DGOS : Direction Générale de l’Offre de Soins
DHFR : Dihydrofolate Réductase
DMLA : Dégénérescence Maculaire Liée à l’Age
DP : Dossier Pharmaceutique
DPC : Développement Professionnel Continu
DSS : Direction de la Sécurité Sociale
EMA : *European Medicines Agency*
EPO : Érythropoïétine
FDA : Food and Drug Administration
G-CSF : *Granulocyte Colony-Stimulating actor*
GHS: Groupe Homogène de séjours
GS: Glutamine Synthetase
HL : Hors Liste n sus
IgIV : Immunoglobuline Intraveineuse
IM : Intra Musculaire
IV : Intra Veineux
JO : Journal Officiel
JOCE : Journal Officiel de l’Union Européenne
Leem : Les Entreprises du médicament
MCB: *Master Cell Bank*
NC : Non Commercialisé
O₂: Dioxygène
OCDE : Organisation de Coopération et de Développement Économiques

OMC : Organisation Mondiale du Commerce
OMEDIT : Observatoire du médicament, des dispositifs médicaux et de l'innovation thérapeutique
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
PASS : Études de Sécurité Post Autorisation
PFHT : Prix Fabricants Hors taxes
PGR : Plan de Gestion des Risques
pH : potentiel Hydrogène
PIH : Prescription Initiale Hospitalière
RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit
RH : Reserve Hospitalière
r-hGH : *recombinant human growth hormone*
ROSP: Rémunération sur Objectif de Santé Publique
SC : Sous Cutanée
T2A : Tarification à l'Activité
TNF : Facteur de Nécrose Tumorale
UCD : Unité Commune de Dispensation
UE : Union Européenne
UNPF: Union Nationale des Pharmacies de France
WCM : *Working Cell Bank*

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Les trois catégories de médicaments dans une situation physiologique, celle du transport sanguin de l'oxygène

Figure 2 : Classification des 173 biomédicaments commercialisés en France au 31 mai 2014

Figure 3 : Les médicaments chimiques différent des médicaments biologiques

Figure 4 : Comparaison de la taille et de la structure des médicaments biologiques avec celles d'un médicament obtenu par synthèse chimique (aspirine)

Figure 5 : Formation de l'ADN recombinant

Figure 6 : Protection juridique des données d'AMM des princeps

Figure 7 : Processus de développement d'un médicament de référence et d'un biosimilaire

Figure 8 : Quel biosimilaire délivrer en fonction de l'ordonnance ?

Figure 9 : Évolution de la part des médicaments biosimilaires dans le marché des médicaments biologiques (en millions d'euros)

Figure 10 : Évolution du taux de pénétration mensuel des biosimilaires en médecine de ville

Figure 11 : Connaissance des pharmaciens concernant les médicaments biologiques : Vous sentez-vous à l'aise avec la notion de médicament biologique ? comment les définiriez-vous ?

Figure 12 : Connaissance des pharmaciens concernant les médicaments biosimilaires : Vous sentez-vous à l'aise avec la notion de biosimilaire ? comment les définiriez-vous ?

Figure 13 : Réception de l'information par les pharmaciens interrogés : Comment avez-vous été informé de la législation concernant la substitution de Filgrastim et Pegfilgrastim ?

Figure 14 : Proportion de délivrance et de substitution du Filgrastim et du Pegfilgrastim dans les pharmacies interrogées

Figure 15 : Proportion de mise en place de cette substitution auprès des pharmacies interrogées

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Nomenclature des Anticorps Monoclonaux

Tableau II : Les différences entre un générique et un biosimilaire

Tableau III : Pénétration des biosimilaires à l'hôpital et en ville

Tableau IV : Groupes de médicaments référents et biosimilaires concernés par l'article 51

Tableau V : Rémunération marginale en fonction du groupe de médicaments

Tableau VI : Caractéristiques des pharmacies interrogées

Tableau VII : Réponses des pharmaciens concernant la définition d'un médicament biologique

Tableau VIII : Réponses des pharmaciens concernant la définition d'un médicament biosimilaire

Tableau IX : Part médicament biologique/biosimilaire délivrées en officine pour les deux molécules substituables

Tableau X : Réponses des pharmaciens concernant la mise en place de la substitution des médicaments biologiques dans leur officine

Tableau XI : Incitation financière en fonction de la délivrance de Filgrastim et Pegfilgrastim

Tableau XII : Les freins à la substitution exprimés par les pharmaciens interrogés

INTRODUCTION

A partir des années 70, une nouvelle catégorie de médicament voit le jour : les biomédicaments. La diversité et la spécificité de ces nouveaux traitements leur permettent de lutter contre toutes sortes de maladies et notamment des maladies graves dont le besoin thérapeutique est important.

Ces médicaments innovants, issus des biotechnologies, très souvent onéreux, représentent une dépense élevée pour l'Assurance maladie.

Il y a une dizaine d'années, les brevets protégeant les premiers médicaments biologiques sont arrivés à expiration permettant la mise en place de leurs médicaments biosimilaires.

Comme pour les génériques, cette nouvelle ère stimule la concurrence, permettant une baisse du prix du médicament biologique de référence car son médicament biosimilaire sera d'environ 30% moins chère. De plus, augmenter le nombre de biomédicament sur le marché permet de lutter contre les ruptures de stocks.

Pour réduire les dépenses de santé et ainsi soigner le plus de patients possible, l'objectif fixé par la Stratégie Nationale de Santé est de recourir à 80% aux biosimilaires. Pour cette raison, depuis le 14 avril 2022, les pharmaciens sont autorisés à substituer, sous certaines conditions, deux molécules biologiques qui sont le filgrastim et le pegfilgrastim (deux facteurs de croissance hématopoïétiques).

Les pharmaciens ont une place clé pour atteindre ce taux de pénétration. Ils doivent éduquer et sensibiliser les patients à cette nouvelle substitution, qui va s'intensifier dans les prochaines années. En effet, d'autres biosimilaires sont attendus sur la liste autorisant la substitution.

Après maintenant un an de pratique, j'ai voulu, par le moyen d'une enquête auprès des pharmaciens d'officine, faire l'état des lieux de leurs connaissances du sujet, la situation des demandes de prescription, leurs mises en pratique au comptoir et leurs besoins pour améliorer le dispositif.

La première partie de ce travail expliquera ce qu'est un médicament biologique, de sa production jusqu'à la mise sur le marché de son médicament biosimilaire.

La seconde partie présentera l'enquête et ses résultats.

Enfin, dans une troisième partie, des méthodes pour répondre aux attentes constatées au cours des entretiens seront proposées.

1. Généralités

1.1 Définitions

Dans l'article L5121-1, le code de la santé publique (CSP) définit le médicament biologique comme « *tout médicament dont la substance active est produite à partir d'une source biologique ou en est extraite et dont la caractérisation et la détermination de la qualité nécessitent une combinaison d'essais physiques, chimiques et biologiques ainsi que la connaissance de son procédé de fabrication et de son contrôle* ». [1]

Le médicament biologique est une macromolécule thérapeutique produite par le vivant, ainsi, ce médicament se situe à la limite entre le médicament vivant et le médicament chimique.

En effet, les traitements vivants sont les transfusions, les greffes ou encore les vaccins vivants. Tandis que les médicaments chimiques sont les petites molécules produites chimiquement ayant une structure simple.

Prenons l'exemple du transport sanguin de l'oxygène : [2]

- Les globules rouges assurent le transport de l'oxygène. Ces cellules ont un diamètre estimé à 7 400 nm, utilisées en transfusion, elles sont un exemple de thérapie par injection de cellules vivantes donc on peut parler de médicament vivant.
- La pigmentation rouge d'une hématie est due aux 200 à 300 millions de molécules d'hémoglobine qu'elle contient. Ces dernières mesurent entre 5 à 6 nm. L'hémoglobine humaine ne peut pas être injectée car elle est trop toxique mais une hémoglobine de ver marin pourrait être utilisée comme transporteur d'oxygène chez l'homme. Cette protéine développée par la société Hémarina à Morlaix pourrait donc un jour être un biomédicament.
- L'hémoglobine est composée de quatre chaînes polypeptidiques identiques dont chacune est associée à une petite molécule d'hème de seulement 0,2 nm, qui capte alors l'oxygène. Comme précédemment, l'hème ne peut pas être administré directement à un patient. En revanche, la vitamine B12, qui présente une structure semblable à celle de l'hème, peut être synthétisée chimiquement et donnée à un patient. Cette molécule chimique est ainsi utilisée lors de carence en vitamine B12, permettant le bon fonctionnement du système nerveux central et la synthèse des globules rouges (exemple de la vitamine B12 gerda en ampoule à boire ou à injecter ou encore sous forme de comprimés à avaler).

Cet exemple permet de comprendre les trois catégories de médicaments (voir **Figure 1**).

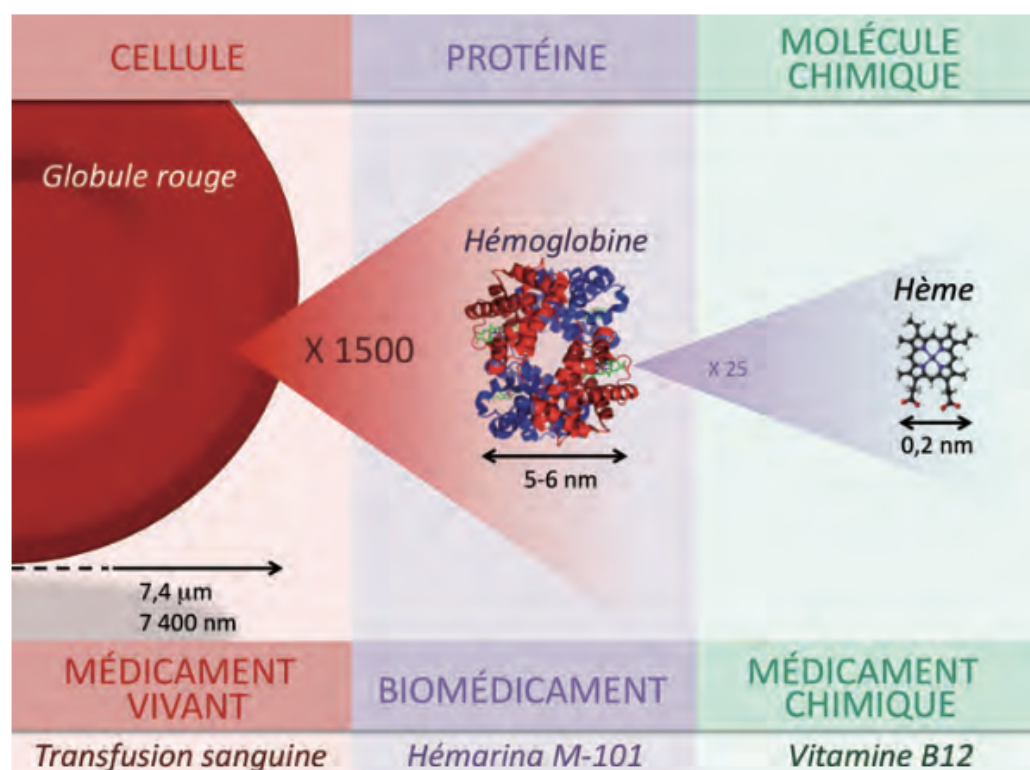


Figure 1 : Les trois catégories de médicaments dans une situation physiologique, celle du transport sanguin de l'oxygène [2]

Dans la suite de cette thèse, nous parlerons exclusivement des biomédicaments, issus de sources biologiques modifiées.

1.2 La biothérapie – historique

Les médicaments biologiques ou biomédicaments sont des médicaments obtenus par un procédé biotechnologique. Selon l'OCDE (Organisation de Coopération et de Développement Économiques) la biotechnologie correspond à « *L'application de la science et de la technologie à des organismes vivants, de même qu'à ses composantes, produits et modélisations, pour modifier des matériaux vivants ou non-vivants aux fins de la production de connaissance, de biens et de services* ». [3].

Bien qu'il existe différentes biotechnologies [4], nous parlerons ici de la biotechnologie rouge, développée dans le domaine de la santé.

Plusieurs disciplines doivent donc être maîtrisées telles que la biologie moléculaire, la biologie cellulaire ...

C'est l'ingénieur hongrois Karoly Ereky, qui, en 1919, inventa le terme de « biotechnologie » comme « l'utilisation de méthodes, ressources [et] processus biologiques à des fins industrielles, techniques ou de recherche ». [5]

Cette notion remonte pourtant aux premiers travaux empiriques ayant conduit à l'utilisation de technologies et de produits issus du vivant, tel que la fermentation, permettant la fabrication du pain, d'alcools ou encore de fromages. [5]

La seconde moitié du XIXe siècle fut une première période déterminante. En 1865, Mendel développa les lois de l'hérédité puis, en 1885, Louis Pasteur permit la première vaccination sur un être humain (vaccination antirabique). Les premiers micro-organismes furent également identifiés, par Robert Koch notamment, qui isola le bacille de la tuberculose et le virus du choléra.

La sérothérapie, naît dans les années 1890 avec l'utilisation de sérum de chevaux immunisés, permet de neutraliser un agent pathogène grâce à l'injection d'anticorps. Cette thérapie fut utilisée tout au long du XXe siècle, pour traiter principalement les maladies infectieuses devenues importantes durant la Première guerre mondiale (sérothérapie antitétanique par exemple). [6]

Aujourd'hui, la sérothérapie est utile pour la prévention, lors d'une contamination accidentelle par le virus de l'hépatite B par exemple, ou du tétanos lors d'une plaie à risque chez un patient non vacciné. [7]

Toutefois, c'est après la Seconde guerre mondiale que commence l'ère des biotechnologies médicales modernes.

En 1953, la découverte de la structure de l'ADN en double hélice par les deux Américains Watson et Crick, grâce au développement des techniques scientifiques, aida à la compréhension des mécanismes moléculaires de l'expression génétique ; la réplication de l'ADN, la transcription, le code génétique ... d'où l'émergence de nombreuses disciplines.

Dans ce contexte, le génie génétique apparut en 1964, donna lieu au déchiffrement du code génétique donc l'étude et l'exploitation des gènes. Cela permit la synthèse des protéines. Le code génétique, qui est la correspondance entre les bases de l'ADN et les acides aminés, est universel, il est donc possible de faire fonctionner le gène d'une bactérie dans une autre bactérie, une plante ou un animal et réciproquement.

Cette notion conduira Paul Berg à mettre au point, en 1972, une méthode consistant à introduire des gènes sélectionnés dans des bactéries. La bactérie modifiée produira donc la protéine caractéristique des cellules d'où provenaient les gènes introduits. Il élaborera la première molécule d'ADN recombinante et obtiendra le prix Nobel de Chimie en 1980.

A partir de cette date, les médicaments biologiques ne vont cesser de se développer et prendre de plus en plus de place.

Ainsi, l'insuline humaine recombinante fut synthétisée en 1978 par l'équipe d'Ernst Boyer. Cette molécule devenait, sous le nom de Humulin, le premier produit de biotechnologie à être enregistré comme médicament (biomédicament) auprès de l'agence Américaine du médicament, la Food and Drug Administration (FDA), et commercialisé en octobre 1982. Ce premier biomédicament commercialisé permit de faire face à l'épidémie de diabète, car la capacité de production devint plus importante. [8]

En effet, dans les années 1980, la recombinaison génétique qui consiste à utiliser les capacités naturelles des cellules à se répliquer permet la production à l'échelle industrielle des protéines thérapeutiques.

En 1983, c'est donc au tour de la première érythropoïétine (EPO) humaine recombinante d'être produite. [9]

A partir des années 1995, le séquençage du génome dévient de plus en plus rapide, nous faisant entrer dans l'air de la bio-informatique.

Il devient alors possible aujourd'hui de fabriquer, de façon industrielle et par tous types de cellules vivantes (mammifère, levure, bactérie, ...) une protéine humaine (hormones, facteurs de croissance, cytokines, ...) ayant un intérêt thérapeutique.

1.3 Les pathologies concernées

Les médicaments utilisés en biothérapie sont de plus en plus nombreux. On peut les classer en trois types d'indications :

- Les biothérapies substitutives
- Les biothérapies régénératrices ou réparatrices
- L'immunothérapie

1.3.1 Les biothérapies substitutives

Les biothérapies substitutives visent à remplacer un facteur, une molécule ou une cellule déficiente. [7] [10]

- Les médicaments dérivants du sang, issus du fractionnement du plasma sanguin, ils sont donc directement extraits des organismes vivants. Après extraction et purification on peut alors obtenir l'albumine, les immunoglobulines, certains facteurs de la coagulation, les antiprotéases ou encore les colles biologiques.
 - Les facteurs de coagulation, utilisés pour restaurer une fonction de coagulation sanguine insuffisante, permettent d'éviter une hémorragie (exemple du facteur VIIa recombinant dans le traitement de l'hémophilie).
 - Les immunoglobulines, provenant le plus souvent d'un grand nombre de donneurs, sont fractionnées, inactivées et filtrées pour être indiquées lors d'un déficit immunitaire. Ce déficit peut être primitif (altération de la production d'anticorps présent dès la naissance) ou secondaire (conséquence de l'administration de certains médicaments ou d'une autre maladie telle que le diabète ...). Dans ces deux cas, des infections graves peuvent apparaître. Il est donc important d'administrer ces immunoglobulines G (IgIV) polyvalente.

- Les hormones, utilisées pour rééquilibrer une production naturelle insuffisante :
 - L'insuline : traitement du diabète.
 - Les hormones de croissance recombinante (r-hGH) : Polypeptides obtenus par génie génétique qui permettent de stimuler la croissance osseuse. Ces médicaments sont indiqués chez l'enfant ayant un retard grave de croissance ou chez l'adulte présentant un déficit somatotrope sévère.
- Les enzymes, utilisées contre certaines maladies génétiques dans lesquelles l'enzyme naturelle n'est pas suffisamment fabriquée par l'organisme. Cela concerne des pathologies rares telles que l'hypophosphatasie génétique (l'enzyme déficiente est l'asfotase alpha) ou encore la maladie de Pompe (une maladie musculaire où l'enzyme déficiente est l'aglycosidase).
- Les facteurs de croissance cellulaire utilisés pour stimuler une production de cellules sanguines insuffisante au niveau de la moelle osseuse :
 - L'érythropoïétine ou EPO, qui joue un rôle essentiel dans la production de globule rouge, est indiquée dans le traitement de certaines formes d'anémie.
 - Le G-CSF "Granulocyte Colony-Stimulating Factor" stimule le développement des cellules souches hématopoïétiques. Ces cellules forment une famille ayant des fonctions capitales dans la formation de cellules sanguines, ce qui permet de réduire le risque d'infection.

Par exemple, la Filgrastim est indiquée lors de neutropénie sévère pouvant être induit par l'emploi de chimiothérapies cytotoxiques et ainsi permettre d'éviter les épisodes infectieux.

1.3.2 Les biothérapies régénératrices ou réparatrices

Les biothérapies régénératrices ou réparatrices visent à réparer une fonction défaillante. Elles agissent en modifiant un processus physiologique défectueux et peuvent donc avoir une action agoniste ou antagoniste.

- Les anticorps monoclonaux (AcMc), utilisés pour bloquer une fonction naturelle mal régulée ou nocive, ciblent des mécanismes extrêmement précis :
 - Les Anti-TNF-alpha bloquent un facteur de l'inflammation (le TNF alpha) pour éviter les effets destructeurs d'une inflammation chronique que l'on retrouve dans la maladie de Crohn, la rectocolite hémorragique, le psoriasis ou encore la polyarthrite rhumatoïde.
 - Les Anti-VEGF bloquent la formation anormale de nouveaux vaisseaux sanguins sous la rétine (cause de la dégénérescence maculaire liée à l'âge ou DMLA).

Les anticorps monoclonaux utilisés en thérapeutique ont une DCI (Dénomination Commune Internationale) se terminant par le suffixe -mab (monoclonal antibody). Ce qui précède ce suffixe permet de déterminer l'origine des AcMc (voir **Tableau I**).

Suffixe	Type d'AcMc	Constitution	Exemple
- momab	Murin	100% murin	Muromomab ORTHOCLONE®
- ximab	Chimérique	60-70% humain	Infliximab REMICADE®
- zumab	Humanisé	➤ 90% humain	Bevacizumab AVASTIN®
- mumab	Humain	100% humain	Adalimumab HUMIRA®

Tableau I : Nomenclature des Anticorps Monoclonaux

1.3.3 L'immunothérapie

L'immunothérapie consiste à utiliser des éléments du système immunitaire pour exercer un effet thérapeutique.

- Les cytokines recombinantes sont utilisées dans différentes indications car elles exercent un effet régulateur sur la réponse immunitaire. Certaines sont utilisées pour leur action antivirale et d'autres, en raison de leur capacité à augmenter l'immunité antitumorale (en stimulant la croissance et l'activité cytolytique des cellules NK, la maturation des lymphocytes B et la synthèse d'anticorps).

Nous avons l'exemple de l'Interferon alfa, indiqué notamment dans l'hépatite B chronique aiguë et le cancer du rein avancé.

- Les vaccins (sauf les vaccins vivants atténués), dont le principe est l'injection (parfois répétée) d'un antigène issu d'un pathogène afin d'induire une réponse immunitaire mémoire qui permettra de mettre en jeu une réponse secondaire plus rapide et plus efficace lors d'un contact ultérieur avec l'agent pathogène.

Une nouvelle approche prometteuse dans le traitement des cancers est la vaccination thérapeutique cellulaire. C'est l'utilisation de cellules dendritiques ou de monocytes/macrophages chargées avec des antigènes d'intérêt issus de cellules cancéreuses pour finalement induire des réponses lymphocytaires.

Cette notion de ne pas s'attaquer directement aux cellules tumorales mais d'aider le système immunitaire à les reconnaître et les détruire est une nouvelle approche très prometteuse car limiterait les nombreux effets indésirables. Cette nouvelle thérapie est encore en essai clinique. [11]

1.3.4 Classification pharmacologique

La diversité des biomédicaments leur permet de lutter contre toutes sortes de maladies de gravité variable et affectant des patients de tout âge.

La classification pharmacologique différencie les biomédicaments en fonction de leur nature.

Dans son état des lieux sur les biomédicaments en France, le Leem (Les Entreprises du médicament est une organisation professionnelle des entreprises du médicament opérant en France) a publié la classification pharmacologique des 173 biomédicaments commercialisés en France au 31 mai 2014 (voir **Figure 2**). [12]

La classe pharmacologique la plus représentée sur le marché français en 2014 est celle des vaccins (35%) puis viennent les anticorps monoclonaux (17%). Ces derniers représentent 51% du chiffre d'affaires total des médicaments biologiques (2,8 milliards d'euros), soit le chiffre d'affaires le plus élevé des biomédicaments. [12]

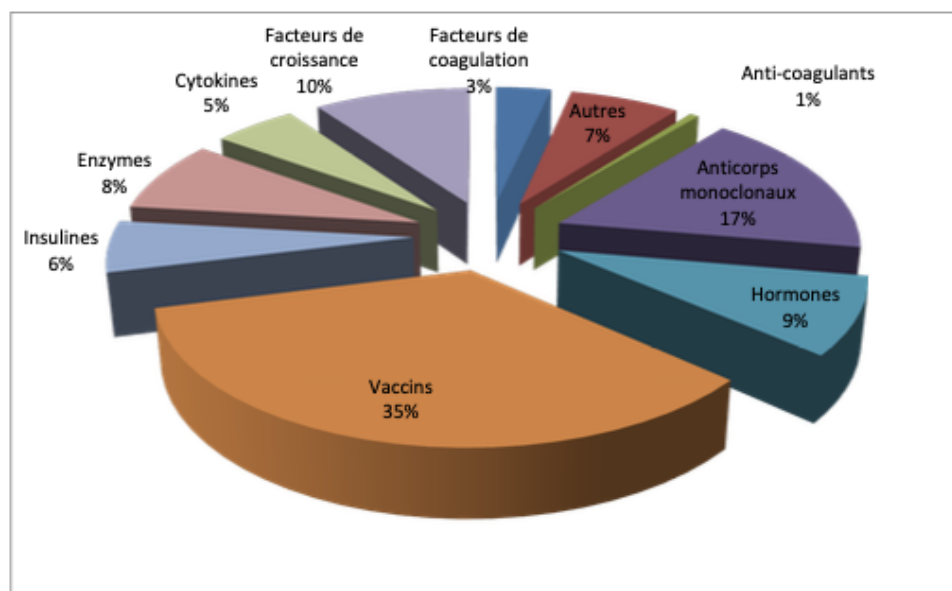


Figure 2 : Classification des 173 biomédicaments commercialisés en France au 31 mai 2014
[12]

1.4 La variabilité des médicaments biologiques

Les médicaments d'origine chimique sont obtenus en associant des ingrédients chimiques et des réactions connues. Ainsi, le produit final présentera une structure bien définie, homogène et reproductible, qui pourra être analysée précisément en laboratoire.

Compte tenu de leur complexité, les produits biologiques ne peuvent pas être obtenus par synthèse chimique, ainsi un mode de production dans des systèmes cellulaires est utilisé.

Un système de production biologique conduit à une population mixte de la molécule active sous forme de différents variants moléculaires (voir **Figure 3**). Ces infimes différences peuvent être retrouvées entre le médicament de référence et le biosimilaire mais également entre deux lots du même médicament de référence ou biosimilaire.

Cette hétérogénéité impose le recours à de nombreuses méthodes d'analyse physico-chimiques et biologiques, tout au long de la fabrication, permettant de vérifier que chaque lot du médicament produit réponde à des normes de qualité prédéfinies garantissant une activité thérapeutique et un profil de tolérance identique à chaque lot et utilisation. [13]

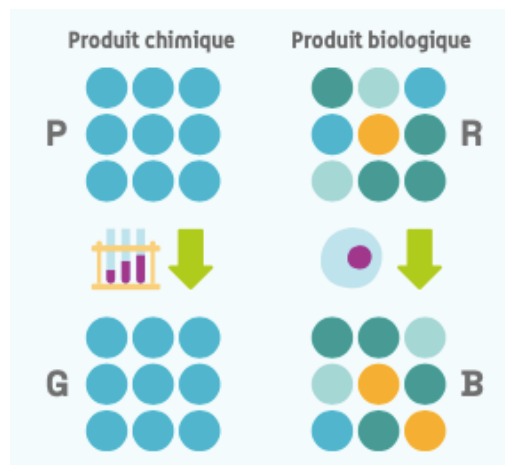


Figure 3 : Les médicaments chimiques diffèrent des médicaments biologiques [13]

P : Médicament princeps
 G : Médicament générique
 R : Médicament biologique de référence
 B : Médicament biosimilaire

Je vais maintenant développer trois causes à cette variabilité naturelle des médicaments biologiques.

1.4.1 Le type d'organisme exprimant le gène

Les médicaments issus de source biologique sont produits à partir d'organismes vivants, qui peuvent être des micro – organismes (bactéries, virus, levures, champignons), des cellules de mammifères ou encore des plantes modifiées par génie génétique.

A ce premier niveau, une variation peut alors être retrouvée car un organisme vivant présente naturellement des variations.

Cette variabilité va être prise en compte par l'élaboration de lignées cellulaires et de banques de cellules (notion développée dans les prochaines parties).

1.4.2 Expression des gènes codant pour les protéines d'intérêt

L'expression des gènes codants pour les protéines d'intérêt va notamment définir leurs tailles et leurs structures. Or, les protéines d'intérêt en biothérapie sont très complexes contrairement aux médicaments chimiques.

En comparaison avec une molécule chimique légère et de petite taille, un médicament biologique est souvent une grande molécule et peut avoir un très haut poids moléculaire (exprimé en Dalton que l'on note Da) (voir **Figure 4**). [14]

- La molécule d'aspirine, qui est produite chimiquement, est composée de 21 atomes et pèse 180 Da. Sa structure est alors assez simple.
- L'insuline, qui possède 51 acides aminés, à une structure plus complexe car deux ponts sont retrouvés entre deux chaînes d'acides aminés. Sa taille de 5 808 Da est pourtant loin des autres molécules biologiques.
- L'érythropoïétine est une glycoprotéine d'environ 30 000 Da. Cette masse est due à la présence de quatre motifs glucidiques qui sont greffés sur certains acides aminés (L'EPO possède 165 acides aminés).
- Les anticorps sont des immunoglobulines, plus précisément des glycoprotéines de structure complexe. Elles sont constituées de deux chaînes lourdes et de deux chaînes légères reliées entre elles par des liaisons et des ponts. Cela en fait des molécules extrêmement lourdes en comparaison à la molécule d'aspirine (avec leur plus de 25 000 atomes elles peuvent peser plus de 150 000 Da).

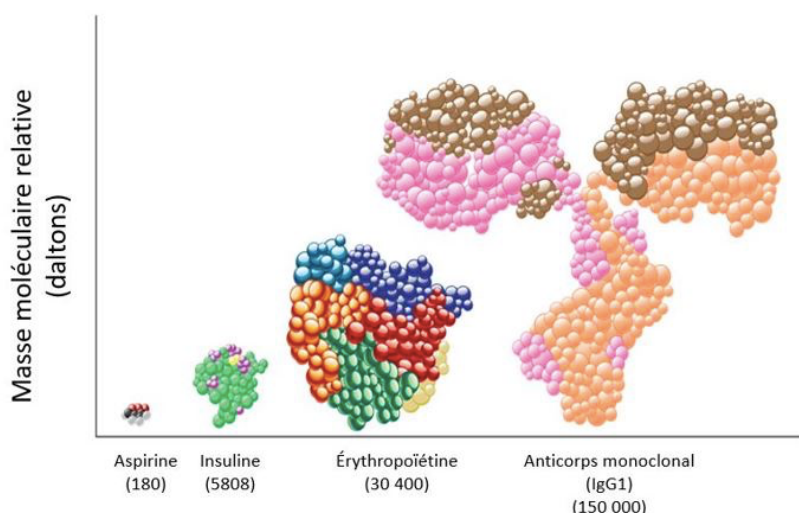


Figure 4 : Comparaison de la taille et de la structure des médicaments biologiques avec celles d'un médicament obtenu par synthèse chimique (aspirine) [14]

Il existe quatre niveaux de structure : [15]

- La structure primaire qui est l'enchaînement linéaire d'acides aminés formant des chaînes polypeptidiques.
- La structure secondaire qui représente la structure tridimensionnelle que sont les hélices alpha et les feuillets bêta.
- La structure tertiaire est alors le repliement dans l'espace de ces structures secondaires.
- La structure quaternaire est l'ultime structure qui ne concerne pas toutes les protéines. Cette structure est formée par l'association d'au moins deux chaînes polypeptidiques par des liaisons.

Chaque protéine possède donc ses propres caractéristiques structurales qui conditionnent son activité biologique, sa pharmacocinétique et son immunogénicité.

De nombreux éléments environnementaux pourraient conduire à un mauvais repliement de la protéine dans l'espace tels que la température, le pH, l'osmolarité, etc... influençant alors l'activité intrinsèque, l'efficacité ou même la tolérance du biomédicament.

La connaissance de la molécule ne suffit pas à garantir la reproductivité et la similitude des produits car cela dépend des procédés spécifiques de production.

Le contrôle du gène codant pour la protéine d'intérêt est ainsi primordial dans le procédé de production des molécules biologiques. La moindre variation dans la séquence d'acide aminés peut être une source importante dans l'hétérogénéité structurale de la molécule, ce qui va influencer les trois éléments vus précédemment.

Une fois la configuration spatiale acquise, la phase de modification post-traductionnelle de la protéine débute, cette maturation pourra induire de nouvelles variations.

1.4.3 Les modifications post-traductionnelles de la protéine

Ce processus de maturation s'opère indépendamment de l'expression des gènes initiaux mais modifie une nouvelle fois les caractéristiques structurales des protéines et aura des conséquences chez les patients en termes d'efficacité et de tolérance.

Dans le cas des molécules chimiques, on ne retrouve pas ce processus de maturation.

Différents groupements chimiques ou biologiques vont se greffer sur la structure primaire ou tertiaire en modifiant ainsi la charge globale de la molécule et donc les propriétés physicochimiques du produit final.

Ce processus de maturation n'est pas commun à tous les organismes. Il est :

- Présent chez les organismes eucaryotes supérieurs comme les cellules de mammifères.
- Quasi inexistant chez les micro-organismes inférieurs tels que les levures.
- Absent des micro-organismes procaryotes comme les bactéries.

Nous avons l'exemple de la glycosylation qui est l'ajout d'un sucre sur la structure initiale. L'insuline n'est pas glycosylée, la production pourra alors être faite dans un système cellulaire bactérien. Dans le cas de l'EPO, une protéine pouvant être glycosylée, la production requiert nécessairement un système cellulaire de mammifère.

Tous ces éléments de variation sont à prendre en compte lors de la fabrication de biomédicaments. Incluant de nombreuses étapes de contrôle et d'étude de comparabilité tout au long de la production.

Pour contrôler ces modifications, la seule possibilité est de faire varier les conditions environnementales dans lesquelles seront placées les lignées cellulaires sélectionnées.

Les contrôles sont indispensables pour assurer efficacité et tolérance au patient.

2. Le cycle de vie des médicaments biologiques

2.1 La production d'un biomédicament

La production d'un biomédicament peut se faire par : [2]

- Extraction d'organismes non génétiquement modifiés. Ce sont les biomédicaments naturels. Ces biomédicaments restent relativement rares.
- Production par des cellules *in vitro*. Ces biomédicaments recombinants (issus d'ADN recombiné) se sont développés dans l'industrie biopharmaceutique car ils sont mieux contrôlés que les biomédicaments naturels. Une part de variabilité est toujours présente car environ :
 - 60% de ces biomédicaments sont produits à partir de cellules animales.
 - 30% proviennent de levures (*Saccharomyces cerevisiae*) et de bactéries (*Escherichia coli*).
 - 10% proviennent du « pharming » ; extraction à partir d'animaux (lait de lapine, lait de chèvre, œufs de poules etc.), des plantes génétiquement modifiées. Le principe est que l'animal ou la plante produise la protéine d'intérêt de façon facilement extractible (par exemple par récupération du lait de l'animal riche en protéine d'intérêt).

L'insuline, extraite au départ des pancréas de bœufs ou de porcs, et aujourd'hui une protéine recombinante (sa production se fait par des bactéries), grâce à la découverte du gène codant pour cette petite protéine.

Dans les prochaines parties, nous parlerons de la production des protéines recombinantes (EPO, Insuline, Antithrombine III, etc.), essentiellement issues de la technique de l'ADN recombinante.

La séquence codante pour la protéine désirée sera insérée dans un vecteur d'expression qui sera transféré dans une cellule hôte, issue d'une lignée cellulaire définie, afin de synthétiser la protéine choisie. Les cellules sont ensuite cultivées à grande échelle dans un bioréacteur et la protéine d'intérêt est récoltée. Plusieurs étapes de purification sont alors nécessaires pour éliminer les impuretés même si des contrôles qualités sont effectués à chaque étape de la production. Enfin, le produit est mis sous forme pharmaceutique pour permettre sa conservation et son administration au patient.

Les choix du gène codant pour la protéine d'intérêt, du vecteur, mais également de la cellule hôte sont donc faits au préalable.

2.1.1 Constitution de l'ADN recombinant

Un gène humain qui code pour la protéine désirée sera inséré dans un plasmide, également appelé vecteur d'expression. Le choix du vecteur dépend de sa capacité à véhiculer les gènes, sa capacité de production et surtout sa capacité à s'intégrer dans le génome de la cellule cible. Dans la plupart des cas, ce sont les bactéries qui sont les plus utilisées dans le rôle de vecteur d'expression.

Le gène d'intérêt issu de l'ADN humain est isolé grâce principalement à deux enzymes : [16]

- Endoribonucléases (spécifique de l'ARN) ou Endodésoxyribonucléases (spécifique de l'ADN) sont les enzymes capables de cliver l'ARN ou l'ADN.
- L'ADN ligase est l'enzyme capable de lier deux fragments d'ADN, cela va donc permettre de souder le fragment d'ADN étranger au plasmide ouvert.

L'ADN qualifié de « recombinant » est alors formé et sera inséré dans la cellule hôte (voir **Figure 5**). L'intégration du vecteur est très importante car elle conditionne la durée d'expression de la thérapie génique.

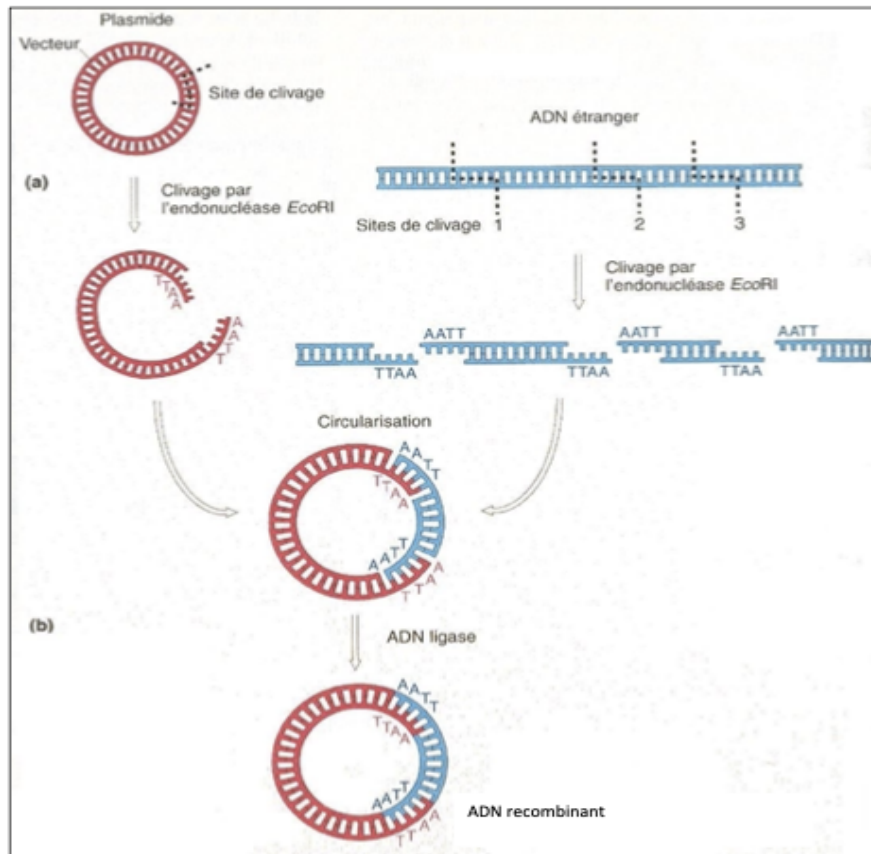


Figure 5 : Formation de l'ADN recombinant [16]

2.1.2 Choix de la cellule hôte

Les deux grandes familles de cellules hôtes sont : [2]

- Les procaryotes dont font parties les bactéries (*Escherichia coli*, *Bacillus subtilis*, etc.)
- Les eucaryotes qui comprennent les levures, les cellules de mammifères, les plantes transgéniques, etc.

Le choix de la cellule hôte dépend de plusieurs critères et notamment de la nature du produit souhaité.

Comme nous l'avons vu dans la partie 1.4.3, si la protéine d'intérêt est complexe et nécessite des modifications post-traductionnelles, telles que la glycosylation et le repliement, alors indispensable à son activité thérapeutique, seules les cellules eucaryotes (notamment les cellules animales) pourront être utilisées. En effet, ces cellules peuvent pratiquer la glycosylation ou le repliement, ce qui n'est pas le cas des cellules procaryotes qui ne possèdent pas de réticulum endoplasmique et de Golgi.

Nous avons l'exemple des anticorps thérapeutiques dont les cellules d'ovaire de hamster chinois (CHO) seront adaptées à leur production car elles ajoutent des motifs de glycosylation proches de ceux normalement apportés par les cellules humaines. [2]

En revanche, si la protéine d'intérêt a une structure simple, non glycosylée, les levures et les bactéries seront utilisées car la production est simple et le rendement important. Dans ce cas, nous avons l'exemple de l'insuline, qui, sans aucun motif de glycosylation, pourra être produite par une bactérie tel que *Escherichia coli*.

Le prix final dépend de plusieurs éléments mais notamment du rendement, de la facilité à purifier la protéine d'intérêt et des contraintes afin de limiter le risque microbiologique. En effet, une contamination nécessitera un procédé de purification plus ou moins complexe et coûteux. [2]

La facilité de confinement des cultures d'organismes génétiquement modifiés est également un critère à prendre en compte. Cette étape est obligatoire pour supprimer le risque de contamination de l'environnement. Cela est plus difficile à mettre en place dès lors qu'il s'agit de plantes ou d'animaux.

La cellule hôte sera la base pour la production de banques cellulaires.

2.1.3 De la lignée cellulaire à la banque de cellules : sélection

Cette étape de sélection permet d'isoler un clone de cellules ayant intégré de multiples copies du gène. Le milieu de culture contient alors un agent de sélection et le vecteur contient un gène de résistance.

Ces deux éléments diffèrent selon la nature de la cellule hôte :

- Si la cellule hôte est une bactérie, l'agent de sélection sera un antibiotique ainsi seules les bactéries avec un gène de résistance à l'antibiotique pourront continuer à se multiplier.
- Dans le cas des cellules de mammifères, la présence de métabolites tels que l'hypoxanthine ou la thymidine dans l'environnement rend nécessaire la présence du gène de la dihydrofolate réductase (DHFR) chez la cellule hôte pour continuer sa multiplication. Un autre exemple est la présence de glutamine dans l'environnement, ce qui rend nécessaire la présence du gène de la glutamine synthétase (GS) chez la cellule hôte. [17]

Les cellules ainsi que les protéines synthétisées seront alors testées pour vérifier si celles-ci répondent aux critères de qualité requise pour une production à l'échelle industrielle. En fonction des résultats, un seul clone de ces cellules sera sélectionné afin de constituer des banques cellulaires.

Il existe deux niveaux de banques de cellules : [18] [19]

- La Master Cell Bank (MCB) ou banque de cellules primaires, également appelée banque cellulaire maitresse. Cette banque est constituée à partir du clone cellulaire sélectionné qui renferme le vecteur d'expression.
- La Working Cell Bank (WCM) ou banque cellulaire de travail. Constituée à partir de la banque de cellules primaires, cette banque permet de produire les lots de production.

Le but de ces banques cellulaires est de fabriquer des protéines recombinantes les plus homogènes possible, puisqu'elles découleront toutes du même clone sélectionné. De plus, ce système permet d'assurer la pérennité des lignées cellulaires en maintenant la production des différents lots de protéines recombinantes.

2.1.4 Production à l'échelle industrielle

Après multiplication à petite échelle de la cellule souche sélectionnée, le fabricant doit étendre ses volumes de culture dans de grands fermenteurs, dont la capacité peut être très impressionnante.

La banque cellulaire de travail est alors décongelée pour être mise en culture dans un milieu approprié, contenant les nutriments essentiels (sels inorganiques, acides aminés, oligo-éléments, vitamines, sources de carbone, oxygène, agents tampons, lipides, etc.).

Au cours de l'étape de mise à l'échelle, la culture cellulaire est amplifiée après plusieurs passages successifs dans des contenants ou des bioréacteurs de taille croissante.

A ce stade, la cuve (qu'elle soit petite ou très grande) est équipée d'un système d'agitation adapté et de dispositifs de régulation de température. Comme pour toutes les étapes, un contrôle de la production va être fait via l'utilisation de nombreuses sondes associées à un système de gestion informatisée (contrôle de l'apport en O₂ et CO₂, de la température, du pH, etc.). [2]

2.1.5 Clarification primaire

L'étape suivante est appelée « clarification primaire » du milieu de culture, c'est la séparation des cellules et des déchets. Deux cas de figure se présentent : [19]

- Soit la protéine d'intérêt est restée à l'intérieur de la cellule (système d'expression intracellulaire), il faut alors récupérer toute la biomasse contenue dans le bioréacteur et éliminer le milieu de culture. Les cellules doivent ensuite être rompues. Cette lyse cellulaire peut se faire de plusieurs façons : soit par congélation/décongélation ou par des moyens mécaniques.
- Soit la protéine d'intérêt est sécrétée par la cellule (système d'expression extracellulaire), il faut alors récupérer le milieu de culture (et non la biomasse) où se trouve la molécule d'intérêt.

Dans ces deux cas, la molécule d'intérêt se retrouve mélangée à de nombreux déchets. Il est alors indispensable de recourir à des opérations de centrifugation et de filtration en profondeur pour l'isoler.

2.1.6 Purification

La « phase downstream » consiste à isoler et à purifier la biomolécule afin d'obtenir une protéine d'une pureté optimale indispensable à la commercialisation.

Cette étape fait appel à des techniques complexes et onéreuses telles que la chromatographie ou l'ultrafiltration.

La première étape repose sur la réalisation d'une chromatographie d'affinité, aussi appelée chromatographie de capture. Le support chromatographique utilisé est capable de retenir la quasi-totalité des anticorps et donc d'éliminer la plupart des impuretés. Au terme de cette opération, le taux de purification de la protéine avoisine les 90%. [19]

De plus en plus d'industrie ajoutent des étapes de filtration tangentielle avant les chromatographies pour réduire les volumes, concentrant ainsi la molécule d'intérêt.

L'étape suivante consiste généralement en une chromatographie échangeuse d'ions. Cette étape, qui nécessite l'utilisation de solvants de natures et de concentrations différentes, permet l'inactivation de virus du aux variations de pH (inactivation à pH acide). La pureté de la biomolécule avoisine alors les 99%. [19]

L'étape de polissage, aussi appelée chromatographie hydrophobe, est destinée à éliminer les impuretés à l'état de traces (entités liées aux procédés ou encore aux produits utilisés).

La dernière étape est la filtration virale, on parle de nano filtration car le filtre peut mesurer dans les 20 nano mètre. Cette étape permet de tendre vers les 100% de pureté. En bio production, définir un pourcentage de pureté très précis est très difficile. L'importance est de garantir l'absence de produits dangereux.

2.1.7 Formulation

Lorsque la protéine est en mesure de le supporter, on choisit de la lyophiliser pour mieux la conserver. Sinon, elle est directement formulée sous forme injectable (flacon, ampoule ou seringue) par ajout de sels pour ajuster le pH et d'adjuvants pour assurer sa conservation.

Le choix des excipients est déterminant car il peut affecter la nature de la protéine et avoir un impact sur l'efficacité et l'innocuité de la protéine thérapeutique.

La formation est une étape critique puisque les protéines vont devoir être solubilisées tout en maintenant leur intégrité physique (éviter la formulation d'agrégats, ce qui est difficile quand la concentration en protéine est importante) et chimique (empêcher les réactions d'oxydoréduction, la perte de chaînes de glycosylation, etc.).

Avant d'être conditionné dans des flacons stériles, selon un procédé aseptique, le produit final est filtré sur un filtre stérilisant.

La pureté du produit final est très importante car dans la majorité des cas, la forme finale est injectable. En effet, comme les protéines de notre alimentation, toutes sont dégradées en fragments inactifs par les enzymes du tube digestif.

Ces protéines recombinantes sont également sensibles à l'environnement (température, lumière, etc.). La chaîne du froid devra être rigoureusement respectée, notamment lors du transport, pour garantir la stabilité et l'intégrité du principe actif.

2.2 Autorisation de mise sur le marché

Comme tous les médicaments, un médicament biologique a besoin d'une autorisation de mise sur le marché (AMM).

Ces médicaments étant extrêmement chers, dû à la complexité de la recherche et de la production, il est indispensable de disposer d'un environnement réglementaire robuste et d'un système de propriété intellectuelle efficace.

2.2.1 Environnement réglementaire

Au niveau européen l'autorité de santé est régie par l'EMA (European Medicines Agency), tandis qu'au niveau national, en France c'est l'ANSM (Agence National de Sécurité du Médicament et des produits de santé). La CE (Commission Européenne) se base sur l'avis scientifique de l'EMA pour autoriser un médicament au sein de l'UE. Enfin, le CHMP (Committee for Medical Products of Human use) est le sous-comité scientifique de l'EMA chargé de l'évaluation du dossier d'AMM.

2.2.2 Système de propriété intellectuelle

La protection des médicaments biologiques grâce à la propriété intellectuelle repose sur :

- La protection par brevet, qui garantit 20 ans d'exploitation exclusive des médicaments de référence à partir du dépôt de la demande de brevet (10 ans d'études cliniques puis 10 ans d'exclusivité commerciale).
- La protection des données communiquées aux fins d'approbation réglementaire qui, durant une période limitée, empêche la concurrence d'exploiter les données résultant d'essais cliniques effectués par le concepteur initial du médicament. Les concurrents ne pourront pas obtenir l'accès au marché avant que le concepteur initial ait eu une possibilité équitable de couvrir les frais engagés par les différents essais. [20]

En effet, les autorités de réglementation ont besoin des données résultant des essais précliniques et cliniques pour être en mesure d'homologuer une technologie pharmaceutique et de certifier qu'elle est sans danger pour les consommateurs et efficace avant sa mise sur le marché.

On ne peut tout de même pas parler de secrets d'affaires, comme c'est le cas par exemple dans le secteur de l'alimentation et des boissons, qui peuvent garder leurs recettes secrètes à vie, car les sociétés biotechnologiques se doivent de divulguer les données aux instances de réglementation.

La protection de ces données est régie au niveau international par l'ADPIC (Accord sur les aspects des droits de propriété intellectuelle qui touchent au commerce) de l'OMC (Organisation mondiale du commerce). L'article 39.3 de l'Accord sur les ADPIC impose aux membres de l'OMC de protéger les données résultant d'essais soumises aux instances de réglementation contre leur exploitation déloyale dans le commerce et contre leur divulgation, sauf si cela est nécessaire pour protéger le public.

La protection des droits exclusifs sur les données relatives à l'homologation des médicaments est devenue obligatoire pour tous les membres de l'OMC.

2.2.3 Exclusivité commerciale : « règle du 8 + 2 + 1 »

La période d'exclusivité commerciale a une durée de 10 ans. Le dispositif est appelé « règle du 8 + 2 + 1 » (voir **Figure 6**) :

- 8 ans de protection des données du princeps (loi de février 2007), c'est la durée pendant laquelle le médicament biosimilaire ne peut pas déposer son dossier de demande d'AMM.

En vue de l'obtention de leur AMM, les fabricants de biosimilaires peuvent initier des essais pendant la période de protection, comme le mentionne l'article 10.6 de la directive 2004/27/CE « la réalisation des essais nécessaires en vue de l'application des paragraphes 1, 2, 3 et 4 et les exigences pratiques qui en résultent ne sont pas considérées comme contraires aux droits relatifs aux brevets et aux certificats complémentaires de protection portant sur les médicaments de référence ». Mais l'AMM ne peut être délivrée, en France, avant l'expiration des droits de propriété intellectuelle liés au princeps, sauf si un accord avec le titulaire de ces droits est convenu (article L.5121-10-2 CSP).

- 10 ans (8 + 2) de protection commerciale du princeps (loi de février 2007), c'est la durée pendant laquelle la commercialisation du médicament biosimilaire est impossible (même si une AMM a été accordée pour ce biosimilaire).
- Cette période d'exclusivité commerciale peut être portée à 11 ans (8 + 2 + 1) si au cours des 8 premières années le titulaire de l'AMM obtient une autorisation pour une ou plusieurs nouvelles indications thérapeutiques, apportant un avantage clinique par rapport aux thérapies existantes.

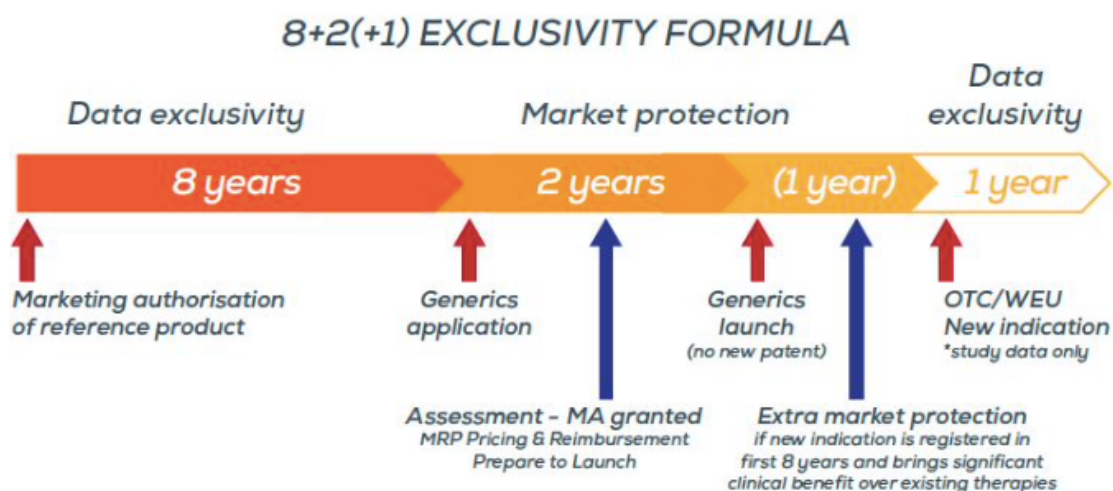


Figure 6 : Protection juridique des données d'AMM des princeps [20]

2.2.4 Certificat complémentaire de protection

Un CCP (Certificat complémentaire de protection), peut octroyer une durée supplémentaire de protection de 5 ans au maximum à compter du terme légal du brevet. Ces certificats sont régis par le règlement CE n° 469/2009 du Parlement européen et du Conseil du 6 mai 2009 (JOCE n° L152/1 du 16 juin 2009).

2.2.5 Historique des biosimilaires

En 2004, l'Union Européenne introduit un mode d'approbation spécifique pour les médicaments biosimilaires car c'est durant cette année que les premiers brevets tombent dans le domaine public.

Tout d'abord, la Directive européenne 2001/83/EC, rectifiée par la Directive 2004/27/EC, exige qu'un médicament biosimilaire ne peut être similaire qu'à un « *médicament biologique de référence* » déjà commercialisé en Europe.

Cette Directive est transposée en droit français dans le CSP, article L5121-1 14°, ou il est dit qu'un médicament biosimilaire est « *tout médicament biologique de même composition qualitative et quantitative en substance active et de même forme pharmaceutique qu'un médicament biologique de référence mais qui ne remplit pas les conditions pour être regardé comme une spécialité générique en raison de différences liées notamment à la variabilité de la matière première ou aux procédés de fabrication nécessitant que soient produites des données précliniques et cliniques supplémentaires dans des conditions déterminées par voie réglementaire* » [1]

Comme expliqué dans cette définition, le médicament biosimilaire est « *différent de celle-ci* » donc de son médicament biologique de référence, en raison de la variabilité des matières premières et des procédés de fabrication. De ce fait, on ne peut parler de spécialité générique qui suppose que les deux soient identiques.

En dernière partie de définition, on comprend que pour avoir son AMM, le biosimilaire doit avoir un dossier d'enregistrement comportant des études précliniques et cliniques de manière à démontrer la similitude du profil efficacité/ risque.

Conformément au règlement CE n°726/2004 du parlement européen et du conseil du 31/03/2004, ces médicaments doivent être autorisés selon la procédure dite centralisée avec examen du dossier par le CHMP de l'EMA. Cette procédure centralisée consiste en la soumission d'une seule demande pour une évaluation coordonnée. Ceci aboutit à une seule AMM et permet l'accès direct à l'ensemble du marché communautaire européen. [21]

L'Europe met en place dès 2005 un cadre réglementaire et publie par le CHMP des guidelines ayant plusieurs objectifs, celui notamment de définir la notion de « *spécialité biologique de référence* » qui doit servir de comparateur pour les études de qualité, d'efficacité et de tolérance pour un candidat biosimilaire.

La première autorisation de mise sur le marché européen concernant un biosimilaire fut délivrée en 2006 pour la Somatropine, une hormone de croissance, avec Omnitrope®, le biosimilaire de Genotonorm®. Ensuite sont arrivés les biosimilaires des facteurs de croissance cellulaires des érythrocytes (érythropoïétine, EPO), du filgrastim, facteur de stimulation de la croissance des granulocytes neutrophiles (CGSF), puis ceux de la follitropine (recombinants de FSH), des insules glargine lispro, de l'énoxaparine (héparine de bas poids moléculaire), du tériparatide (la parathormone).

C'est l'arrivée des biosimilaires des anticorps monoclonaux qui a été un moment marquant compte tenu de leur impact majeur sur les budgets hospitaliers avec notamment l'arrivée des biosimilaires d'anti-TNF (adalimumab, étanercept, infliximab) dans les domaines de la rhumatologie, de la dermatologie, de la gastroentérologie puis en cancérologie avec l'arrivée des biosimilaires du rituximab, du trastuzumab, et courant 2019-2020 du bévacizumab (Avastin®).

A côté de ces biosimilaires officiels, il existe d'autres médicaments de même molécule, mais qui ne bénéficient pas de ce statut particulier de biosimilaires car ils ont été lancés avant 2005. C'est pour cette raison par exemple que Norditropine®, une somatropine similaire au Genotonorm®, n'est pas son biosimilaire puisque son dossier d'enregistrement ne se réfère pas à ce médicament biologique de référence. Il a été lancé comme produit original, pouvant éventuellement devenir la référence d'un futur biosimilaire.

Voire Annexe 1 : Liste des médicaments biosimilaires commercialisés au 1^{er} décembre 2022, publiée par l'Assurance Maladie.

2.2.6 Le dossier d'AMM

Le dossier d'AMM est structuré, comme pour tous les médicaments, selon le modèle CTD (Common Technical Document), composé de 5 modules :

- Module 1 : Informations administratives
- Module 2 : Résumé des modules 3, 4 et 5
- Module 3 : Partie qualité
- Module 4 : Données non cliniques
- Module 5 : Données cliniques

Les attentes de l'EMA sont expliquées à travers les guidelines, spécifiques aux biosimilaires.

Étant donné que le processus de fabrication du médicament biologique de référence n'est pas public, la production des biosimilaires est un processus complexe.

Le dossier de demande d'AMM repose principalement sur la notion de comparaison entre le médicament biosimilaire et son médicament biologique de référence dans les trois domaines que sont la qualité, la sécurité et l'efficacité clinique.

En parallèle, pour un médicament générique, le dossier de qualité et l'étude de l'équivalence structurale suffisent.

2.2.7 Études de comparabilité pour établir la biosimilarité avec le médicament biologique de référence

- Études comparatives de la qualité

Ces études se retrouvent dans le module 3 du dossier d'AMM.

Des éléments de qualité du médicament candidat biosimilaire seront comparés à ceux du médicament de référence, afin d'étudier les éventuelles différences en termes de structure moléculaire, de propriétés physico-chimiques ou biologiques qui pourraient exister, compte tenu d'un procédé de production qui pourrait être différent de celui du médicament biologique de référence, ce dernier n'étant pas connu. [21]

Comme nous avons pu le voir précédemment, des différences de structures mineures (sur les résidus glycosylés par exemple mais non sur la séquence primaire des acides aminés pour les protéines) sont attendues. Si une différence devient trop importante, une investigation devra être réalisée pour évaluer l'impact potentiel sur la sécurité et l'efficacité de ce biosimilaire.

Il est difficile de caractériser exactement les produits biologiques. De nombreuses techniques ont donc été mises au point :

- Techniques analytiques : tests immunologiques, chromatographies, résonance magnétique nucléaire, électrophorèse, spectrométrie de masse, etc.
- Tests biologiques (fonctionnels) : réactions antigène-anticorps, agoniste-récepteur, etc.

Il est indispensable de combiner plusieurs méthodes pour optimiser la détection de différences.

- Études comparatives non cliniques

Les éléments comparatifs du profil pharmacodynamique et toxicologique du médicament similaire sont retrouvés dans le module 4.

Ce profil sera à nouveau comparé à celui du médicament de référence, à l'aide d'études *in vitro* et *in vivo* :

- Études *in vitro* : Ce sont les études pharmacodynamiques qui permettent l'études de liaisons aux cibles physiologiques et ainsi leur activation (ou désactivation). Les méthodes de dosage cellulaires permettront d'établir une différenciation en termes d'activité biologique.
- Études *in vivo* : Ces études permettent de mettre en avant les effets physiologiques immédiats. Ainsi, en mesurant le taux d'anticorps (toxicocinétique) après administration de doses répétées, la capacité de neutralisation du produit c'est-à-dire sa toxicité non-clinique sera définie.

- Études comparatives cliniques

Ce module 5 doit comporter des éléments de preuve de tolérance et d'efficacité clinique, toujours selon des protocoles qui permettront d'établir l'équivalence thérapeutique entre le médicament similaire et le médicament de référence (voir **Figure 7**).

L'EMA prévoit à ce niveau deux axes d'études :

- Essais cliniques de phase I : Études pharmacodynamiques et pharmacocinétiques chez des volontaires sains pour déterminer la bioéquivalence (déterminer si le biosimilaire et le médicament biologique de référence ont un comportement similaire à l'intérieur du corps).
- Essais cliniques de phase III : Évaluer la similarité de l'efficacité et de la sécurité entre le biosimilaire et sa référence chez un grand nombre de malade. Ces essais sont le plus souvent randomisés (répartition des groupes par tirage au sort) et en double aveugle (patients et médecins ignorent quel traitement est administré).

Généralement, seule l'indication la plus significative est étudiée lors de des essais cliniques de phase III (la notion d'extrapolation sera abordée par la suite).

Rappelons que ces études comparatives n'ont pas pour but d'établir les profils de sécurité et d'efficacité du médicament, qui sont connus avec le médicament de référence, mais de confirmer la biosimilarité et répondre à toute question encore en suspens à l'issue des études précédentes.

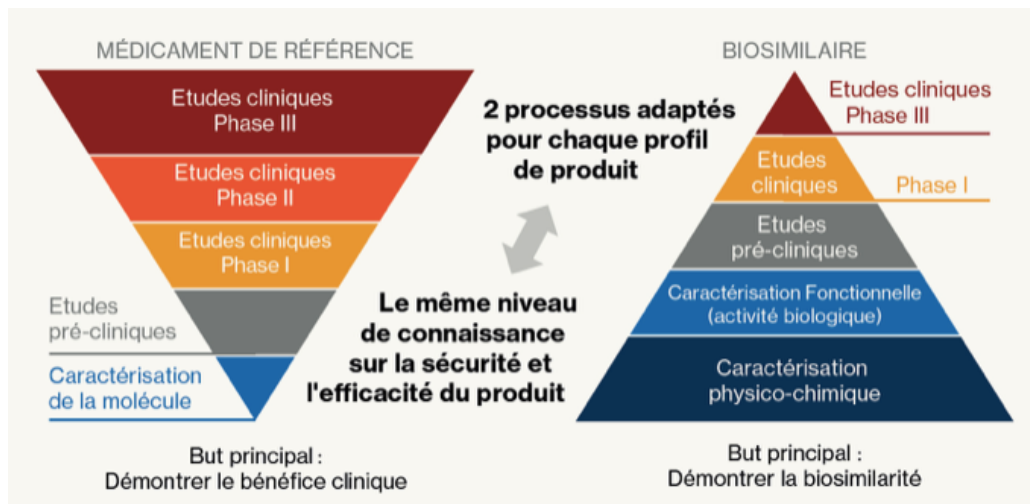


Figure 7 : Processus de développement d'un médicament de référence et d'un biosimilaire [22]

La comparabilité est donc un principe scientifique appliqué systématiquement à chaque étape de la production et après toutes modifications du procédé de fabrication d'un médicament déjà sur le marché. Cela assure l'homogénéité afin qu'il n'y ait pas de changement au niveau de la sécurité ou de l'efficacité.

2.2.8 Immunogénicité

Les protéines ont tous un potentiel immunogène donc la capacité intrinsèque à produire des anticorps spécifiques dirigés contre la substance active, on parle alors d'anticorps anti-médicament. [7]

La réaction immunitaire alors produite peut-être de plusieurs types :

- Réaction immunitaire désirée : effet thérapeutique. Nous avons pour exemple les vaccins dont le principe est l'obtention d'une immunité mémoire.
- Réaction immunitaire non désirée : effets secondaires. Les conséquences peuvent être minimales pour le patient ou plus graves, allant de la réaction au point d'injection au choc anaphylactique.
- Réaction immunitaire qui induit une diminution de l'efficacité ou une modification de l'activité du médicament, notamment quand les anticorps sont neutralisants.

L'immunogénicité non désirée dépend : [21]

- Du biomédicament lui-même. Son degré de divergence entre la protéine injectée et la protéine endogène, quand il s'agit d'une biothérapie substitutive, peut induire une réaction car le système immunitaire du patient ne reconnaît pas cette protéine.
- Du procédé de fabrication. En effet, la présence d'impuretés ou encore la nature des excipients peuvent ne pas être reconnus par l'organisme. Nous avons pour cela l'exemple de l'apparition de cas d'érythroblastopénies avec le princeps d'érythropoïétine Eprex®. Ces réactions ont résultées de la formation d'anticorps anti-EPO endogènes à la suite d'une interaction contenant-contenu au niveau du flacon modifiant ainsi la configuration antigénique de l'Eprex®. Ces réactions ont disparu après la correction du mode de fabrication des bouchons des flacons.
- Des conditions d'administration. C'est l'exemple des réactions immuno-allergiques qui sont moins fréquentes avec des produits administrés par voie IV que par voie SC ou IM.
- Du patient lui-même avec son statut immunitaire propre.
- De la durée du traitement. Avec l'infliximab par exemple, un peu plus de 30% des patients présentent des anticorps après 6 mois de traitement. Ceux-ci sont pour la plupart neutralisants, compte tenu du caractère chimérique de ces anticorps (murin pour la partie FAb mais humain pour les chaînes d'immunoglobulines). Cela aura comme conséquence une perte partielle d'efficacité. Parallèlement à l'Amgevita®, biosimilaire d'Humira, un anticorps monoclonal recombinant humain, qui après le développement des anticorps anti-adalimumab, ne présente pas de différence sur l'efficacité du traitement car ces anticorps sont peu neutralisants.

Pour évaluer le potentiel immunogène d'un médicament biologique il faut mesurer le taux d'anticorps, cela est très complexe. En effets, plusieurs causes peuvent expliquer cette difficulté comme l'absence de standards appropriés, l'indisponibilité des sérums immuns, les limites des outils analytiques ou encore les interférences des protéines endogènes.

De ce fait, l'immunogénicité est systématiquement étudiée pour un médicament biologique, que ce soit pour le médicament biologique de référence ou son médicament biosimilaire. Son évaluation se fait au cours des études cliniques mais également une fois que le médicament est sur le marché (pharmacovigilance), permettant de définir la tolérance du médicament tout au long de sa vie.

La notion de biosimilarité a donc été expliquée comme étant la démonstration d'une forte similarité du point de vue de la structure, de l'activité biologique et du profil d'efficacité, de sécurité et d'immunogénicité entre le médicament biologique de référence et son médicament biosimilaire.

2.2.9 Extrapolation

Les produits biologiques s'utilisent souvent dans plusieurs indications thérapeutiques, or, toutes les indications ne sont pas étudiées pendant les études comparatives cliniques (démonstration de la similarité dans une indication considérée comme représentative). [21]

Ainsi, si l'EMA approuve le biosimilaire et estime qu'il existe une similarité thérapeutique, le médicament biosimilaire pourra être prescrit pour toutes les indications du produit de référence, y compris celles pour lesquelles il n'a pas été testé.

L'extrapolation doit tout de même être étayée par tous les éléments de preuves scientifiques solides tirées des études de comparabilité (qualité, non clinique et clinique) et être justifiée à travers une analyse approfondie de la documentation scientifique disponible.

Toutefois, cette notion a connu quelques réticences notamment lors de l'introduction des biosimilaires d'infliximab, compte tenu des domaines thérapeutiques très différents de ses indications.

Ainsi, si le mécanisme d'action de la substance active est complexe et que les récepteurs ou sites de liaisons sont très nombreux (exemple des anticorps monoclonaux), des études supplémentaires seront nécessaires pour prouver que le médicament biosimilaire agira de la même manière que le médicament biologique de référence pour l'indication extrapolée.

Ce concept d'extrapolation n'est pas propre aux biosimilaires mais découle de la variabilité des processus biologique donc peut par exemple être utilisé lors de changements dans le processus de fabrication d'un médicament biologique ayant plusieurs indications.

Pour ce qui est de la posologie et des modalités d'administration, elles doivent restées identiques entre médicament de référence et biosimilaire. [13]

2.3 Sécurité des médicaments biologiques au niveau européen

La sécurité des médicaments biologiques, de référence ou biosimilaires, fait l'objet d'un suivi continu après leur autorisation de mise sur le marché.

C'est ce qu'on appelle la pharmacovigilance, définit dans l'article L5121 du CSP comme ayant pour objet « la surveillance, l'évaluation, la prévention et la gestion du risque d'effet indésirable résultant de l'utilisation des médicaments ».

Le point principal de sécurité de ces médicaments biologiques est leur potentiel à déclencher une réponse immunitaire.

Depuis l'arrivée des biosimilaires, les données issues de la pharmacovigilance n'ont pas mis en évidence de différences dans la nature, la gravité ou encore la fréquence des effets indésirables entre eux et leurs médicaments biologiques de références.

Il n'existe donc pas d'exigences spécifiques uniquement pour les médicaments biosimilaires, la surveillance de la qualité répond aux mêmes exigences que ce soient pour les médicaments biologiques de référence ou les biosimilaires.

L'UE (Union Européenne) dispose d'un système bien établi en matière de surveillance, de déclaration, d'évaluation et de prévention des effets indésirables pour tous les médicaments. Les autorités évaluent en permanence le rapport bénéfice/ risque de tous les médicaments et prennent des mesures réglementaires nécessaires afin de prévenir la santé publique. De plus, chaque laboratoire est tenu de mettre en place un système de surveillance des effets indésirables de leurs médicaments. [13][21]

La plupart des effets indésirables peuvent être prédits à partir de leur action pharmacologique donc être desselés avant la mise sur le marché mais pour les effets indésirables plus rares il faudra alors attendre quelques années. Le signalement spontané des patients est donc indispensable mais peut se révéler difficile si c'est le seul moyen utilisé. C'est pourquoi des activités supplémentaires de pharmacovigilance peuvent s'imposer dans certains cas.

2.3.1 Plan de Gestion des Risques (PGR)

Lors du dépôt d'un dossier d'AMM auprès de l'EMA, le laboratoire doit soumettre un PGR (Plan de Gestion de Risque), établi spécifiquement pour chaque médicament. [13][21]

Les PGR doivent comporter des informations sur :

- Le profil de sécurité du médicament (plan de pharmacovigilance).
- La manière dont les risques pour les patients vont être prévenus ou minimisés.
- Les études ou les autres actions prévues pour améliorer les connaissances sur la sécurité et l'efficacité du médicament (brochures éducatives, carte d'alerte patient ou encore l'inclusion des patients dans des registres).
- L'évaluation de l'efficacité des mesures de réduction des risques.

Les PGR sont modifiés et mis à jour pendant toute la vie du médicament, au fur et à mesure que des nouvelles données sont disponibles.

Le PGR d'un médicament biosimilaire repose sur les connaissances et l'expérience acquise avec le médicament biologique de référence. Les mesures de réduction des risques mises en place pour le médicament de référence doivent donc être incluses dans le PGR de son médicament biosimilaire.

2.3.2 Études de sécurité post-autorisation

Au moment de l'approbation de la mise sur le marché, les autorités réglementaires peuvent imposer au laboratoire l'obligation de réaliser une étude de sécurité post-autorisation (PASS). Les PASS consistent souvent en des études d'utilisation, des études de cohorte ou encore des registres. [21]

2.3.3 Surveillance renforcée

Depuis le 1^{er} janvier 2011, L'UE a établi une procédure pour identifier les médicaments pour lesquels les autorités compétences européennes prévoient une surveillance renforcée. [21]

On retrouve alors un triangle noir inversé suivi de la phrase : « Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire » dans la notice et le RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit) de ces médicaments sous « surveillance supplémentaire ». [23]

Cette liste ne recense pas seulement les médicaments biologiques autorisés après le 1^{er} janvier 2011 mais tous les médicaments autorisés dans l'UE qui font l'objet d'une surveillance particulièrement étroite par les autorités réglementaire, par exemple parce que la substance active est nouvelle sur le marché ou qu'il existe peu de données sur son utilisation à long terme.

Dans le cadre de la surveillance supplémentaire, les professionnels de santé et les patients sont encouragés à signaler tout effets indésirables. Cela permet une identification et une analyse rapides des informations concernant le médicament. En effet, les autorités compétentes évaluent les données de sécurité issues des déclarations spontanées, ainsi que celles obtenues par le système de surveillance de la sécurité mis en place par le laboratoire lui-même. En cas d'émergence de signaux alertant sur un problème de sécurité, les autorités de santé compétentes procèdent à des enquêtes et prennent des mesures appropriées. [13]

2.3.4 Traçabilité

Chaque médicament dispose d'un nom fantaisie (nom commercial), accompagné du nom de la substance active en DCI (dénomination commune internationale).

Pour l'identification et la traçabilité des médicaments biologiques dans l'UE, les médicaments doivent être identifiés par leur nom commercial et leur numéro de lot. Cette notion est importante car il existe souvent plusieurs noms commerciaux pour la même DCI. Ainsi, cela permet une identification correcte si un problème de sécurité survient. [8]

Cette exigence s'applique à tous les niveaux, de la libération du lot par le fabricant à l'administration du produit au patient, en passant par la prescription et la délivrance mais également lors d'une déclaration d'effets indésirables.

2.4 Différences entre un générique et un biosimilaire

Les génériques et les biosimilaires sont très souvent comparés. En effet, l'intérêt économique est majeur pour ces deux groupes, néanmoins de nombreuses différences les distinguent. Le tableau ci-dessous (voir **Tableau II**) présente les principales différences entre les génériques et les biosimilaires.

Caractéristiques	Générique	Biosimilaire
Procédé de fabrication	Synthèse chimique connue	Synthèse biologique complexe
Matière première	Combinaison d'ingrédients chimiques connus	Issues à partir de cellules vivantes
Structure	Simple, pouvant être entièrement caractérisée	Complexe, difficile à caractériser entièrement
Taille	Petite, bas poids moléculaire	Grande, haut poids moléculaire
Diversité	Molécules identiques à leur princeps	Diversité de variants moléculaires, on parle alors de molécules similaires à leur princeps
Immunogénicité	Faible potentiel immunogène. Les molécules chimiques sont si petites qu'elles ne seront pas reconnues par le système immunitaire	Fort potentiel immunogène. Les médicaments biologiques sont de grosses protéines capables d'induire une réponse immunitaire
Stabilité	Généralement plus stables	Très sensibles aux changements d'environnement. Des conditions de transport et de stockage très strictes sont requises.
Assurance qualité	En moyenne 50 tests et contrôles	Environ 250 tests et contrôles
Circuit réglementaire	Court, dossier simplifié, dossier bibliographique	Guidelines pour l'enregistrement des biosimilaires
Dossier	Dossier de qualité et d'équivalence. Étude de biodisponibilité (Phase I) c'est-à-dire qu'il est absorbé par l'organisme à la même vitesse et dans les mêmes quantités	Comparaison des propriétés physico-chimique et biologique, pharmacodynamique, toxicologique et enfin clinique. Essais cliniques de phase I-II et III
Temps de développement	Court (3 ans)	Plusieurs années (6 à 9 ans)
Coût estimé	Environ 2 millions d'euros	150 à 300 millions d'euros
Substitution	Totale	Limitée

Tableau II : les différences entre un générique et un biosimilaire

2.5 Réglementation de la prescription à la délivrance

2.5.1 Règles de prescription

La prescription d'un médicament biologique, que ce soit pour le médicament biologique de référence ou le biosimilaire, suit des règles particulières.

La prescription doit comporter, au côté de la DCI, le nom fantaisie ou nom de marque (article L. 5121-1-2 du CSP). Mais également, comme pour tout médicament prescrit, la posologie, le mode d'administration et la durée de traitement. [24]

Dans le cas où le nom de marque n'est pas mentionné sur l'ordonnance, le pharmacien doit prendre contact avec le médecin prescripteur pour déterminer le médicament à délivrer.

Seul le médecin autorisé à prescrire le médicament biologique de référence peut prescrire le médicament biosimilaire. Les conditions de prescription sont souvent restreintes :

- Prescription initiale hospitalière réservée à des spécialistes et dont le renouvellement doit également être fait par ces spécialistes. La délivrance peut se faire à l'hôpital (rétrocession) mais également en ville dans de nombreux cas, on parle alors de PHMEV (Prescription hospitalière de médicaments exécutée en ville).
- Prescription initiale hospitalière mais dont les renouvellement peuvent se faire en ville. La délivrance se fera alors en ville.

Par exemple, pour le Neupogen®, la première prescription doit être hospitalière et est valable 3 mois. Durant ces 3 mois, le renouvellement est possible par tout médecin. Ces conditions sont valables également pour tous ses biosimilaires.

Voir Annexe 2 : Caractéristiques des médicaments biologiques substituables.

2.5.2 Substitution

Depuis le 14 avril 2022, la substitution du médicament biologique de référence par un biosimilaire peut être mise en œuvre par le pharmacien d'officine. Cela grâce à la parution au JO (Journal Officiel) d'un arrêté qui fixe la liste des groupes biologiques similaires substituables, telle que prévue au 2° de l'article L. 5125-23-2 du CSP. [25]

Pour le moment, seul deux molécules sont concernées par cette substitution. Ce sont deux facteurs de croissance : [26] [27]

- Le Filgrastim, dont le médicament biologique de référence est Neupogen® et dont les biosimilaires sont Accofil®, Nivestim®, Tevagrastim® et Zarzio®.
- Le Pegfilgrastim, dont le médicament biologique de référence est Neulasta® et dont les biosimilaires sont Cegfila®, Fulphila®, Grasustek®, Nyvepria®, Pelgraz®, Pelmeg®, Stimufend® et Ziextenzo®.

Cette liste des médicaments biologiques substituables est publiée sur le site internet de l'ANSM, accompagnée si nécessaire des conditions de substitution et d'information du prescripteur et du patient (le dispositif d'injection peut par exemple différer d'un biosimilaire à un autre, un accompagnement de l'utilisation de ces dispositifs est donc indispensable lors de la substitution ou de l'interchangeabilité).

La liste est fixée par arrêté conjoint des ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale pris après avis de l'ANSM.

La substitution peut intervenir au début ou au cours du traitement et doit valider les conditions suivantes : [25]

- Le biosimilaire délivré :
 - Appartient au même groupe biologique similaire que le médicament de référence prescrit, au sens de l'article L 5121-1 15° b) du CSP. En effet, l'ANSM a établi une liste regroupant les médicaments bioréférents et de leurs biosimilaires.
 - Figure sur une liste fixée par arrêté conjoint des ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale, pris après avis de l'ANSM, autorisant la substitution. Pour le moment, seul Filgrastim et Pegfilgrastim apparaissent sur cette liste. Voir Annexe 1 : Liste des médicaments biosimilaires commercialisés au 1^{er} décembre 2022 publiée par l'Assurance Maladie.
- Lorsque qu'elles existent, les conditions de substitution et d'information mentionnées doivent être respectées.
- Le prescripteur n'a pas exclu la possibilité de cette substitution par une mention expresse et justifiée portée sur l'ordonnance tenant à la situation médicale du patient.
- Si le médicament prescrit figure sur la liste des médicaments remboursables, la substitution doit se faire dans les conditions similaires à la substitution des médicaments génériques ou hybrides. Cela signifie que cette substitution ne doit pas entraîner, pour l'assurance maladie, une dépense supérieure à celle qu'aurait entraînée la délivrance du médicament biologique similaire le plus cher du même groupe.
- Lorsque le pharmacien délivre par substitution au médicament biologique prescrit, un médicament biologique similaire du même groupe, il doit inscrire le nom et le numéro de lot du médicament qu'il a délivré sur l'ordonnance et le faire figurer sur le DP (Dossier Pharmaceutique) du patient. Enfin, il doit informer le prescripteur et le patient de cette substitution.

Comme pour un autre médicament, lorsqu'un grand conditionnement est disponible et que le traitement est prescrit pour une durée d'au moins 3 mois, le pharmacien devra délivrer un grand conditionnement.

A la différence de la substitution d'un générique, il n'existe pas de dispositif contraignant pour le patient en cas de refus de la substitution par un biosimilaire. Par exemple, le tier payant est applicable, même en cas de refus du biosimilaire.

Comme vu précédemment, seulement deux molécules sont concernées par cette substitution.

Cette mise en place va donc être progressive afin :

- D'évaluer le circuit de prescription et de délivrance en situation réelle,
- De garantir le bon usage des médicaments biosimilaires et la surveillance clinique du patient et,
- De renforcer l'information et l'adhésion des patients et de l'ensemble des professionnels de santé.

2.5.3 Interchangeabilité

L'interchangeabilité se fait seulement à l'initiative du médecin autorisé à prescrire.

Elle consiste à remplacer un médicament par un autre médicament censé avoir le même effet clinique. Il peut s'agir de remplacer :

- un médicament biologique de référence par un médicament biosimilaire ou inversement,
- un biosimilaire par un autre biosimilaire du même groupe.

Cela est donc uniquement envisageable dans le cadre des indications et voies d'administration communes entre le médicament initial et son médicament remplaçant. [27]

Cette notion peut avoir lieu à tout moment au cours du traitement, à condition de respecter les conditions suivantes :

- Le patient doit être informé et donner son accord,
- Le patient doit recevoir une surveillance clinique appropriée lors du traitement,
- Une traçabilité sur les produits concernés doit être assurée.

2.5.4 Quel biosimilaire délivrer ?

Le plus souvent les pharmacies travaillent avec un ou deux génériqueurs. En fonction de l'ordonnance, elles peuvent choisir ou non quel biosimilaire délivrer. On parle évidemment ici des deux molécules substituables.

Si l'ordonnance comporte le médicament biologique de référence et que le prescripteur n'a pas exclu la possibilité de la substitution, le pharmacien peut délivrer le biosimilaire du génériqueur avec lequel il travaille.

En revanche, si le prescripteur inscrit sur l'ordonnance le médicament biologique qu'il souhaite, le pharmacien devra délivrer celui-ci et non un autre car il ne peut pas pratiquer l'interchangeabilité.

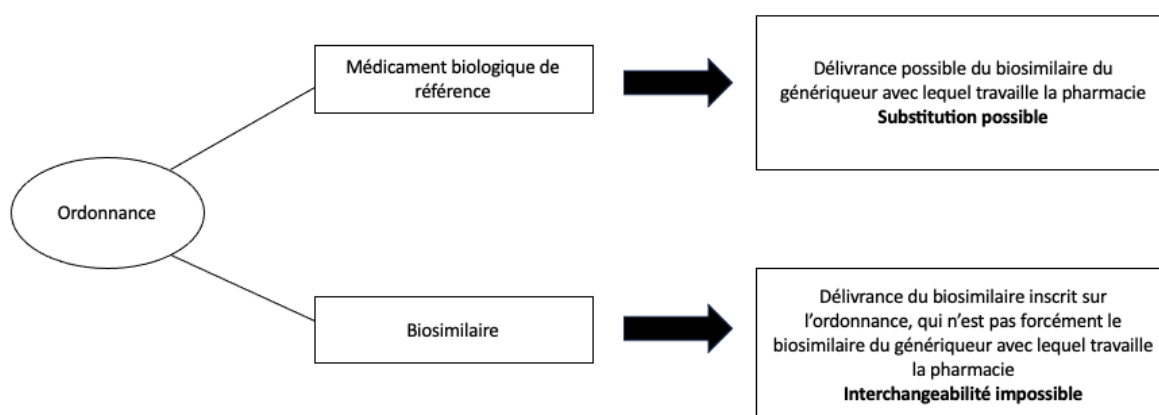


Figure 8 : Quel biosimilaire délivrer en fonction de l'ordonnance ?

2.6 Intérêts des biosimilaires

2.6.1 Économique

Les médicaments biologiques représentent une dépense élevée pour l'Assurance maladie. En 2018, 17 des 50 molécules au plus fort chiffre d'affaires en ville étaient des médicaments biologiques, ce qui représentait 21,3% du chiffre d'affaires hors taxe en ville. [28]

Si le nombre d'unités vendus est faible, comparé aux autres médicaments, le tarif de commercialisation des médicaments biologiques est beaucoup plus élevé. Cela se traduit par un montant de dépenses important, que ce soit en ville ou à l'hôpital.

Les médicaments biosimilaires n'apportent pas d'amélioration aux médicaments biologiques existants mais les exigences plus réduites d'études cliniques permettent le développement de ces médicaments à un coût inférieur, en moyenne de 30% au prix du médicament biologique de référence. Il y a tout de même une différence avec les génériques, où le différentiel de prix peut être de 70 à 80% inférieur à celui du princeps.

Cette baisse moins importante du prix des biosimilaires découle du coût de fabrication des produits biologiques beaucoup plus important que pour celui des substances obtenues par synthèse chimique. Une baisse trop importante du prix serait incompatible avec la pérennité de production des médicaments biosimilaires par l'industrie pharmaceutique.

De plus, la multiplication des acteurs sur le marché stimule la concurrence, qui tend à faire baisser les prix, que ce soit pour les médicaments biosimilaires que pour les médicaments biologiques de références eux-mêmes. [29]

Les économies générées permettront entre autres le financement des innovations en santé.

2.6.2 Santé publique

Comme vu précédemment, la production de ces médicaments est délicate, pouvant donc entraîner des difficultés d'approvisionnement. L'autorisation de mise sur le marché des biosimilaires permet à plus de produits d'être disponibles, rendant le marché du médicament moins sensible aux tensions, aux accidents de productions et aux éventuelles ruptures de stock. [29]

3. État des lieux de la prescription des biosimilaires en France

3.1 A l'hôpital

Comme nous l'avons évoqué dans la partie 2.5.1, ces médicaments biologiques ont le plus souvent des conditions de prescription restreintes.

Le choix du médicament à l'hôpital a donc des conséquences en ville. Les médecins en ville s'inspireront des choix de prescription à l'hôpital, influençant le renouvellement.

Or, les prix diffèrent entre l'hôpital et la ville. L'hôpital négocie ses acquisitions au meilleur prix sans prendre en compte les tarifs en ville.

A l'hôpital :

- La plupart des médicaments sont financés dans le cadre des forfaits de GHS (Groupe Homogène de Séjours) de la T2A (Tarification A l'Activité). Les hôpitaux cherchent alors à négocier les meilleurs prix possibles, via des appels d'offres. Il existe alors une forte marge de négociation pour les hôpitaux.
- Pour les médicaments de la liste en sus et ceux en rétrocession, un tarif est négocié entre le laboratoire et le CEPS (Comité Économique des Produits de Santé) et le montant correspondant est alors remboursé directement à l'hôpital mais si ce dernier négocie un prix inférieur, il conserve la moitié de l'économie réalisée, l'autre allant à l'Assurance maladie. [28]

Pour les laboratoires, proposer des prix bas à l'hôpital peut donc constituer une stratégie d'implantation indirecte sur le marché de ville. L'hôpital, incité à réaliser la plus grande économie possible, va privilégier ces produits à plus bas prix, même si ce ne sont pas des biosimilaires.

Pour illustrer cette idée, nous avons alors l'exemple de deux molécules faisant partie de la liste en sus et pour lesquelles l'enjeu financier repose exclusivement sur la consommation à l'hôpital, il s'agit du rituximab et de l'infliximab (voir **Tableau III**). La part des médicaments biosimilaires est importante car elle représente pour chacune de ces deux molécules, en 2018, respectivement 68% et 62%.

Tandis que pour les autres groupes biologiques similaires que l'on retrouve en ville, le pourcentage est beaucoup plus faible. L'étanercept et l'insuline glargine existent sous forme

biosimilaire depuis 2016, la part de marché des biosimilaires pour chacune de ces deux molécules s'élève, en 2018, respectivement à 30% et à 41% à l'hôpital, à 14% et 13% en ville. [28]

Substance active	Part des biosimilaires à l'hôpital (en %)		Dépense dans la liste en sus pour le groupe biologique (en millions d'euros) en 2018	Part des biosimilaires en ville (en %)		CAHT en ville du groupe biologique (en millions d'euros) en 2018	Date de commercialisation du premier biosimilaire
	2018	2017		2018	2017		
Insuline glargine (A10AE04)	41	17	HL	13	5	145	janvier 2016
Enoxaparine (B01AB05)	0	NC	HL	4	NC	135	septembre 2018
Epoétine (B03XA01)	24	17	HL	63	54	72	juillet 2008
Follitropine alfa (G03GA05)	2	10	HL	46	37	64	mai 2015
Somatropine (H01AC01)	5	6	HL	33	32	54	mai 2007
Rituximab (L01XC02)	68	5	150	RH	RH	RH	septembre 2017
Filgrastim (L03AA02)	99	97	HL	92	88	68	mars 2009
Etanercept (L04AB01)	30	6	0,2	14	4	182	octobre 2016
Infliximab (L04AB02)	62	39	148	RH	RH	RH	février 2015
Adalimumab (L04AB04)	1	NC	3	0	NC	434	octobre 2018

Tableau III : Pénétration des biosimilaires à l'hôpital et en ville [28]

NC : Non Commercialisé en 2017 (substance toujours sous brevet)

HL : Hors Liste en sus

RH : Réserve Hospitalière (médicament non commercialisé en ville)

CAHT : Chiffre d'Affaires Hors Taxe

Part des biosimilaires en Unités Communes de Dispensations (UCD)

Le volume de prescription des biosimilaires diffère donc de l'hôpital à la ville, respectivement de 70% contre 23% en 2020.

Les taux de pénétration dépendent également de la pathologie traitée :

- Anti-TNF alpha: 37, 3% (2,9 millions UCD en 2021)
- GCS-F : 91,4% (1,5 million UCD en 2021)
- Insuline : 20,9% (25,8 millions UCD en 2021)

Source : Sell In GERS. Fev. 2022 Données en UCD. [30]

On constate donc qu'il est plus facile de faire accepter un médicament biosimilaire pour les indications de courte durée plutôt que pour les pathologies chroniques.

3.2 En ville

Les biosimilaires en ville ont des prix fixés par l'État. Les médicaments remboursables sont soumis à une réglementation prévue par le Code de la Sécurité sociale. Les prix fabricants hors taxes (PFHT) sont fixés par convention entre le laboratoire et le Comité économique des produits de santé (CEPS).

Le produit le plus cher en ville peut donc être celui retenu par l'hôpital. Pour cette raison, l'assurance maladie et le ministère de la santé ont mis en place en 2019 des procédures d'intéressement financier hospitalier (article 51) à la prescription de sortie d'hospitalisation de certains médicaments biosimilaires, que je développerai dans une prochaine partie.

Le développement des biosimilaires en médecine de ville revêt donc un enjeu de taille pour l'assurance maladie. La Cour des Comptes, dans son rapport sur l'application des lois de financement de la sécurité sociale de septembre 2017, estimait qu'un recours plus large aux médicaments biosimilaires (soit 80% pour les huit biomédicaments décotés à 40%) permettrait d'économiser plus de 600 millions d'euros chaque année, c'est pour cette raison qu'elle qualifiait les médicaments biosimilaires de « gisement d'économie à exploiter ». [31] La stratégie nationale de santé 2018-2022 fixe un taux de pénétration de 80% des biosimilaires. [32]

Sur les 1 382 millions d'euros de dépenses remboursées en 2020 au titre des biomédicaments, la part des biosimilaires ne s'est établie qu'à seulement 36% (voir **Figure 8**), tandis que le taux de pénétration ne dépasse pas les 25% (voir **Figure 9**) pour cette même année. Soit trois fois moins que l'objectif fixé par la Stratégie nationale de santé 2018-2022. Une hausse significative de ce taux pourrait ainsi générer, chaque année, des dizaines voire des centaines de millions d'euros d'économie. Dans son rapport annuel « Produits et Charges » pour 2022, l'Assurance maladie a budgété pour cette année 52 millions d'économies : 42 millions au titre de la prescription par les médecins et 10 millions au titre de la substitution par les pharmaciens. [33]

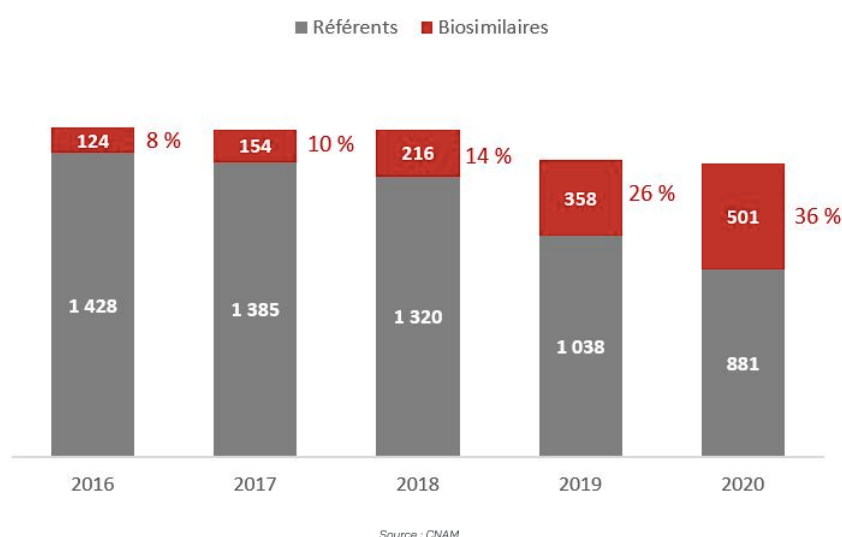


Figure 9 : Évolution de la part des médicaments biosimilaires dans le marché des médicaments biologiques (en millions d'euros) [33]

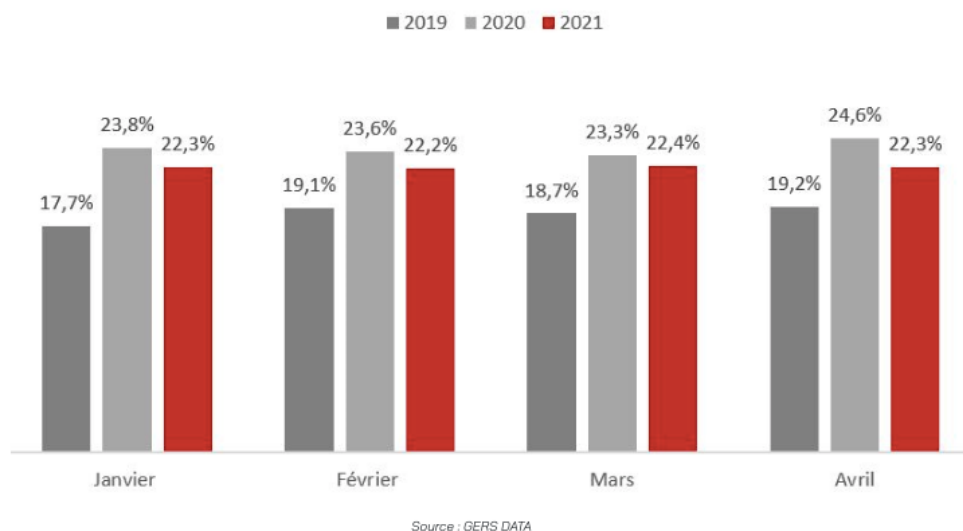


Figure 10 : Évolution du taux de pénétration mensuel des biosimilaires en médecine de ville [33]

Plusieurs dispositifs ont été mis en place pour valoriser l'augmentation du nombre de prescription de biosimilaire plutôt que de leur médicament biologique de référence.

3.3 Dispositifs incitatifs à prescrire les biosimilaires

3.2.1 Article 51

Une mesure d'incitation a été développée à travers un nouveau texte de loi ; l'article 51 publié au journal officiel le 17/8/2018 puis le 15/2/2019 pour une durée de 3 ans. L'objectif est de tester un nouveau mécanisme d'intéressement pour encourager et valoriser la prescription de médicaments biosimilaires par les établissements de santé lorsque la prescription est exécutée en ville. [34]

Les porteurs du projet sont la Direction de la sécurité sociale (DSS) et la Direction Générale de l'Offre de Soins (DGOS) tandis que les partenaires sont la Caisse Nationale d'Assurance Maladie (CNAM) et l'Agence Régionale de Santé (ARS).

Les deux groupes de médicament retenus lors d'un premier appel à projet en 2018 sont :

- Etanercept de la classe des anti- TNF alpha
- Insuline glargine

En 2019, un second appel à projet inclut un nouveau biosimilaire qui est :

- Adalimumab de la classe des anti-TNF alpha

	Médicaments référents	Médicaments biosimilaires
Groupe etanercept	Enbrel®	Benepali, Erelzi
Groupe insuline glargine	Lantus®, Toujeo®	Abasaglar
Groupe adalimumab	Humira®	Amgevita, Imraldi, Hyrimoz

Tableau IV : Groupes de médicaments référents et biosimilaires concernés par l'article 51 [34]

La pertinence de cette mesure est qu'elle reste limitée aux services (ou pôle d'activité) prescripteurs (notamment les rhumatologues, les gastroentérologues, les diabéto-endocrinologues ou encore les dermatologues).

Tout type d'établissement de santé est potentiellement éligible à cette expérimentation, que ce soit un établissement public ou privé. Sur l'ensemble du territoire français, 59 établissements de santé ont été retenus, après avoir adressé une réponse à l'appel à projet auprès de leur ARS.

Les établissements participant à l'expérimentation recevront une rémunération incitative à la prescription de médicaments biosimilaires.

Le niveau de cette rémunération dépend de la proportion de patients suivant un traitement biosimilaire (par rapport au traitement de référence), et du nombre total de patients suivis par le ou les services hospitaliers prescripteurs. La rémunération touchée par l'établissement suit le calcul suivant : $REM \text{ année} = V \text{ année} \times R \times t \text{ année}$

- V année : volume de prescription de l'établissement pour l'année x, c'est-à-dire le nombre de boîtes délivrées en ville pour les patients rattachés à cet établissement. Cela inclut les boîtes de médicaments biosimilaires mais également les boîtes de médicaments référents.
- R : Rémunération marginale correspondante, c'est-à-dire la rémunération incitative pour une boîte de médicament délivrée à la place d'une boîte de médicament référent (voir **Tableau V**). C'est 30% de l'écart de prix existant entre un médicament biosimilaire et son médicament biologique de référence. Cette valeur peut évoluer au cours du temps.

Groupe de médicaments	Rémunération marginale
Etanercept	45,00 €
Insuline glargine	2,63 €
Adalimumab	43,035 €

Tableau V : Rémunération marginale en fonction du groupe de médicaments [34]

- T année : taux de recours réalisé pour l'année x aux médicaments biosimilaires de la classe. C'est un pourcentage donc le calcul correspond au nombre de boîtes de biosimilaires consommées par les patients pendant l'année x divisé par le nombre de boîtes de médicaments biologiques (médicament biosimilaire et de référence du même groupe) pendant l'année x.

Le projet permet donc de verser aux services concernés une partie des économies générées par la prescription de médicaments biosimilaires plutôt que de médicaments de référence correspondant et donc de générer une économie pour l'assurance maladie.

3.1.2 Avenant 9 à la Convention Médicale

Un autre dispositif d'intéressement des médecins libéraux est mis en place dans l'avenant 9 de la Convention Médicale signé le 30 juillet 2021. [35]

Ce dispositif permet d'intéresser le médecin à l'économie réalisée par la prescription, en initiation ou en cours de traitement, d'un médicament biosimilaire à la place du médicament biologique de référence, conformément aux recommandations de bonne pratique et en accord avec le patient. Ce mécanisme s'inscrit donc dans la continuité des incitations financières à la prescription hospitalière de médicaments biologiques similaires délivrés en ville.

Les six substances actives incluses dans le dispositif sont les suivantes : étanercept, adalimumab, follitropine alpha, énoxaparine, tériparatide et insuline asparte. Cette liste peut être amenée à évoluer dans le temps.

Le mécanisme d'intéressement s'applique à l'ensemble des médecins adhérents à la convention, quel que soit leur secteur d'exercice, certains des médicaments concernés sont toutefois à prescription restreinte.

Pour l'étanercept, l'adalimumab et la follitropine alpha, seuls les médecins autorisés à les prescrire sont donc éligibles à l'intéressement correspondant à ces médicaments mais pour le reste, l'ensemble des médecins libéraux, quelle que soit leur spécialité, sont éligibles à l'intéressement mis en place.

Ce dispositif n'est pas obligatoire, les médecins qui ne souhaitent pas bénéficier de cet intéressement ont la possibilité de notifier, par écrit, leur refus auprès de la caisse de leur lieu d'exercice.

Cette avenant n°9 de la convention des médecins et leur rémunération sur objectifs de santé publique (ROSP) ont été retournés par l'Ordre des médecins, jugé contraire à l'article 24 du code de déontologie médicale interdisant aux médecins de solliciter ou d'accepter un avantage en nature ou en espèces sous quelque forme que ce soit d'une façon directe ou indirecte pour une prescription ou un acte médical quelconque.

Une des possibilités en discussion est donc d'instaurer un honoraire, rémunérant le travail d'initiation d'un traitement par médicament biosimilaire, d'information, de suivi et d'accompagnement du patient, comme ce qui existe pour les pharmaciens avec les entretiens pharmaceutiques pour les patients sous anticancéreux oraux ou encore dans le cas de l'asthme.

Un autre axe de travail est de fusionner la liste des médicaments biologiques substituables par le pharmacien avec celle des molécules de l'avenant 9 de la convention médicale. L'enjeu de cette synergie est de taille car sur ces 8 molécules que formerait cette nouvelle liste, une économie de 680 millions d'euros serait observée dès la première année, selon un rapport de la Cour des comptes de 2017. [31]

PARTIE 2 : ENQUETE AUPRES DES PHARMACIES CONCERNANT LA SUBSTITUTION DE FILGRASTIM ET PEGFILGRASTIM

1. Méthodologie

1.1 But de l'enquête

Le déroulé de l'enquête permettra de faire l'état des lieux des connaissances des équipes officinales concernant les médicaments biologiques et leurs biosimilaires. Cela aidera à comprendre leur gestion, de la commande à la délivrance. Cela, sur le territoire chinonais.

Tous ces éléments ont pour but de définir les freins à la substitution et d'ainsi appréhender leurs besoins.

1.2 Choix de la méthode

L'enquête est une enquête qualitative sous forme d'entretien. L'intérêt est d'observer et de comprendre des comportements et des méthodes de travail, sur un petit groupe de pharmaciens.

Les avantages de ces entretiens sont nombreux :

- L'interlocuteur a la possibilité de commenter ou de nuancer ses réponses, tout en ajoutant son expérience concrète. Cela me permettant de récolter des informations plus nombreuses et plus précises.
- L'incompréhension des questions n'est plus une source de biais car la possibilité de clarifier toutes ambiguïtés est possible.

L'élaboration d'une trame est néanmoins indispensable, plutôt qu'une série de questions bien arrêtée, c'est un guide d'entretien qui a plusieurs intérêts :

- Recentrer la conversation sur l'objectif de l'étude et relancer les interlocuteurs sur les thèmes qu'ils n'évoquent pas spontanément
- Garder un même schéma au cours des différents entretiens, pour une comparaison ultérieure
- Disposer d'un aide-mémoire

Afin de comparer les pharmacies entre elles, plusieurs points sont à étudier :

- La typologie de l'officine (centre-ville, centre commercial, campagne, proche d'un hôpital ...) afin de savoir si la prise en charge diffère selon la localisation de la pharmacie
- La tranche d'âge pour comprendre l'accès à la formation au fil des ans

1.3 Préparation de la trame

L'entretien est structuré en quatre parties :

1.3.1 Les connaissances concernant les médicaments biologiques/biosimilaires

Ce premier groupe de questions devra mettre en évidence les connaissances des pharmaciens et comprendre comment elles ont été acquises ou non.

⇒ Vous sentez-vous à l'aise avec la notion de :

- Médicament biologique ? Oui/Non
 - Comment les définiriez-vous ?
- Biosimilaire ? Oui/Non
 - Comment les définiriez-vous ?

⇒ Comment avez-vous été informé de la législation concernant la substitution de Filgrastim et Pegfilgrastim ?

⇒ Avez-vous eu des questions concernant cette substitution ?

⇒ Des représentants pharmaceutiques viennent-ils vous parler de ce type de médicament ?

- Si oui : que pensez-vous de la qualité de l'information transmise ?

1.3.2 Les demandes dans l'officine

Le second groupe de questions devra permettre d'évaluer la fréquence à laquelle les pharmaciens sont en contact avec les médicaments biologiques et la part de substitution pour Filgrastim et Pegfilgrastim dans leur officine.

- ⇒ Quel est le nombre de patients sous biomédicament dans votre officine ? Beaucoup ou peu (un pourcentage si possible)
- ⇒ Combien de patients sous Filgrastim et Pegfilgrastim dans votre officine ?
- ⇒ Quelle est la part médicament biologique de référence/biosimilaire pour ces deux molécules ?

Rappel :

- Le Filgrastim, dont le médicament biologique de référence est Neupogen® et dont les biosimilaires sont Accofil®, Nivestim®, Tevagrastim® et Zarzio®.
- Le Pegfilgrastim, dont le médicament biologique de référence est Neulasta® et dont les biosimilaires sont Cegfila®, Fulphila®, Grasustek®, Nyvepria®, Pelgraz®, Pelmeg®, Stimufend® et Ziextenzo®.

1.3.3 La pratique au comptoir

Le troisième groupe de questions permettra de savoir si cette substitution est mise en place, comment et pourquoi.

⇒ Est-ce que la substitution est mise en place dans votre officine ?

- Non :
 - Quels problèmes rencontrez-vous ? (Problème de connaissance ? pas assez d'incitation financière ? ...)
 - Comment convainqueriez-vous le patient de la légitimité de cette substitution ?
 - Comment voyez-vous le fait de prévenir le prescripteur de la substitution ?
- Oui :
 - Comment avez-vous mis en place cette nouvelle mission ?
 - Comment les informations ont-elles été transmises à l'équipe ?
 - Les patients vous posent-ils des questions sur ce type de médicament ou concernant la substitution ?
 - Si oui : Quelles questions ? Avez-vous pu y répondre ?
 - Comment convainquez-vous le patient de la légitimité de cette substitution ?
 - Comment voyez-vous le fait de prévenir le prescripteur de la substitution ?
 - Quelles incitations financières bénéficiez-vous pour encourager à la substitution ?

1.3.4 Les besoins à l'officine

La dernière question est une question ouverte afin de définir les besoins des officines pour que cette délivrance se déroule au mieux.

⇒ De quels éléments auriez-vous besoin pour mener à bien cette substitution ?
Comment appréhendez-vous l'élargissement de la substitution à d'autres médicaments biologiques ?

2. Résultats et analyse

2.1 L'échantillon

Au total, 13 entretiens ont été réalisés auprès de pharmaciens exerçant dans le secteur de Chinon.

Entretien	Moyenne d'âge de l'équipe	Zone d'exploitation	Nombre Pharmaciens/ préparateur	Durée de l'entretien
E1	30 - 40 ans	Pharmacie de quartier	2/ 4	20 min
E2	30 – 40 ans	Pharmacie de quartier	3/ 3	15 min
E3	40 – 50 ans	Pharmacie de centre commercial	3/ 5	25 min
E4	40 – 50 ans	Pharmacie de quartier	2/ 5	20 min
E5	40 – 50 ans	Pharmacie de quartier	2/ 3	25 min
E6	40 – 50 ans	Pharmacie de campagne	2/ 4	25 min
E7	40 – 50 ans	Pharmacie de centre-ville	3/ 6	20 min
E8	40 – 50 ans	Pharmacie de centre-ville	2/ 2	15 min
E9	40 – 50 ans	Pharmacie de quartier	2/ 6	30 min
E10	30 – 40 ans	Pharmacie de campagne	2/ 2	10 min
E11	50 – 60 ans	Pharmacie de ville	1/ 2	15 min
E12	40 – 50 ans	Pharmacie de ville	2/ 5	15 min
E13	30 – 40 ans	Pharmacie de centre commercial	3/ 6	20 min

Tableau VI : Caractéristiques des pharmacies interrogées

2.2 Méthode d'analyse

L'intérêt n'est pas de répertorier le point de vue de chaque pharmacien mais de réunir des comportements communs.

Ainsi, en premier, j'ai étudié chaque entretien indépendamment pour au fur et à mesure rassembler les idées similaires.

2.3 Analyse

2.3.1 Les connaissances concernant les médicaments biologiques/biosimilaires

⇒ Vous sentez-vous à l'aise avec la notion de :

- Médicament biologique ? Oui/Non
 - Comment les définiriez-vous ?

OUI	NON
<i>« Un médicament qui agit sur le sang » « Ce sont les anticorps monoclonaux » « Ce sont des médicaments dérivés de <u>matières vivantes</u> » « Ce sont des médicaments avec une <u>production</u> différente des autres médicaments, produits à partir de la chimie » « Ce sont les médicaments biosimilaires »</i>	<i>« Ce sont des médicaments différents des autres, avec une technologie de <u>production</u> plus développée. Ce sont des médicaments créés à partir du vivant » « La <u>fabrication</u> nécessite des cellules vivantes » « Ce sont des médicaments fabriqués par des éléments produits par notre organisme » « Ce sont des médicaments souvent coûteux » « Je ne peux pas les définir par manque d'informations scientifiques » « Je ne peux pas les définir » « Ils sont appelés médicaments biologiques dû au processus de <u>fabrication</u> »</i>

Tableau VII : Réponses des pharmaciens concernant la définition d'un médicament biologique

Un plus grand nombre de pharmaciens dit ne pas être à l'aise avec les médicaments biologiques. Or, je constate que parmi ceux qui ont donné une définition, la moitié expriment une définition correcte (mais incomplète) que ce soit pour ceux qui sont à l'aise ou non avec le sujet (voir **Figure 10**).

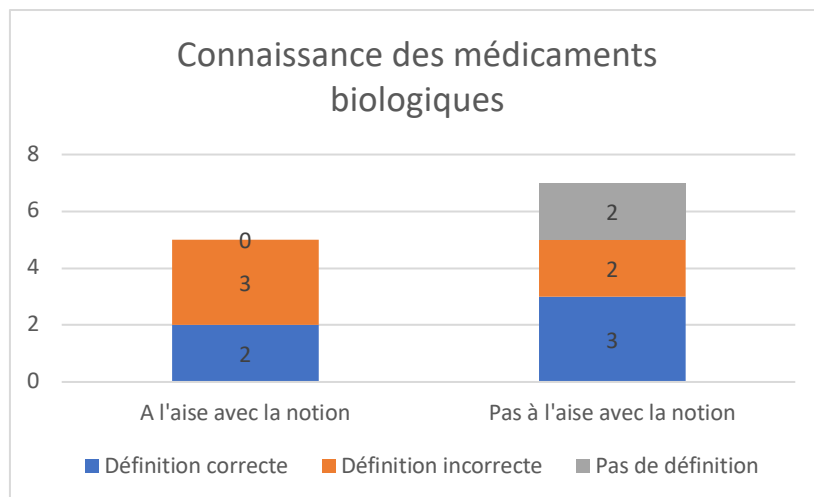


Figure 11 : Connaissance des pharmaciens concernant les médicaments biologiques : Vous sentez-vous à l'aise avec la notion de médicament biologique ? comment les définiriez-vous ?

Les réponses que j'ai considérées comme correctes ont l'élément important souligné.

L'idée qui ressort des définitions données est que la production diffère des autres médicaments. Cela est correcte mais manque de développement.

- Biosimilaire ? Oui/ Non
 - o Comment les définiriez-vous ?

OUI	NON
« Ce sont les <u>génériques</u> des médicaments biologiques » « C'est comme un <u>générique</u> car à la même action que son médicament de référence mais en moins cher »	« Ils ont la même courbe de biodisponibilité » « Ils n'ont pas la même <u>biodisponibilité</u> » « C'est une <u>copie</u> de son médicament biologique de référence » « Des médicaments avec une même action que leur médicament de référence, comme un <u>générique</u> mais avec une production différente. Le dispositif médical, comme le système d'injection peut être différent entre médicament de référence et biosimilaire » « Ils sont identiques mais ce ne sont pas des génériques » « Je ne peux pas les définir par manque d'informations scientifiques » Quatre pharmaciens ont dit non sans donner de définition.

Tableau VIII : Réponses des pharmaciens concernant la définition d'un médicament biosimilaire

Les pharmaciens semblent moins à l'aise avec la notion de médicament biosimilaire qu'avec celle de médicament biologique (voir **Figure 10** et **Figure 11**).

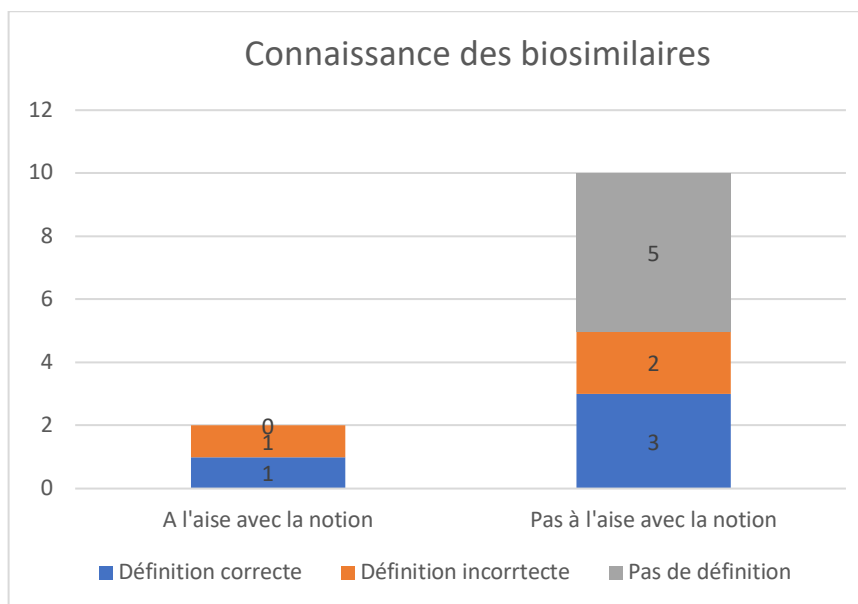


Figure 12 : Connaissance des pharmaciens concernant les médicaments biosimilaires : Vous sentez-vous à l'aise avec la notion de biosimilaire ? comment les définiriez-vous ?

La notion de « générique » fut exprimée par la plupart des pharmaciens interrogés. Seulement, à la question intermédiaire ; pourquoi ce ne sont pas des génériques ? l'argumentaire reste difficile pour beaucoup.

A ce stade, je constate un manque de connaissance évident pour ce concept de médicament biologique/ biosimilaire.

⇒ Comment avez-vous été informé de la législation concernant la substitution de Filgrastim et Pegfilgrastim ?

« Par le généricheur, qui a surtout expliqué que le Lovenox ne pouvait pas être substitué »

« Surtout par les revus, le Moniteur des pharmaciens par exemple, les lettres du Conseil de l'Ordre mais également par le groupement dont fait partie la pharmacie »

« Par le généricheur mais également par le groupement qui donne beaucoup d'informations sur les actualités »

« Par les généricheurs qui donnent des informations complètes et claires »

« Par notre généricheur »

« Beaucoup de lectures personnelles, notamment dans le Moniteur du pharmacien. Je n'ai pas été averti par la Sécurité Sociale mais j'ai vu que cela faisait partie des nouvelles missions du pharmacien. Je n'ai pas vu de documents officiels passer »

« Principalement par les généricheurs mais leurs discours sont très orientés pour leur laboratoire. Nous faisons également partie d'un groupement donc nous récoltons pas mal d'informations par ce biais »

« Les généricheurs parlent de ces médicaments mais cela reste flou »

« J'ai été informé par les généricheurs mais je ne leur fais pas vraiment confiance »

« Via mon généricheur et également par la lecture du Moniteur du pharmacien »

« Par le généricheur »
 « Par le Conseil de l'Ordre, le généricheur mais aussi le syndicat »
 « Je n'ai pas du tout reçu d'informations concernant cette substitution »
 « Le généricheur m'a donné quelques informations mais il parle surtout du Lovenox® »

A travers cette question, je constate que l'information fut apportée par différentes sources :

- Les génériqueurs
- Les lectures individuelles
- Les groupements de pharmaciens
- Le Conseil de l'Ordre

La majorité des pharmaciens ont reçus l'information par leur génériqueur (voir **Figure 12**). Comme exprimé par plusieurs pharmaciens, cette information n'est donc pas neutre mais le plus souvent orientée.

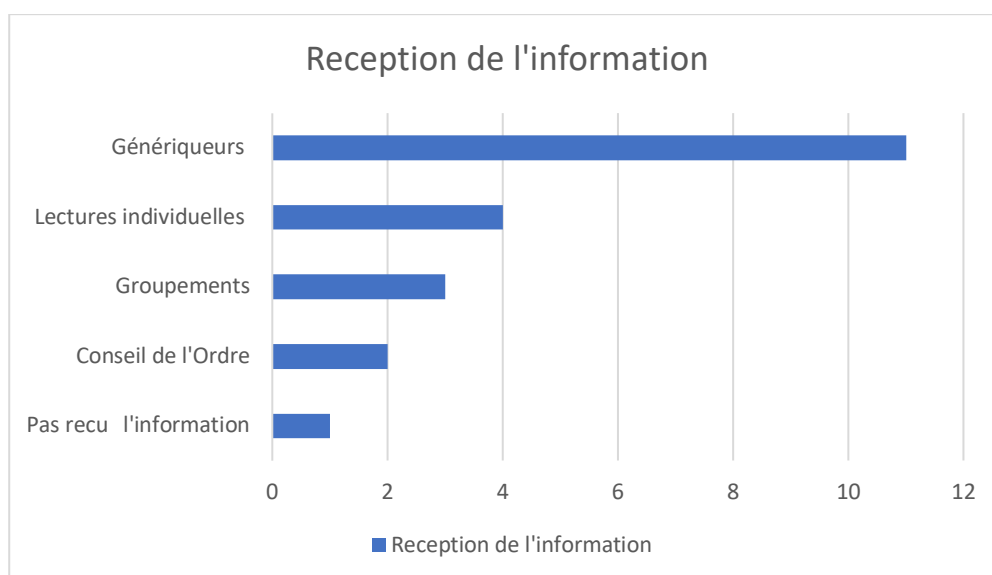


Figure 13 : Réception de l'information par les pharmaciens interrogés : Comment avez-vous été informé de la législation concernant la substitution de Filgrastim et Pegfilgrastim ?

Le problème relevé à ce moment de l'entretien fut la question du Lovenox®, dont la substitution est interdite à ce jour.

Il existe de nombreux biosimilaires pour ce médicament biologique de référence, proposés par la majorité des génériqueurs (Arrow, Biogaran, Teva, ...). Ces derniers se sont donc emparés de la question en incitant les pharmaciens à délivrer leur biosimilaire. Or, nous ne pouvons délivrer le biosimilaire que lorsque le nom Lovenox® n'est pas inscrit sur l'ordonnance.

Cette notion a soulevé beaucoup de confusion auprès des pharmaciens, provoquant une perte de confiance auprès de leurs génériqueurs.

De ce fait, beaucoup de pharmaciens peinent à substituer, de peur de ne pas être en règle avec la législation.

⇒ Avez-vous eu des questionnements concernant cette substitution ?

« Pourquoi tous les biosimilaires n'ont pas, comme pour les génériques, le même nom en DCI, mais des noms fantaisies. Je n'ai pas eu la réponse »

« Je me pose beaucoup de questions d'un point de vue scientifique mais il est très compliqué de trouver des réponses correctes »

Très peu de questions furent suscitées auprès des pharmaciens. Toutefois, trouver les réponses aux questions posées, et notamment des réponses scientifiques, semble être un véritable défi pour les professionnels de santé.

⇒ Des représentants pharmaceutiques viennent-ils vous parler de ce type de médicament ?

○ Si oui : que pensez-vous de la qualité de l'information transmise ?

Tous les pharmaciens interrogés m'ont dit qu'aucun représentant pharmaceutique ne venait leur parler de ce type de médicament. Aucune formation n'est donc dispensée dans ce domaine en officine.

Que constate que cette substitution, qui a démarrée depuis peu en officine n'a donc pas était initiée par la formation des pharmaciens. Cela est pourtant indispensable pour :

- sécuriser la dispensation,
- optimiser l'efficacité du traitement (bonne pratique d'administration et observance),
- favoriser un meilleur accompagnement du patient et un meilleur suivi interprofessionnel avec le prescripteur ou encore les infirmières.

2.3.2 Les demandes dans l'officine

⇒ Quel est le nombre de patients sous biomédicaments dans votre officine ? Beaucoup ou peu ? (un pourcentage si possible)

A ce stade de l'entretien, j'ai dû ré expliquer que l'on allait évaluer ici le nombre de patients sous médicaments biologiques au sens large. Cela inclut tous les médicaments biologiques (de références et biosimilaires), même ceux dont le droit de substitution n'est pas encore possible.

« Peu, peut être un patient par semaine, mais on sent une augmentation progressive »

« Très peu »

« A peu près 30% des ordonnances présentent des médicaments biologiques si on les inclut tous »

« Beaucoup de patients si on compte tous les médicaments biologiques, par exemple je dirais qu'une dizaine de patients sont sous anticorps monoclonaux »

« Beaucoup de patients sous insuline et Lovenox® mais en ce qui concerne les autres médicaments biologiques très peu de patients »

« Une vingtaine de patients sous insuline et une dizaine sous Lovenox® »

« En ce moment on doit avoir une cinquantaine de patients sous biomédicament, mais c'est compliqué de donner un chiffre »

« Une trentaine de patients sont sous insuline »

« Nous avons beaucoup de demande en ce qui concerne l'insuline et le Lovenox® »

Deux notions ressortent de cette question :

- Il est logique de constater que la demande en médicaments biologiques dépend de la taille de l'officine. Plus la pharmacie connaît de l'affluence, plus elle rencontrera un nombre important de ces médicaments.
- L'insuline et l'énoxaparine sont les deux groupes qui ressortent quand on parle des médicaments biologiques en officine.

A ce moment de l'entretien, je m'interroge sur le fait que ces réponses ne soient pas faussées par le fait que les pharmaciens ont du mal à reconnaître un médicament biologique, comme j'ai pu le constater lors de la première partie de l'enquête.

- ⇒ Combien de patients sous Filgrastim et Pegfilgrastim dans votre pharmacie ?
- ⇒ Quelle est la part médicament biologique de référence/biosimilaire pour ces deux molécules ?

Entretien	Filgrastim		Pegfilgrastim	
	Neupogen	Biosimilaires	Neulasta	Biosimilaires
1	1	2	0	0
2	0	0	0	0
3	0	2	1	1
4	0	1	0	0
5	0	0	0	0
6	0	0	0	0
7	0	2	0	1
8	0	0	0	0
9	-	-	-	-
10	0	0	1	0
11	0	0	0	0
12	0	1	0	2
13	0	2	1	2

Tableau IX : Part médicament biologique de référence/biosimilaire délivrée en officine pour les deux molécules substituables

Lors de l'entretien 9, le pharmacien n'a pas voulu me donner les chiffres le concernant.

D'après le Sell in GERS, au niveau national, le Filgrastim a atteint un taux de pénétration de son biosimilaire de 95% en mai 2022 contre 77% pour le Pegfilgrastim à la même date [36]. Ces valeurs se rapprochent de celles obtenues pendant mes entretiens (voir **Figure 13**).

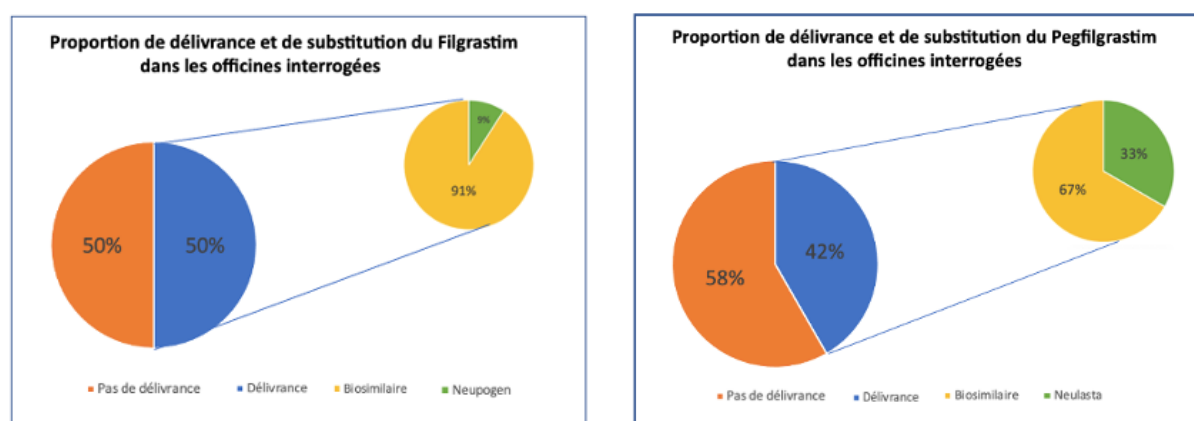


Figure 14 : Proportion de délivrance et de substitution du Filgrastim et du Pegfilgrastim dans les pharmacies interrogées

Malgré le fait que les pharmaciens ne se sentent pas à l'aise avec la notion et trouve qu'ils manquent de connaissance, le taux de substitution de ces deux molécules est élevé, étant supérieur ou se rapprochant de l'objectif de 80% de recours aux biosimilaires fixé par la Stratégie Nationale de Santé.

2.3.3 La pratique au comptoir

⇒ Est-ce que la substitution est mise en place dans votre officine ? (Si oui ; comment l'avez-vous mise en place ? Si non ; quels problèmes rencontrez-vous ?)

OUI	NON
« Dans la fiche produit de ces deux molécules, un <u>commentaire</u> est mis concernant cette substitution »	« Pas vraiment mise en place, juste un <u>commentaire</u> dans la fiche du produit, mais quand le patient est déjà avec le médicament de référence depuis de nombreuses années, on n'essaie pas de changer pour son biosimilaire »
« Comme le logiciel n'oriente pas directement vers le biosimilaire nous créons des liens médicament de référence - biosimilaire. Nous essayons de substituer dès qu'il est possible et nous l'avons déjà fait plusieurs fois »	« Pas de mise en place, on <u>commande ce qui est écrit sur l'ordonnance</u> et à peu près 8 fois sur 10 c'est un biosimilaire et non le médicament de référence »
« On propose toujours la substitution au patient mais on ne l'oblige pas »	« Pas de substitution, nous <u>respectons à la lettre la prescription</u> , que ce soit le médicament de référence ou le biosimilaire nous commandons ce qui est écrit sur l'ordonnance, comme cela, le patient n'est pas perdu »
	« Nous n'avons <u>pas de patient</u> sous ces deux molécules donc nous n'avons pas encore mis cette substitution en place »
	« Nous n'avons <u>pas de patient</u> sous ces deux molécules mais le jour où nous aurons une prescription d'une de ces molécules nous substituerons »
	« Nous n'avons <u>pas encore été confrontés à cette substitution</u> mais je <u>commanderai ce qui est inscrit sur l'ordonnance</u> , je ne pense pas substituer par moi-même »
	« Au vu des pathologies concernées, la substitution n'est pas mise en place automatiquement, on <u>commande ce qui est prescrit sur l'ordonnance</u> »
	« Pour ne pas avoir de problèmes avec la Sécurité Sociale, je préfère <u>commander ce qui est écrit sur l'ordonnance</u> »
	« Il n'est pas évident d'être en règle avec la législation donc je préfère ne pas prendre de risque et <u>commander ce qui est écrit sur l'ordonnance</u> »

Tableau X : Réponses des pharmaciens concernant la mise en place de la substitution des médicaments biologiques dans leur officine

Même si le taux de pénétration des biosimilaires pour les deux molécules est très élevé, $\frac{1}{4}$ des pharmaciens disent ne pas avoir mis en place cette nouvelle mission (voir **Figure 14**).

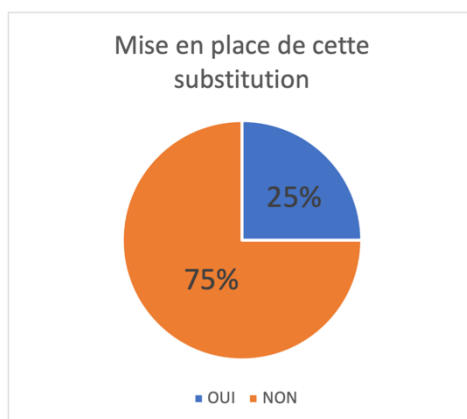


Figure 15 : Proportion de mise en place de cette substitution auprès des pharmacies interrogées

Plusieurs raisons à cette faible mise en place :

- Ils n'ont pas encore de patient sous ces deux molécules
- Comme cela concerne des pathologies graves, ils préfèrent délivrer le nom de marque inscrit sur l'ordonnance
- Par manque de connaissances concernant la législation dans ce domaine, ils craignent de ne pas être en règle avec la Sécurité Sociale

L'élément qui expliquerait ce taux de substitution important est donc la prescription.

En effet, de nombreux pharmaciens m'ont expliqué délivrer la spécialité exacte inscrite sur l'ordonnance, ainsi, si le médecin prescripteur inscrit un biosimilaire, c'est le biosimilaire qui est commandé et délivré. Les pharmaciens ne se sentent pas impliqués dans cette tâche.

Comme je l'ai expliqué dans une partie précédente, la prescription d'un médicament biologique doit présenter la DCI et le nom de marque (nom fantaisie du médicament biologique de référence ou du biosimilaire). Certains pharmaciens m'ont avoué que cette règle n'était pas souvent appliquée mais que seulement le nom fantaisie était présent sur l'ordonnance. Cela présente un avantage et un inconvénient.

L'inconvénient est que la personne qui délivre ne sait pas ce qu'elle délivre si elle ne va pas voir la DCI et la fiche produit. Comme elle ne connaît pas, elle commande la spécialité inscrite sur l'ordonnance, que ce soit le médicament biologique de référence ou le biosimilaire et cela devient un avantage si le prescripteur a inscrit le biosimilaire.

⇒ Comment les informations ont-elles été transmises à l'équipe ?

« Un tableau est affiché dans la pharmacie avec les noms des médicaments biologiques associés à leurs biosimilaires »

« Par les commentaires dans la fiche du produit, une réunion également pour la sortie de Cegfila® »

« Pour chaque médicament biosimilaire importé dans la base de données du logiciel, je mets un commentaire dans la fiche produit »

« Un commentaire dans la fiche du produit »

« Beaucoup d'informations passent par écrit, donc soit dans le cahier de transmission ou encore sous forme de commentaire dans la fiche du produit. Si des flyers nous sont remis par des laboratoires, ils restent à la disposition de toute l'équipe »

« J'ai l'habitude de mettre un commentaire dans la fiche du produit. Une réunion d'équipe sera sûrement prévue quand le cas se présentera »

« Information écrite principalement »

Pour que le suivi du patient se passe harmonieusement, toute l'équipe officinale doit avoir le même discours. La transmission de l'information est donc primordiale.

La plupart des pharmaciens communiquent les informations via leur logiciel informatique, dans l'option commentaire de la fiche produit. L'inconvénient de ce système est qu'il faut avoir sélectionné la bonne spécialité lors de la délivrance pour que le commentaire apparaisse. De plus, à force de commentaires, ils ne sont pas lus.

⇒ Les patients vous posent-ils des questions sur ce type de médicament ou concernant la substitution ? Si oui : Quelles questions ? Avez-vous pu y répondre ?

Tous les pharmaciens m'ont dit n'avoir reçu aucune question concernant ces médicaments ou leur substitution.

« Ils nous font confiance »

« C'est très souvent le conjoint du patient qui vient chercher le traitement donc pas de questions »

« Pas de questions car nous n'utilisons pas le mot biosimilaire mais des mots beaucoup plus simples. Souvent, ce sont des patients plutôt passifs, des patients habituels qui nous font confiance »

Tous les pharmaciens m'ont avoué ne recevoir aucune question de la part des patients.

Le patient semble avoir confiance en son professionnel de santé de proximité. Si ce patient, souffrant d'une pathologie lourde constate que son pharmacien doute dans l'application de cet acte délicat qu'est la substitution, l'adhésion du patient pour les biosimilaires sera compliquée. C'est aussi pour cela que certains pharmaciens délivrent la spécialité inscrite sur l'ordonnance, peu importe qu'il s'agisse du médicament de référence ou son biosimilaire. Ainsi, ils n'auront pas à répondre à d'éventuelles interrogations de la part du patient.

⇒ Comment convainquez-vous (ou convainqueriez-vous) le patient de la légitimité de la substitution de ce type de médicament ?

« Les patients nous font assez confiance si on leur dit que c'est la même chose, pas de développement au comptoir »

« Si j'avais à convaincre, j'insisterais sur l'impact économique, le fait que les deux spécialités ont la même action, qu'il sera traité de la même façon, qu'il n'aura pas plus d'effets indésirables »

« Si je devais convaincre, je dirais que comme un générique, c'est équivalent à son médicament de référence. Les mêmes résultats ont été démontrés »

« J'utilise les mêmes arguments que pour la substitution par les génériques »

« Pour convaincre, je dirai que c'est la même molécule, la même efficacité, mais pour un prix plus faible »

« Pour convaincre il faut déjà être soi-même convaincue donc j'attends des arguments scientifiques et c'est cela que j'expliquerai au comptoir »

« Les patients sont assez réceptifs donc il est facile d'expliquer que comme pour les génériques, c'est avantageux économiquement »

« J'expliquerai que c'est équivalent et que financièrement, c'est plus avantageux »

« J'insiste sur le coût financier »

Comme pour ce qui est des génériques, les patients sont plus réticents à la substitution lorsqu'il s'agit de traitement pour des pathologies chroniques et où l'impact de la maladie sur leur vie est important. Au sein des médicaments biologiques, on peut distinguer les traitements ponctuels comme les G-CSF ou l'énoxaparine et les traitements chroniques, comme dans le cas de l'oncologie ou de la rhumatologie.

Les deux molécules substituables sont indiquées dans des pathologies ponctuelles, mais a fort impact sur la vie du patient.

Les mêmes arguments que lors de la substitution des génériques sont ressortis majoritairement de cette question. Cela semble être rassurant pour le pharmacien, qui connaît la substitution des médicaments chimiques depuis maintenant quelques années.

Les arguments sont :

- L'impact économique
- Même molécule -> même action -> même efficacité
- Pas plus d'effets indésirables

L'argumentaire est indispensable pour l'adhésion du patient aux biosimilaires. Une formation devrait donc apporter des éléments de preuve supplémentaire.

Un élément qui me semble important de dire aux patients pour les rassurer est qu'ils peuvent revenir à leur ancienne spécialité au cas où le biosimilaire ne conviendrait pas. Cela après en avoir discuté avec le prescripteur.

⇒ Comment voyez-vous le fait de prévenir le prescripteur de la substitution ?

« Un frein, le temps nous manque et il est compliqué d'avoir des médecins de l'hôpital au téléphone »

« Impossible, c'est trop compliqué de contacter un spécialiste à l'hôpital »

« Impossible de les joindre mais avec le nouveau système de Ségur, il sera peut-être plus facile de se mettre en relation avec eux »

« Comme nous délivrons ce qui est inscrit sur l'ordonnance, ça nous évite de prévenir le prescripteur »

« Impossible »

La dernière étape de la substitution est d'informer le prescripteur.

Tous les pharmaciens questionnaient m'ont dit qu'il était compliqué voire impossible de prévenir le prescripteur pour deux raisons :

- Le manque de temps à l'officine
- La difficulté à joindre un spécialiste

On comprend alors que ce frein incite les pharmaciens à délivrer la spécialité inscrite sur l'ordonnance pour ne pas avoir à essayer de contacter le prescripteur.

Cette déclaration devrait passer par le nouvel outil numérique, Ségur du numérique en santé. L'un des objectifs de ce système est un partage plus fluide et sécurisé des données de santé entre professionnels de santé et avec les patients.

Un pharmacien m'expliquait ne pas substituer, car, comme pour les génériques, il ne veut pas se faire passer pour le « méchant qui a changé l'ordonnance ». Cette dernière étape permet donc d'avoir l'accord du prescripteur, ce qui rassure le patient.

⇒ Quelles incitations financières bénéficiez-vous pour encourager à la substitution ?

« Pas d'incitations financières, le génériqueur a juste dit que si ont commandé un biosimilaire ce seraient les mêmes conditions d'achat, les mêmes remises mais pas d'incitation à délivrer plus de biosimilaires »

« Par le génériqueur, incitation financière qui consiste à verser une certaine somme par nombre de boîtes de leur biosimilaire délivré »

« Avec le génériqueur, un pourcentage du montant du produit nous est reversé par nombre de boîtes, mais seulement si un certain pourcentage de part du marché pour ce biosimilaire est atteint »

« Je ne m'intéresse pas à l'incitation financière, je préfère commander ce qui est exactement prescrit »

« Je n'ai pas eu d'incitation financière, que ce soit par la Sécurité Sociale ou par mon génériqueur »

« Oui une incitation financière par les génériqueurs »

Ce sont les génériqueurs et non l'état qui propose une compensation financière.

Actuellement, aucun arrêté égalisant les marges entre médicaments biosimilaires et médicaments biologiques de référence n'est disponible. Il n'y a donc pas d'intérêt à substituer or avantages des génériqueurs.

Pour savoir si l'incitation financière concerne seulement les pharmaciens qui délivrent les deux molécules substituables, j'ai élaboré un tableau comparatif.

Délivrance de Filgrastim ou de Pegfilgrastim dans l'officine			
Incitation Financière		OUI	NON
	OUI	4	1
	NON	4	4

Tableau XI : Incitation financière en fonction de la délivrance de Filgrastim et Pegfilgrastim

J'observe qu'il n'y a pas seulement les pharmacies qui délivrent les deux molécules substituables qui connaissent une incitation financière (voir **Tableau XI**). Pour ceux qui ne délivrent pas ces deux molécules, l'incitation financière se fait sur l'énoxaparine selon leur témoignage.

En fonction du génériqueur, l'incitation n'est pas la même, soit :

- Une certaine somme est remise pour chaque boîte de leur biosimilaire délivrée
- Une certaine somme est remise si le pourcentage de substitution par leur biosimilaire est atteint

Pour inciter les pharmaciens à s'impliquer davantage dans cette substitution, la Sécurité Sociale devrait revoir l'aspect économique.

L'Union nationale des pharmacies de France (UNPF) propose d'instaurer un entretien pharmaceutique pour la substitution des biosimilaires, sur le modèle des accompagnements mis en place autour des patients sous anticoagulants, anticancéreux oraux et traitements de l'asthme. Cela sensibiliserait davantage le pharmacien. [37]

Comme l'avenant 9 pour les médecins, une ROSP pourrait aussi être réfléchi pour inciter la dispensation des biosimilaires.

2.3.4 Les besoins à l'officine

- ⇒ De quels éléments auriez-vous besoin pour mener à bien cette nouvelle mission ? et comment appréhendez-vous l'élargissement de la substitution à d'autres médicaments biologiques ?

« Face aux noms fantaisies les personnes sont perdus et nous aussi, il faudrait que tous les médicaments biosimilaires aient le même nom ou que le logiciel puisse, quand on note le nom du médicament biologique de référence, nous ressortir tous les médicaments biosimilaires »

« Que tous les professionnels de santé soient formés, notamment les infirmiers, qui peuvent être un frein à la substitution car ils n'ont pas été formés sur les nouveaux dispositifs d'injections. Par exemple, ils préfèrent utiliser le dispositif du Lovenox® que celui de son biosimilaire »

« Il faudrait une formation appropriée sur cette classe de médicament et que les ordonnances soient bien rédigées, avec DCI et nom de fantaisie en fonction de ce que veulent les prescripteurs »

« Les ordonnances devraient être faites en DCI pour une délivrance plus facile »

« Pour que la substitution soit plus facile, il faudrait que le logiciel propose directement tous les biosimilaires »

« Nous avons besoin d'une formation pour être plus à l'aise avec cette notion au comptoir. Il faudrait que plus de molécules puissent être substituables, notamment les insulines et le Lovenox, qui sont des molécules beaucoup plus prescrites que ces deux groupes actuellement substituables. Il faudrait que les ordonnances nous orientent, peut-être que le prescripteur note le biosimilaire qu'il souhaite »

« Il faudrait une aide par le logiciel »

« Des directives précises pour ne pas avoir de problèmes avec la Sécurité Sociale »

« Il faudrait que l'on reçoive une formation scientifique détaillée. Il est aussi indispensable d'être soutenu par les prescripteurs »

« Nous avons besoin d'instructions claires et précises de la Sécurité Sociale »

Si les modalités logistiques telles que la commande, le prix élevé et la conservation de ces médicaments pourraient sembler représenter des obstacles, ce n'est pas le cas en pratique :

- La réception peut se faire rapidement via le grossiste ou le laboratoire,
- Même si ce sont des médicaments chers, le plus souvent une remise peut être effectuée dès l'achat d'une seule boîte,
- Du fait des nouvelles missions, les pharmacies disposent généralement d'au moins un réfrigérateur.

2.4 Les conclusions de l'enquête

Cette enquête se déroula sur le territoire chinonais de février à avril 2023. Malgré un taux de substitution important, proche de l'objectif fixé par la Stratégie Nationale de Santé, les pharmaciens ne se sentent pas à l'aise et peu impliqués dans cette nouvelle mission.

Les freins à la substitution exprimés par les pharmaciens interrogés sont les suivants :

Freins	Solutions
Formation	Une formation neutre concernant : - Les connaissances générales - Les avantages de la substitution Cela permettrait aux pharmaciens d'être plus à l'aise avec le sujet, de sécuriser la dispensation et de donner des arguments en faveur de la substitution.
Dénomination	Beaucoup de pharmaciens interrogés confient être perdus avec cette nomination en nom fantaisie ou aucun lien ne peut être fait entre eux si la DCI n'est pas présente. En outre, le fait d'adopter des noms différents permet d'assurer une meilleure traçabilité des traitements reçus par le patient. Pour aider les pharmaciens, certains laboratoires font des tableaux récapitulatifs avec les DCI, les noms des médicaments biologiques de référence et de leurs biosimilaires. Les pharmaciens qui reçoivent ces tableaux devront alors compléter avec les autres biosimilaires disponibles.
Logiciel	Les logiciels de dispensation ne sont également pas une aide, si l'on note le médicament biologique de référence, la liste des médicaments biosimilaires n'apparaît pas. Ce système de dénomination et les logiciels pourraient induire des non-substitutions ou des substitutions accidentelles. Pour les deux médicaments biologiques substituables, l'idée serait de regrouper les biosimilaires au médicament biologique de référence auquel ils appartiennent. Ainsi, lorsque celui qui délivre le médicament le note dans le système informatique, tous les biosimilaires apparaissent, ce qui incite à se poser des questions et à substituer. Cela permettrait de sécuriser la dispensation. L'intérêt est de mettre à jours le logiciel au fur et à mesure que de nouveaux médicaments biologiques deviennent substituables.

Cohésion avec les autres professionnels de santé	Tous les professionnels de santé doivent avoir le même discours, de la prescription à l'administration, pour rassurer le patient. A la prescription, le médecin devra expliquer qu'il prescrit un biosimilaire, préparant le patient à cette notion et indiquera sur l'ordonnance quel biosimilaire il souhaite. Ainsi, au comptoir, le pharmacien commandera la spécialité exacte notée sur l'ordonnance. Cela évitera de l'incompréhension de la part du patient. La voie d'administration doit être la même pour le médicament de référence et le biosimilaire, or le dispositif d'administration peut différer. Cela provoque des complications pour les infirmiers qui ne peuvent pas être formés à tous les dispositifs existants. Les retours de certaines infirmières vont donc contre la substitution de certaines molécules. Les laboratoires devraient mettre à disposition des modèles fictifs de démonstration pour une première approche de leur système.
Directives	Des directives claires de la part de la sécurité sociale sont attendues, notamment lors de l'élargissement de la substitution aux autres médicaments biologiques disponibles sur le marché.

Tableau XII : Les freins à la substitution exprimés par les pharmaciens interrogés

PARTIE 3 : DISCUSSION GENERALE

1. Les limites de l'enquête

Il est indispensable d'étudier les limites de l'enquête car un biais est une cause d'erreurs lors de l'analyse statistique.

Il existe plusieurs types de biais :

- Le biais de sélection qui est lié à la procédure de recrutement.
Lors de mon enquête, soit je connaissais les pharmaciens et alors je prenais rendez-vous avec eux directement ou j'allais dans les pharmacies demander un entretien avec le pharmacien titulaire. Le premier biais est donc le biais de volontariat, les caractéristiques des personnes qui ont accepté peuvent être différentes de celles qui décident de ne pas participer. [38]
- Le biais de recueil est lié à la façon dont est mené l'interrogatoire.
Une question trop orientée peut influencer l'interlocuteur à apporter la réponse que l'on attend alors que ce n'est pas forcément celle qu'il aurait apportée. De plus, j'ai effectué seulement des entretiens en « face-à-face » ou les attitudes (regards, acquiescement...) peuvent influencer les réponses.

Une autre difficulté est le nombre restreint d'interviewés, qui ne permet pas de faire une conclusion généralisable à l'ensemble des pharmaciens officinaux, même si cet échantillon tente d'être le plus diversifié possible car j'ai sélectionné des pharmacies de typologies différentes.

2. Adhésion des professionnels de santé

Comme le confirme cette enquête, l'enjeu n'est au fond plus scientifique, mais de faire accepter ces biosimilaires aux professionnels de santé. Ils doivent pouvoir avoir accès à une information complète et transparente concernant ces biosimilaires pour pouvoir les prescrire (autant à l'hôpital qu'en ville) mais également substituer.

Le manque de connaissance des pharmaciens, que ce soit concernant les médicaments biologiques en eux même ou les étapes de la substitution, fragilise cet acte.

En effet, maîtriser le sujet est essentielle pour sécuriser la substitution et préparer à l'élargissement de celle-ci.

2.1 Les moyens disponibles

Des actions de formation et d'information sont organisées, à l'initiative des Agences régionales de santé (ARS), des OMEDIT (Observatoire du médicament, des dispositifs médicaux et de l'innovation thérapeutique) et de l'Assurance maladie notamment.

Pour évaluer les connaissances des pharmaciens et des équipes officinales, la plateforme web www.biomedinfo.fr propose de s'informer, s'évaluer et de pratiquer en ligne [39].

Cette formation devrait être intégrée dans le DPC (Développement Professionnel Continu).

En plus d'une formation, avant de délivrer, le pharmacien ou le préparateur devrait avoir le réflexe de se renseigner sur les informations de bon usage spécifique au produit.

Ce même site internet ; biomedinfo.fr, met à disposition pour chaque médicament biologique (que ce soit le médicament biologique de référence ou le biosimilaire et qu'il soit substituable ou non), une fiche informative à destination des professionnels de santé et une à destination des patients.

Voir Annexe 4 : Fiche de bon usage à destination des professionnels de santé concernant le biosimilaire Zarzio®.

2.2 Création d'un flyer adressé aux pharmaciens pour l'aide à la substitution

A la suite de ces entretiens, j'ai voulu créer un flyer pour répondre aux questionnements des pharmaciens et ainsi aider à la substitution.

De ce fait, ce prospectus est composé des éléments suivants :

- Définition d'un médicament biologique et d'un biosimilaire
- Arguments en faveur de la substitution
- Éléments qui montrent que ce n'est pas un générique
- Le cadre législatif de cette substitution
- Les étapes de la substitution

Ce flyer peut être utilisé par toute l'équipe officinale. Il pourra être lu avant toute substitution et être à portée de main lorsqu'une nouvelle ordonnance concernée se présente.

La substitution des médicaments biologiques

Comment ça se passe ?



Source : istockphoto.com référence : 638732652

Anaïs PASQUET
Août 2023

Quelle est la législation en vigueur concernant cette substitution ?

Depuis le 14 avril 2022, la substitution de certains de ces médicaments est possible sous certaines conditions ...

Article L. 5125-23-2 du CSP

La substitution peut intervenir **au début ou au cours du traitement** si :

- Le biosimilaire est inscrit dans le tableau si après
- **Le prescripteur n'a pas exclu la possibilité de cette substitution**
- **Cette substitution n'entraîne pas**, pour l'assurance maladie, **une dépense supérieure** à celle qu'aurait entraîné la délivrance du médicament de référence

Etapes de la substitution en officine :

- **Informez le patient** de cette substitution
- **Inscrivez le nom et le numéro de lot du médicament délivré sur l'ordonnance et sur le DP du patient**
- **Informez le médecin prescripteur** de cette substitution

LEGISLATION

La prescription d'un médicament biologique doit comporter la DCI + le nom commercial

Pour l'instant, deux médicaments biologiques sont concernés :

DCI	Médicament biologique de référence	Biosimilaires
Filgrastim	Neupogen®	Accofil®, Nivestim®, Tevagrastim® et Zarzio®
Pegfilgrastim	Neulasta®	Cegfila®, Fulphila®, Grasustek®, Nyvepria®, Pelgraz®, Pelmeg®, Stimufend® et Ziextenzo®

Besoin de plus d'informations ...

- ✓ Haute Autorité de Santé (HAS) – Médicaments biosimilaires – Fiche de bon usage
- ✓ Agence Européenne du médicament (EMA) – « Que dois-je savoir sur les médicaments biosimilaires »
- ✓ Film : « le biomédicament, une révolution trop silencieuse »
<http://webdoc-biomedicament.fr>

Sources

- ANSM « Etat des lieux sur les médicaments biosimilaires, Février 2022 » - OMÉDIT Centre : <http://www.omedit-centre.fr/>
- OMÉDIT Grand Est : <https://www.omedit-grand-est.ars.sante.fr>
- OMÉDIT île de France « L'essentiel sur les médicaments biosimilaires » Fiche patient 2019, : <http://www.omedit-idf.fr/>

Qu'appelle-t-on médicament biologique ou biomédicament ?

Un médicament biologique est un médicament **produit à partir d'une cellule, d'un organisme vivant ou de leurs composants cellulaires** qui ont été modifiés au moyen de la **biotechnologie**, a contrario d'un médicament issu de la chimie.

Exemples : certains vaccins, insuline, facteurs de croissance

Et un médicament biosimilaire alors ?

Un biosimilaire est un **médicament biologique cliniquement équivalent à un médicament biologique de référence** dont le brevet est tombé dans le domaine public et qui, ainsi, est copiable.

BIO	SIMILAIRE
<i>Issu du vivant</i>	<i>Qui se ressemble</i>

D'infimes différences sont quelquefois retrouvées. Elles sont liées à la **variabilité naturelle** des organismes vivants utilisés pour leur production et sont toujours dans les limites strictes fixées par la réglementation afin de garantir que le biomédicament et le biosimilaire fonctionnent tous deux de la même manière.

✓ *Les bénéfices et les risques sont donc équivalents !*



Sur un arbre toutes les feuilles se ressemblent...



... mais au microscope il existe de très légères différences.

Quels sont les avantages à passer d'un médicament biologique de références à un médicament biosimilaire ?

- **Avantage économique** : La mise en concurrence induit une baisse des prix : le biosimilaire coûte toujours moins cher que le médicament biologique de référence, ce qui permet :
 - Une meilleure maîtrise des dépenses de santé
 - Un investissement dans la recherche et le développement de nouvelles molécules.

- **Avantage pour la santé publique** :

- Plusieurs laboratoires proposent des biosimilaires ce qui **limite les ruptures de stock et facilite l'accès aux thérapies pour un plus grand nombre de patients.**
- Plusieurs dispositifs d'administration sont proposés : le patient choisit ce qui lui convient le mieux.

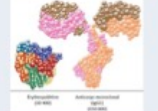


Qu'est ce que cette substitution change pour le patient ?

Rassurer-le :

- **Le médicament biosimilaire est aussi sûr et efficace que leur traitement habituel**
- **Leurs habitudes ne seront pas modifiées**
- Leur rappeler qu'il convient de continuer **d'informer les professionnels de santé** qu'ils reçoivent un traitement biologique (qu'il s'agisse du médicament de référence ou du médicament biosimilaire) et de **signaler tout effet indésirable.**
- **Un retour au médicament de référence est possible si le biosimilaire ne convient pas !**

Quelle est la différence entre un médicament biosimilaire et un médicament générique ?

	GENÉRIQUE (= copie d'une molécule chimique)	BIOSIMILAIRE (= copie d'une molécule biologique)
Molécule	Petite taille et structure simple  Aspirine (180)	Taille importante et structure complexe 
Processus de fabrication et production	Synthèse chimique	Synthèse biologique à partir de cellules vivantes
Temps de développement	Court (2-3ans)	Long (7-10 ans)
Temps de production	Court (quelques minutes)	Long (Plusieurs mois)
Coût de développement	2 millions d'euros	100 à 300 millions d'euros

Éléments identiques entre le médicament biologique de référence et son biosimilaire :

Même :

- ✓ Qualité
- ✓ Efficacité
- ✓ Sécurité
- ✓ Mode d'administration
 - ✓ Dose à administrer
- ✓ Fréquence d'administration
- ✓ Modalité de conservation
- ✓ Surveillance clinique

3. Une aide à l'acceptation pour les patients

Pour les patients, un médicament moins cher est forcément moins bien. La substitution des génériques en est l'exemple même.

En plus de la réticence des patients, les associations défendant les intérêts du malade montrent un certain retard à se positionner sur les biosimilaires, cela traduit la méconnaissance des patients et de leur représentant face à ces nouveaux produits.

De ce fait, la mission au comptoir va être de faire accepter ces médicaments biologiques similaires.

J'ai donc créé un flyer pour expliquer aux patients ce qu'est un biosimilaire.

Ce prospectus est composé des éléments suivants :

- Définition d'un médicament biologique et d'un biosimilaire
- Arguments en faveur de la substitution
- Éléments qui montrent que ce n'est pas un générique
- Questions pour appuyer sur les points importants

Ce flyer peut être donné à tous les patients disposant d'un médicament biologique, que ce soit :

- Le médicament biologique de référence
- Le médicament biologique similaire

Pour expliquer ce qu'est un traitement biologique et pourquoi la substitution est importante.

Il peut donc être donné en instauration, mais également tout au long du traitement.

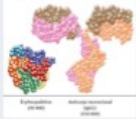
Le switch est le passage du médicament biologique de référence vers un biosimilaire, même si le biomédicament n'est pas encore substituable, car se fait à l'initiative du médecin prescripteur. Cela peut être difficile à accepter pour le patient, qui est alors souvent stabilisé par son traitement.

Cette notion est un levier indispensable pour augmenter la part des biosimilaires, mais demande beaucoup de temps et d'informations pour rassurer les patients.

Le rôle des pharmaciens est alors d'instaurer l'idée des médicaments biosimilaires, même si le biomédicament n'est pas encore substituable, le concept sera alors introduit chez le patient.

Dans tous les cas, il peut être nécessaire de donner ce flyer aux patients présentant une ordonnance avec un médicament biologique.

Quelle est la différence entre un médicament biosimilaire et un médicament générique?

	GENÉRIQUE (= copie d'une molécule chimique)	BIOSIMILAIRE (= copie d'une molécule biologique)
Molécule	Petite taille et structure simple  Aspirine (180)	Taille importante et structure complexe 
Processus de fabrication et production	Synthèse chimique	Synthèse biologique à partir de cellule vivantes
Temps de développement	Court (2-3ans)	Long (7-10 ans)
Temps de production	Court (quelques minutes)	Long (Plusieurs mois)
Coût de développement	2 millions d'euros	100 à 300 millions d'euros

Besoin de plus d'informations ...

- Je m'adresse à mon médecin ou à mon pharmacien,
- Je contacte des associations de patients,
- Je consulte les documents suivants sur internet :
 - Flyer : « Votre médecin vous a prescrit un médicament biosimilaire : mais qu'est-ce que c'est ? » http://www.omedit-centre.fr/portail/gallery_files/site/136/2953/5062/7252.pdf
 - Haute Autorité de Santé (HAS) – Médicaments biosimilaires – Fiche de bon usage

Sources

- ANSM « Etat des lieux sur les médicaments biosimilaires, Février 2022 »
- OMÉDIT Centre : <http://www.omedit-centre.fr/>
- OMÉDIT Grand Est : <https://www.omedit-grand-est.ars.sante.fr>
- OMÉDIT île de France « L'essentiel sur les médicaments biosimilaires » Fiche patient 2019, : <http://www.omedit-idf.fr/>

Biosimilaires, à vous de jouer !

VRAI ou FAUX ?

Ces médicaments sont appelés biosimilaires car ce sont des produits « bio » issus de l'agriculture biologique.

FAUX : Les biosimilaires, tout comme leurs médicaments biologiques de référence, sont produits à partir d'organismes vivants (comme les levures par exemple). Ils sont à distinguer des compléments alimentaires et des médicaments à base de plantes.

Les médicaments biosimilaires sont utilisés depuis peu de temps.

FAUX : Le premier biosimilaire a été commercialisé il y a plus de 15 ans (2006).

Les médicaments biologiques sont très peu utilisés

FAUX : Ces médicaments sont de plus en plus utilisés pour traiter différents types de maladies, comme le diabète (insuline) ou certaines maladies auto immunes.

Les médicaments biosimilaires

Mais qu'est-ce que c'est ?

Quelques informations pour mieux comprendre...



Source : istockphoto.com référence : 638732652

Anaïs Pasquet
Août 2023

Qu'appelle-t-on médicament biologique ou biomédicament ?

Un médicament biologique est un médicament **produit à partir d'une cellule, d'un organisme vivant ou dérivé de ceux-ci** qui ont été modifiés au moyen de la **biotechnologie**, a contrario d'un médicament issu de la chimie.

Exemples : certains vaccins, insuline, facteurs de croissance

Et un médicament biosimilaire alors ?

Un biosimilaire est un **médicament biologique cliniquement équivalent à un médicament biologique de référence** dont le brevet est tombé dans le domaine public et qui, ainsi, est copiable.

BIO SIMILAIRE

Issu du vivant

Qui se ressemble

D'infimes différences sont quelquefois retrouvées. Elles sont liées à la **variabilité naturelle** des organismes vivants utilisés pour leur production et sont toujours dans les limites strictes fixées par la réglementation afin de garantir que le biomédicament et le biosimilaire fonctionnent tous deux de la même manière.

✓ *Les bénéfices et les risques sont donc équivalents !*



Source : pixabay - OpenClipart-Vectors

Sur un arbre toutes les feuilles se ressemblent...



Source : pixabay - OpenClipart-Vectors

... mais au microscope il existe de très légères différences.

Quels sont les avantages à passer d'un médicament biologique de références à un médicament biosimilaire ?

- **Avantage économique** : La mise en concurrence induit une baisse des prix : le biosimilaire coûte toujours moins cher que le médicament biologique de référence, ce qui permet :
 - Une meilleure maîtrise des dépenses de santé
 - Un investissement dans la recherche et le développement de nouvelles molécules.
- **Avantage pour la santé publique** :
 - Plusieurs laboratoires proposent des biosimilaires ce qui limite les ruptures de stock et facilite l'accès aux thérapies pour un plus grand nombre de patients.
 - Plusieurs dispositifs d'administration sont proposés : le patient choisit ce qui lui convient le mieux.



Qu'est-ce que cela change pour vous ?

Enfin, pas grand-chose ...

- **Le médicament biosimilaire est aussi sûr et efficace que votre traitement habituel**
- **Vos habitudes ne seront pas modifiées**
- Il convient de continuer **d'informer les professionnels de santé** que vous recevez un traitement biologique (qu'il s'agisse du médicament de référence ou du médicament biosimilaire) et leur **signaler tout effet indésirable**.

Comment puis-je bénéficier d'un médicament biosimilaire ?

La proposition d'**interchangeabilité** (passer du médicament biologique de référence au biosimilaire ou inversement) sera présentée **tout au long du parcours** de soins pour être discutée entre le médecin et vous.

Un retour au médicament de référence est possible si le biosimilaire ne convient pas !

LEGISLATION

Contrairement aux génériques, la **substitution par le pharmacien** lors de la délivrance n'est **pas autorisée à ce jour pour tous les médicaments biologiques**. Seulement pour le Neulasta® et le Neupogen®.

Éléments identiques entre le médicament biologique de référence et son biosimilaire :

Même :

- ✓ Qualité
- ✓ Efficacité
- ✓ Sécurité
- ✓ Mode d'administration
- ✓ Dose à administrer
- ✓ Fréquence d'administration
- ✓ Modalité de conservation
- ✓ Surveillance clinique

CONCLUSION

En mai 2018, dans sa lettre d'information, le Comité pour la Valorisation de l'Acte Officiel (CVAO) explique que le potentiel des médicaments biosimilaires avoisinerait un peu plus de 10 % du chiffre d'affaires de l'ensemble des médicaments remboursés en ville, soit près de 2,5 milliards d'euros (les anti-TNF alpha seraient responsables pour 30% de ce chiffre). [40]

Selon GERS DATA, depuis 2008, les biosimilaires ont permis une économie de 1,4 milliard d'euros grâce à leur délivrance en ville. [40]

Ces biomédicaments sont donc un atout économique majeur. Pour cette raison, l'objectif fixé par la Stratégie Nationale de Santé 2018-2022 est le recours à 80% aux biosimilaires.

Comme j'ai pu le développer, le volume de prescription de ces médicaments biosimilaires diffère entre l'hôpital et la ville, ils représentent 70% des prescriptions hospitalières contre 30% en ville.

L'un des axes pour atteindre cet objectif est la substitution par les pharmaciens d'officine, possible depuis le 14 avril 2022.

La première interrogation fut les molécules sélectionnées pour cette nouvelle mission. En effet, Filgrastim et Pegfilgrastim ont déjà un taux de pénétration de leur biosimilaire approchant de l'objectif fixé (95% pour Filgrastim en mai 2022 contre 77% pour le Pegfilgrastim à la même date). L'argument principal à cette substitution progressive serait d'évaluer, en situation réelle, le circuit de prescription et de délivrance suivant une substitution ainsi que l'information et l'adhésion de l'ensemble des patients et des professionnels de santé.

Lors de mon enquête auprès des pharmaciens officinaux, le premier constat est un manque de connaissances. Quelle que soit la moyenne d'âge et la typologie de l'officine, ils ne se sentent pas à l'aise avec la notion de médicament biologique et encore moins avec celle de biosimilaire. ¾ des pharmacies interrogées avouent ne pas encore avoir mis en place cette nouvelle mission.

A l'inverse de ce dernier chiffre, le taux de substitution dans ces pharmacies est important (91% pour Filgrastim et 67% pour Pegfilgrastim). Après analyse, l'une des raisons de ces substitutions fortuites est la façon dont sont inscrits les médicaments biologiques sur l'ordonnance.

Les pharmaciens ne se sentent pas impliqués dans cette mission, ou ils ont pourtant une place clé dans l'éducation et l'acceptation de ces traitements auprès des patients.

En accord avec toutes les demandes récoltées au cours des interviews, une formation, autant des professionnels de santé que des patients est indispensable. Cela leur permettrait de comprendre ce qu'est un médicament biologique et pourquoi la substitution est nécessaire. Pour contribuer à cela, j'ai créé deux flyers, un pour aider le pharmacien, sécurisant la substitution et un pour rassurer et informer le patient qui reçoit un médicament biosimilaire.

Au vu de la place importante que commence à prendre ces médicaments (notamment les anticorps monoclonaux) et l'arrivée progressive de nouveaux médicaments biologiques à substituer, la formation est urgente.

Les relations entre les professionnels de santé devront être renforcées, du prescripteur aux infirmiers qui administrent le produit. En effet, pour atteindre un taux élevé de substitution, tous les professionnels de santé sont concernés.

BIBLIOGRAPHIE

1. L5121-1-15 du CSP-Légifrance [Internet]. Disponible sur : https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000037950971/2019-01-01
2. Broutin M. et Watier H. Les biomédicaments 1^{re} partie : cadre général. Apbg Biologie Géologie n°1-2016.
3. Organisation de Coopération et de Développement Économique (OCDE). Définition statistique de la biotechnologie [Internet]. Disponible sur : <https://www.oecd.org/fr/sti/tech-emergentes/definitionstatistiquedelabiotechnologiemiseajouren2005.htm>
4. Cours de Biotechnologie de 3eme année de pharmacie – « Introduction aux biotechnologies ».
5. Poncelin de Raucourt G. Cartographie de la biologie industrielle en France : l'exemple des biotechnologies médicales. Annales des mines – réalités industrielles (Février 2017) p. 73-75 [Internet]. Disponible sur : <https://www.cairn.info/revue-realites-industrielles-2017-1-page-73.htm>
6. Lebranchu Y. Séance des membres correspondants de la 1^{re} division : « Les biothérapies dans les maladies inflammatoires chroniques ». Bull. Acad. Natle Méd., 2018, 202, nos 8-7, 1909-1915, séance du 20 novembre 2018. [Internet]. Disponible sur : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0001407919301840>
7. Collège des Enseignants d'Immunologie. Immunologie fondamentale et immunopathologie (Collection Elsevier Masson).
8. Le Pen C. Les biosimilaires en 15 questions. Avr 2014. [Internet]. Disponible sur : <https://www.apmnews.com/Documents/lesbiosimilairesen15questionsemail.pdf>
9. Bocquet F. « Les médicaments biosimilaires : enjeux économiques et politiques ». Paris : édition de Santé, DL 2015, cop 2015. – (Collection Hygiéa). – ISBN 978-2-86411-292-1.
10. L'assurance Maladie. « Tout savoir sur les biothérapies ». [Internet]. Disponible sur ameli.fr : <https://www.ameli.fr/indre-et-loire/assure/sante/medicaments/comprendre-les-differents-medicaments/biotherapies/tout-savoir-sur-les-biotherapies>
11. Inserm. « Immunothérapie des cancers- Agir sur le système immunitaire pour lutter contre la maladie ». [Internet]. Disponible sur : <https://www.inserm.fr/dossier/immunotherapie-cancers/>
12. Bernard J. Biomédicaments en France, État des lieux 2014. Vol 33p. sept 2014.

13. ANSM. État des lieux sur les médicaments biosimilaires - Février 2022 p. 1- 34.
[Internet]. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/actualites/lansm-publie-son-etat-des-lieux-des-medicaments-biosimilaires>
14. Hakan Mellstedt, « Clinical considerations for biosimilar antibodies», European Journal of Cancer Supplements, Vol. 11, 12 Décembre 2013. [Internet]. Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4048039/>
15. Cours de Génétique moléculaire et Biologie cellulaire de 2^{ème} année de pharmacie – « Rappels »
16. Griffiths A., Miller J. F., Suzuki J. H., Lewontin D., Richard C., Gelbart, William M. An introduction to genetic analysis, 7/e, 2000, Freeman W. H.
17. Wurm F., Production of recombinant protein therapeutics in cultivated mammalian cells, 2004.
18. Prugnaud J-L., Trouvin J-H., Les biosimilaires, Springer (collection Springer), 2011.
19. Latieule S., « Culture cellulaire : Trois étapes clés pour la production des protéines thérapeutiques » 2011. [Internet]. Disponible sur : <https://www.usinenouvelle.com/article/culture-cellulaire-trois-etapes-cles-pour-produire-des-proteines-therapeutiques.N1524722>
20. Ellis J., « Encourager l'innovation dans les médicaments de nouvelle génération » OMPI Magazine. Juin 2017. [Internet]. Disponible sur : https://www.wipo.int/wipo_magazine/fr/2017/03/article_0007.html#box
21. European Medicines Agency. Les médicaments biosimilaires dans l'UE. Guide d'information destiné aux professionnels de santé. Mis à jour le 02/10/2019 [Internet]. Disponible sur : https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/biosimilars-eu-information-guide-healthcare-professionals_fr.pdf
22. Sandoz. A Novartis Division. Le développement des biosimilaires. [Internet]. Disponible sur : <https://www.sandoz.fr/notre-travail/produits-biopharmaceutiques/le-developpement-des-biosimilaires>
23. Afmps (agence fédérale des médicaments et des produits de santé). Le triangle noir inversé pour les médicaments soumis à une surveillance supplémentaire. [Internet]. Disponible sur : https://www.afmps.be/fr/v_le_triangle_noir_inverse_pour_les_medicaments_soumis_a_une_surveillance_supplementaire
24. Article L5121-1-2 du code de la santé publique. [Internet]. Disponible sur : https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000031930429?init=true&page=1&query=article+L.+5121-1-2+du+CSP&searchField=ALL&tab_selection=all

25. Article L. 5125-23-2 du code de la santé publique. [Internet]. Disponible sur : https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/article_jo/JORFARTI000044553522
26. Arrêté du 12 avril 2022 fixant la liste des groupes biologiques similaires substituables par le pharmacien d'officine et les conditions de substitution et d'information du prescripteur et du patient telles que prévues au 2° de l'article L. 5125-23-2 du code de la santé publique. [Internet]. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000045571129>
27. Ameli. Règles de prescription et de délivrance des médicaments biosimilaires. [Internet]. Disponible sur : <https://www.ameli.fr/medecin/exercice-liberal/prescription-prise-charge/regles-de-prescription-et-formalites/medicaments-et-dispositifs/medicaments-biosimilaires/regles-de-prescription-et-de-delivrance#:~:text=Interchangeabilité%20avec%20un%20médicament%20biosimilaire,ou%20en%20cours%20de%20traitement>.
28. Études et Résultats – Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques – Médicaments biosimilaires : l'hôpital, premier vecteur de leur diffusion. Septembre 2019 – Numéro 1123
29. Ameli. Enjeux de santé publique et économique. [Internet]. Disponible sur : <https://www.ameli.fr/pharmacien/exercice-professionnel/delivrance-produits-sante/regles-delivrance-prise-charge/medicaments-biosimilaires/enjeux-autour-des-medicaments-biosimilaires#:~:text=des%20médicaments%20bioréférents.,Enjeu%20de%20santé%20publique%20et%20enjeu%20économique,coûts%20de%20prise%20en%20charge>.
30. Vidéos. Focus santé. De l'hôpital à la ville : les objectifs 2022. Réalisé par l'Agence Profession Santé. [Internet]. Disponible sur : <https://focus-sante.lequotidiendumedecin.fr/video/de-hopital-ville-objectifs-2022/?newsToken=>
31. Cour des comptes. Sécurité sociale : Rapport 2017 sur l'application des lois de financement de la Sécurité sociale. P376-377. Septembre 2017
32. République Française. Ministère des Solidarités et de la Santé. Stratégie nationale de santé 2018-2022 p. 55
33. Les Echos Etudes. La substitution biosimilaire relancée par le PLFSS 2022. [Internet]. Disponible sur : <https://www.lesechos-etudes.fr/blog/actualites-21/la-substitution-biosimilaire-relancee-par-le-plfss-2022-11243>
34. Journal officiel de la république française – Arrêté du 12 février 2019 relatif à l'expérimentation pour l'incitation à la prescription hospitalière de médicaments biologique similaire délivrés en ville. Publié le 15 février 2019.
35. Journal officiel de la république française – Sommaire analytique. Publié le samedi 25 septembre 2021/ N° 224. P 60-62

36. Le Quotidien du pharmacien.fr. Substitution : pourquoi filgrastim et pegfilgrastim ? [Internet]. Disponible sur : <https://www.lequotidiendupharmacien.fr/exercice-pro/substitution-pourquoi-filgrastim-et-pegfilgrastim>
37. Le Quotidien du pharmacien.fr. Les propositions de l'UNPF pour développer la substitution biosimilaire. [Internet]. Disponible sur : <https://www.lequotidiendupharmacien.fr/exercice-pro/nouvelles-missions/les-propositions-de-lunpf-pour-developper-la-substitution-biosimilaire>
38. Almont T. Les Biais en épidémiologie. [Internet]. Disponible sur : <http://www.theral.fr/resources/ThErAL-Train/Les-biais.pdf>
39. Biomed info. Le site de référence des médicaments biologiques. [Internet]. Disponible sur : <https://www.biomedinfo.fr>
40. CVAO (Comité pour la Valorisation de l'Acte Officiel). La lettre du CVAO n°10 de Mai 2018. [Internet]. Disponible sur : <https://docplayer.fr/82593104-La-lettre-du-mai-2018-n-10-edito-le-cvao-prescrit-les-biosimilaires-mise-au-point-interchangeabilite-substitution-a-lire-dans-ce-numero.html>
41. Sandoz A Novartis Division. 15 ans des médicaments biosimilaires : Sandoz pionnier et leader du secteur s'engage pour pérenniser leur développement. [Internet]. Disponible sur : <https://www.sandoz.fr/actualites/communiqués-de-presse/15-ans-des-medicaments-biosimilaires-sandoz-pionnier-et-leader-du>

Annexe 1 :
Liste des médicaments biosimilaires commercialisés au 1^{er} décembre 2022



**Liste des médicaments biosimilaires
commercialisés au 1^{er} décembre 2022**

Substance active	Médicament référent	Médicament biosimilaire	Périmètre (ville/hôpital)
Anti TNF α			
Adalimumab	Humira®	Amgevita® Amsparity® Hukyndra® Hulio® Hyrimoz® Idacio® Imraldi® Yuflyma®	Hôpital (intra GHS) + Ville
Etanercept	Enbrel®	Benepali® Erelzi® Nepexto®	Hôpital (intra GHS) + Ville
Infliximab	Remicade®	Flixabi® Inflectra® Remsima® <i>sauf dosage 120mg en SC</i> Zessly	Hôpital (liste en sus)
Gonadotrophines			
Follitropine alpha	Gonal-F®	Bemfola® Ovaleap®	Hôpital (intra GHS) + Ville
Insulines lentes			
Insuline glargine	Lantus®	Abasaglar®	Hôpital (intra GHS) + Ville
Insuline rapides			
Insuline aspartate	NovoRapid®	Insuline aspartate sanofi®	Hôpital (intra GHS) + Ville
Hormones de croissance			
Somatropine	Genotonorm®	Omnitrope®	Hôpital (intra GHS) + Ville
Anticancéreux			
Bevacizumab	Avastin®	Alymsys® Aybintio® Mvasi® Oyavas® Zirabev®	Hôpital (liste en sus)

Rituximab	Mabthera® <i>Mabthera® 1400 mg sol. pr inj.sc. n'a pas de médt biosimilaire associé.</i>	Rixathon® Ruxience® Truxima®	Hôpital (liste en sus)
Trastuzumab	Herceptin® <i>Herceptin® 600 mg, sol. inj. en fl. pr inj. sc, n'a pas de médt biosimilaire associé.</i>	Herzuma® Kanjinti® Ogivri® Ontruzant® Trazimera® Zercepac®	Hôpital (liste en sus)
Ostéoporose			
Tériparatide	Forstéo®	Livogiva® Movymia® Sondelbay® Terrosa®	Hôpital (intra GHS) + Ville
Antithrombotiques			
Enoxaparine sodique	Lovenox®	Enoxaparine arrow® Enoxaparine becat® Enoxaparine biogaran® Enoxaparine crusia® Enoxaparine Teva® Inhixa®	Hôpital (intra GHS) + Ville
EPO			
Epoétine	Eprex®	Binocrit® Retacrit®	Hôpital (intra GHS) + Ville

Molécules substituables par le pharmacien

Substance active	Médicament référent	Médicament biosimilaire	Périmètre (ville/hôpital)
Facteurs de croissance			
Filgrastim	Neupogen®	Accofil® Nivestim® Tevagrastim® Zarzio®	Hôpital (intra GHS) + Ville
Pegfilgrastim	Neulasta®	Cegfila® Fulphila® Grasustek® Nyvepria® Pelgraz® Pelmeg® Stimufend® Ziextenzo®	Hôpital (intra GHS) + Ville

Annexe 2 :
Caractéristiques des médicaments biologiques substituables

		Déclaratio n de commer- cialisation	Dosage	Présentation	Prix*	Conditions de prescription et indications	
Facteurs de croissance							
Filgrastim							
Médicament biologique de référence	Neupogen® (Amgen)	01/2002	30 MU (0,3 mg/ mL)	Solution injectable	370,01€ (5 Flacons/ 1 mL)	Liste I	
		06/2006	30 MU/0,5mL (0,6 mg/ mL)	Solution injectable en seringue préremplie	64,73€ (1 Seringue/0,5 mL)	Médicaments à prescription initiale hospitalière trimestrielle.	
			48 MU/0,5mL (0,96 mg/ mL)		104,01€ (1 Seringue/0,5 mL)	Renouvellement possible en ville par tout prescripteur. Présentation simultanée de la PIH (Prescription Initiale Hospitalière) datant de moins de 3 mois.	
							Substitution autorisée dans le groupe des biosimilaires sauf mention expresse et justifiée du prescripteur tenant à la situation médicale du patient.
Biosimilaires	Accofil® (Accord Healthcare S.L.U)	07/2022	12 MU/0,2 mL,	Solution injectable ou pour perfusion en seringue préremplie	33,57€ (1 seringue/0,2 mL)	Remboursement à 100% par la sécurité sociale et agréée aux collectivités.	
		11/2015	30 MU/ 0,5 mL,		64,73€ (1 Seringue/0,5mL)		
		01/2022			314,69€ (5 Seringues/0,5 mL)		
		11/2015	48 MU/ 0,5 mL		439,43€ (7 Seringues/0,5 mL)		
		ARRET			104,01€ (1 Seringue/0,5 mL)		
		07/2022	70 MU/0,73mL		510,25€ (5 Seringues/0,5 mL)		
					702,41€ (7 Seringues/0,5 mL)		
	Nivestim® (Pfizer)	08/2011	12 MU/0,2 mL		150,73€ (1 Seringue/0,73mL) Cette présentation n'est pas agréée aux collectivités		Indications : traitement des neutropénies spontanées ou induites par chimiothérapie anticancéreuse
					33,57€ (1 Seringue/0,2 mL)		

		08/2011	30 MU/0,5 mL	64,73€ (1 Seringue/0,5mL) <u>Distribution parallèle</u> : BB Farma ou Pharmalab: 61,59€	
		07/2011		314,69€ (5 Seringues/0,5 mL)	
		08/2011	48 MU/0,5 mL	104,01€ (1 Seringue/0,5 mL) <u>Distribution parallèle</u> : Pharmalab : 98,91 €	
		07/2011		510,25€ (5 Seringues/0,5 mL)	
	Tevagrastim® (Teva)	03/2010	30 MU/0,5 mL,	64,73€ (1 Seringue/0,5mL)	
		05/2023		314,69€ (5 Seringues/0,5 mL)	
		03/2010	48 MU/0,5 mL	104,01€ (1 Seringue/0,5 mL)	
		05/2023		510,25€ (5 Seringues/0,5 mL)	
	Zarzio® (Sandoz)	10/2009	30 MU/0,5 mL,	64,73€ (1 Seringue/0,5mL) <u>Distribution parallèle</u> : BB Farma ou Pharmalab: 61,59€	
		10/2013		314,69€ (5 Seringues/0,5 mL) <u>Distribution parallèle</u> : BB Farma ou Pharmalab: 299,10€	

		10/2009	48 MU/0,5 mL		104,01€ (1 Seringue/0,5 mL) <u>Distribution parallèle</u> : BB Farma ou Pharmalab: 98,91€	
		10/2013			510,25€ (5 Seringues/0,5 mL) <u>Distribution parallèle</u> : BB Farma ou Pharmalab: 484,88€	
Pegfilgrastim						
Médicament biologique de référence	Neulasta® (Amgen)	04/2010	6 mg/0,6 mL	Solution injectable en seringue pré remplie	673,65€ (1 Seringue/0,6 mL)	Liste I Médicaments à prescription initiale hospitalière trimestrielle. Renouvellement possible en ville par tout prescripteur. Présentation simultanée de la PIH (Prescription Initiale Hospitalière) datant de moins de 3 mois.
Biosimilaires	Cegfila® (Biogaran)	08/2020			458,97€ (1 Seringue/0,6 mL)	Substitution autorisée dans le groupe des biosimilaires sauf mention expresse et justifiée du prescripteur tenant à la situation médicale du patient. Remboursement à 100% par la sécurité sociale et agréée aux collectivités. Indications : traitement des neutropénies spontanées ou induites par chimiothérapie anticancéreuse
	Fulphila® (Mylan)	06/2020			458,97€ (1 Seringue/0,6 mL)	
	Grasustek® (Zentiva)	11/2022			458,97€ (1 Seringue/0,6 mL)	
	Nyvepria® (Pfizer)	03/2021			458,97€ (1 Seringue/0,6 mL)	
	Pelgraz® (Accord Healthcare S.L.U)	11/2018			458,97€ (1 Seringue/0,6 mL) <u>Distribution parallèle</u> : BB Farma ou Pharmalab: 436,16€	

		11/2019		Solution injectable en stylo injecteur pré remplie	458,97€ (1 Stylo/0,6 mL)	Voie injectable : injection SC (Sous Cutanée)
	Pelmeg® (Mundipharma)	04/2019		Solution injectable en seringue pré remplie	458,97€ (1 Stylo/0,6 mL) <u>Distribution parallèle :</u> BB Farma : 436,16€	
	Stimufend (Teva)	10/2022			458,97€ (1 Seringue/0,6 mL)	
	Ziextenzo® (Sandoz)	04/2019			458,97€ (1 Seringue/0,6 mL)	

*Les prix comprennent l'honoraires de 1,02 €

Références :

Meddispar. Ordre national des pharmaciens. Médicaments à dispensation particulière à l'officine. [Internet]. Disponible sur : <https://www.meddispar.fr>

République Française. Base de données publique des médicaments. [Internet]. Disponible sur : <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/index.php#result>

Annexe 3 :
Questionnaire

I. Les connaissances concernant les biosimilaires

⇒ Vous sentez vous à l'aise avec la notion de :

- Médicament biologique ? Oui/Non
 - Comment les définiriez-vous ?
- Biosimilaire ? Oui/Non
 - Comment les définiriez-vous ?

⇒ Comment avez-vous été informé de la législation concernant la substitution de Filgrastim et Pegfilgrastim ?

⇒ Avez-vous eu des questions concernant cette substitution ?

⇒ Des représentants pharmaceutiques viennent-ils vous parler de ce type de médicament ?

- Si oui : que pensez-vous de la qualité de l'information transmise ?

II. Les demandes dans l'officine

- ⇒ Quel est le nombre de patients sous biomédicaments dans votre officine ? Beaucoup ou peu ? (un pourcentage si possible)
- ⇒ Combien de patients sous Filgrastim et Pegfilgrastim dans votre officine ?
- ⇒ Quelle est la part médicament biologique/biosimilaire pour ces deux molécules ?

Entretien	Filgrastim		Pegfilgrastim	
	Neupogen	Biosimilaire	Neulasta	Biosimilaire
1				

Rappel :

- Le Filgrastim, dont le médicament biologique de référence est Neupogen® et dont les biosimilaires sont Accofil®, Nivestim®, Tevagrastim® et Zarzio®.
- Le Pegfilgrastim, dont le médicament biologique de référence est Neulasta® et dont les biosimilaires sont Cegfila®, Fulphila®, Grasustek®, Nyvepria®, Pelgraz®, Pelmeg®, Stimufend® et Ziextenzo®.

III. La pratique au comptoir

⇒ Est-ce que la substitution est mise en place dans votre officine ?

- Non :

- Quels problèmes rencontrez-vous ? (Problème de connaissance ? pas assez d'incitation financière ? ...)
- Comment convainqueriez-vous le patient de la légitimité de cette substitution ?
- Comment voyez-vous le fait de prévenir le prescripteur de la substitution ?

- Oui :

- Comment l'avez-vous mis en place ?
- Comment les informations ont-elles été transmises à l'équipe ?
- Les patients vous posent-ils des questions sur ce type de médicament ou concernant la substitution ?
 - Si oui : Quelles questions ? Avez-vous pu y répondre ?
- Comment convainquez-vous le patient de la légitimité de cette substitution ?
- Comment voyez-vous le fait de prévenir le prescripteur de la substitution ?
- Quelles incitations financières bénéficiez-vous pour encourager à la substitution ?

IV. Les besoins à l'officine

⇒ De quels éléments auriez-vous besoin pour mener à bien cette nouvelle mission ?
Comment appréhendez-vous l'élargissement de la substitution à d'autres médicaments biologiques ?

Annexe 4 :
Fiche de bon usage à destination des professionnels de santé concernant le biosimilaire
Zarzio®



Fiche de bon usage - Professionnels de santé

Filgrastim - ZARZIO®

BIOSIMILAIRE

RÉF: NEUPOGEN® (FILGRASTIM)

 MÉDICAMENT

Présentation

Classe pharmacothérapeutique : Immunostimulants, facteur de croissance

Présentations et dosages disponibles :

ZARZIO® 30 MU/0,5ml solution injectable en seringue préremplie - Boîtes de 1 & 5

ZARZIO® 48 MU/0,5ml solution injectable en seringue préremplie - Boîtes de 1 & 5

Médicaments biosimilaires disponibles

- ACCOFIL®
- TEVAGRASTIM®
- NIVESTIM®

Indications thérapeutiques de l'AMM

Neutropénies

ZARZIO® est indiqué dans la réduction de la durée des neutropénies et de l'incidence des neutropénies fébriles chez les patients traités par une chimiothérapie cytotoxique pour un cancer (à l'exception des leucémies myéloïdes chroniques et des syndromes myélodysplasiques) et réduction de la durée des neutropénies chez les patients recevant une thérapie myélosuppressive suivie d'une greffe de moelle osseuse et présentant un risque accru de neutropénie sévère prolongée.

Conditions de prescription et de délivrance

Médicament à prescription initiale hospitalière trimestrielle.

Durée de validité de la prescription initiale hospitalière : 3 mois

Durée maximale de prescription : 3 mois

Posologie recommandée

Se référer au RCP

Mode d'administration

ZARZIO® est à administrer en injection sous la peau (voie sous-cutanée). L'auto-injection est possible après une courte formation délivrée par un professionnel de santé.

ZARZIO® peut être administré quotidiennement par injection sous-cutanée ou en perfusion intraveineuse, dilué dans une solution de glucose à 5 %, sur une durée de 30 minutes. La préférence doit être donnée à la voie sous-cutanée dans la majorité des cas.

Le choix de la voie d'administration doit être fait au cas par cas.

En cas d'injection par voie sous-cutanée avec la seringue pré remplie

- 1 - Se laver les mains.
- 2 - Sortir une seringue de l'emballage et retirer le capuchon protecteur de l'aiguille d'injection. Chaque graduation correspond à un volume de 0,1 mL.
- 3 - Nettoyer la peau au niveau du site d'injection à l'aide d'une compresse imbibée d'alcool.
- 4 - Pincez la peau entre le pouce et l'index pour former un pli. 5. Insérez l'aiguille dans le pli de peau d'un mouvement sec et rapide.
- 5 - Tout en maintenant la peau pincée, appuyez doucement et régulièrement sur le piston jusqu'à ce que la dose entière ait été injectée et qu'il ne soit plus possible d'appuyer sur le piston. Ne relâchez pas la pression sur le piston !
- 6 - Lorsque le liquide a été injecté, retirez l'aiguille tout en maintenant la pression sur le piston et relâchez la peau.
- 7 - Relâchez le piston. Le protège aiguille de sécurité de l'aiguille se met rapidement en place pour couvrir l'aiguille.
- 8 - Jetez le dispositif d'injection utilisé dans un collecteur de déchets comme indiqué par votre médecin, infirmier/ère ou pharmacien. Ne pas recycler ou jeter dans les ordures ménagères.

Contre-indications au traitement

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

EFFETS INDÉSIRABLES

Effets indésirables les plus fréquents

Seuls les effets indésirables les plus fréquents sont listés ci-dessous. D'autres effets indésirables peuvent survenir. Pour en savoir plus, reportez-vous au RCP. Pour les médecins, les chirurgiens-dentistes, les sages-femmes et les pharmaciens, la déclaration immédiate de pharmacovigilance des effets indésirables est obligatoire.

Infections et infestations : Sepsis, Bronchite, Infections des voies aériennes supérieures, Infections des voies urinaires.

Affections hématologiques et du système lymphatique : Thrombocytopénie, Anémie, Splénomégalie, Hémoglobémie diminuée.

Troubles du métabolisme et de la nutrition : Appétit diminué, Elévation du taux sanguin de lactate déshydrogénase.

Affections psychiatriques : Insomnie.

Affections du système nerveux : Céphalées, Sensation vertigineuse, Hypoesthésie, Paresthésie.

Affections vasculaires : Hypertension, Hypotension.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : Hémoptysie, Dyspnée, Toux, Douleurs oropharyngée, Epistaxis.

Affections gastro-intestinales : Diarrhées, Vomissements, Nausées, Douleurs buccales, Constipation.

Affections hépatobiliaires : Hépatomégalie, Elévation du taux sanguin de phosphatases alcalines.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané : Alopécie, Eruption cutanée, Erythème.

Affections musculo-squelettiques et systémiques : Douleurs musculo-squelettiques, Spasmes musculaires.

Affections du rein et des voies urinaires : Dysurie, Hématurie.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration : Fatigue, Inflammation des muqueuses, Pyrexie, Douleurs thoraciques, Douleur, Asthénie, Malaise, Œdème périphérique.

Lésions, intoxications et complications liées aux procédures : Réaction à la transfusion.

Que faire en cas de survenue d'effets indésirables ?

Hypersensibilité

Des cas d'hypersensibilité, incluant des réactions anaphylactiques, survenus lors du traitement initial ou de traitements ultérieurs, ont été rapportés chez des patients traités par le filgrastim. L'administration de ZARZIO® doit être définitivement arrêtée chez les patients présentant une hypersensibilité cliniquement significative. Ne pas administrer ZARZIO® chez des patients ayant des antécédents d'hypersensibilité au filgrastim ou au pegfilgrastim.

Effets indésirables pulmonaires

Après administration de facteurs de croissance de la lignée granulocytaire (G-CSF), des effets indésirables pulmonaires ont été rapportés, en particulier des pneumopathies interstitielles diffuses. Les risques peuvent être majorés chez les patients ayant des antécédents récents d'infiltration pulmonaire ou de pneumonie. L'apparition de signes pulmonaires, tels que toux, fièvre et dyspnée, associés à des signes radiologiques d'infiltration pulmonaire avec détérioration de la fonction pulmonaire, peuvent être des signes préliminaires d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë (ARDS). Dans de telles circonstances, le filgrastim doit être arrêté et un traitement approprié doit être instauré.

Glomérulonéphrite

Des cas de glomérulonéphrite ont été signalés chez des patients recevant du filgrastim ou du pegfilgrastim. Généralement, ces cas de glomérulonéphrite se sont résolus après réduction de la dose ou arrêt du filgrastim ou du pegfilgrastim. Une surveillance au moyen d'analyses d'urine est recommandée.

Syndrome de fuite capillaire

Des cas de syndrome de fuite capillaire, pouvant engager le pronostic vital si le traitement n'est pas initié à temps, ont été rapportés suite à l'administration de facteur de croissance de la lignée granulocytaire. Ce syndrome se caractérise par une hypotension, une hypoalbuminémie, des œdèmes et une hémococoncentration. Les patients développant des symptômes du syndrome de fuite capillaire doivent être étroitement surveillés et recevoir un traitement symptomatique standard, qui peut inclure un recours à des soins intensifs.

Douleurs musculo-squelettiques, douleurs thoraciques (arthromyalgies, crampes)

Lentement réversibles

Proposition de prise en charge médicale ([Fiche Onco-Occitanie ONCOMIP](#)) :

- HEXAQUINE et/ou des compléments en calcium et/ou magnésium
- Éviter l'utilisation prolongée du paracétamol (risque de toxicité hépatique)
- Corticothérapie type SOLUPRED 40mg par jour pendant 3 jours
- S'hydrater fréquemment
- Ne pas faire de gestes répétitifs.

Asthénie

Rester le plus actif possible : l'exercice physique augmente la résistance à l'effort.

Diarrhées

- Surveillance de la fréquence des selles et des signes de retentissement clinique (signes de déshydratation, poids, fonction rénale).
- Traitement symptomatique : conseils d'hydratation orale, fractionnement des repas, limitation des aliments riches en fibres. Traitement médicamenteux par LOPERAMIDE.

BON USAGE ET CONSEILS SPÉCIFIQUES AUX PATIENTS TRAITÉS

Que faire en cas :

D'oubli de prise ?

Il est nécessaire de contacter son médecin qui dictera la conduite à tenir.

Ne pas prendre pas de dose double pour compenser une injection oubliée.

En cas d'arrêt du traitement ?

La décision d'arrêter d'utiliser ZARZIO® doit être discutée avec le médecin.

En cas de surdosage ?

Les effets d'un surdosage de ZARZIO® n'ont pas été établis. L'interruption du traitement par le filgrastim entraîne habituellement une réduction de 50 % des neutrophiles circulants en l'espace de 1 à 2 jour(s), et un retour à des taux normaux en 1 à 7 jour(s).

En cas de surdosage, il est recommandé que le patient soit surveillé afin de détecter tout signe ou symptôme évoquant des effets indésirables et qu'un traitement symptomatique approprié soit immédiatement instauré.

De survenue de situations particulières ?

Précautions particulières en cas de drépanocytose chez les patients porteurs du trait drépanocytaire

Des crises drépanocytaires, fatales dans certains cas, ont été signalées lors de l'utilisation de filgrastim chez des sujets porteurs du trait drépanocytaire ou atteints de drépanocytose. Les médecins devront être prudents avant de décider d'utiliser du filgrastim chez les patients porteurs du trait drépanocytaire ou souffrant de drépanocytose et devront au préalable évaluer attentivement les potentiels risques et bénéfices d'un tel traitement.

Ostéoporose

Une surveillance de la densité osseuse peut être indiquée chez les patients atteints de maladies ostéoporotiques sous-jacentes et suivant un traitement continu par le filgrastim pendant plus de 6 mois.

[Voir RCP rubrique mise en garde et précautions d'emploi.](#)

De grossesse ou d'allaitement ?

Grossesse

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation du filgrastim chez la femme enceinte. ZARZIO® n'est pas recommandé pendant la grossesse.

Allaitement

Il n'existe pas de données suffisantes sur l'excrétion du filgrastim/métabolites dans le lait maternel. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu.

Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement, soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement avec ZARZIO® en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

INFORMATIONS LOGISTIQUES

Modalités de conservation

Durée de conservation

36 mois

La stabilité physico-chimique de la solution diluée pour perfusion a été démontrée pendant 24 heures entre 2 °C et 8 °C. D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement.

S'il n'est pas utilisé immédiatement, la durée et les conditions de conservation du produit sont de la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent normalement pas dépasser 24 heures à 2 °C à 8 °C, à moins que la reconstitution ait été réalisée dans des conditions d'asepsie contrôlées et validées.

Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Conserver la seringue préremplie dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament après dilution, voir la rubrique [6.3 du RCP](#).

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

Informations médicales



Fiche de bon usage - Professionnels de santé

Filgrastim - ZARZIO®

BIOSIMILAIRE

RÉF: NEUPOGEN® (FILGRASTIM)

Service d'information médicale SANDOZ :

- Par téléphone : 0800 455 799

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné (e) Mme PASQUET Anaïs

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

21402225

N° Étudiant :

N° Thèse : 62

Nom et Prénom : Mme PASQUET Anaïs

Sujet : La substitution des médicaments biologiques :
Enquête auprès des pharmaciens d'officine
.....
.....

Tours, le : 11/09/2023

Le(s) Directeur(s) de Thèse :

**Vu et Transmis :
Le Doyen**

Le directeur de la Faculté
des Sciences Pharmaceutiques

Pr Denys BRAND

NOM, PRÉNOM de l'étudiant	PASQUET, Anaïs	N°62
TITRE DE LA THÈSE		
La substitution des médicaments biologiques :		
Enquête auprès des pharmaciens d'officine		
RÉSUMÉ DE LA THÈSE		
Depuis le 14 avril 2022, les pharmaciens sont autorisés à substituer, sous certaines conditions, deux molécules biologiques que sont, le Filgrastim et le Pegfilgrastim, deux facteurs de croissance hématopoïétiques. Ces biomédicaments, produits par le vivant ont vu le jour il y a une quarantaine d'années avec la synthèse de la première insuline humaine recombinante. Les biosimilaires, présent depuis plus de 10 ans en Europe, apparaissent lorsque le brevet qui protège leur médicament biologique de référence arrive à expiration. On parle de médicaments biologiques « similaires » car ils peuvent présenter d'infimes différences (qui peuvent également être retrouvées pour le médicament de référence), car cette notion est liée à la variabilité naturelle des organismes vivants utilisés pour leur production. Ces médicaments onéreux représentent une dépense élevée pour l'Assurance maladie, c'est pourquoi, délivrer le biosimilaire qui à un coût inférieur (en moyenne de 30% du prix du médicament de référence), permettrait une grande économie. Pour cette raison, l'objectif fixé par la Stratégie Nationale de Santé est le recours à 80% aux biosimilaires. L'objectif de cette thèse a été, par le moyen d'une enquête, de faire l'état des lieux des connaissances des pharmaciens d'officine, sur la situation des demandes de prescription, leurs mises en pratique au comptoir et leurs besoins pour améliorer le dispositif. Les pharmaciens ont une place clé pour atteindre ce taux de pénétration des biosimilaires. Ils doivent éduquer et sensibiliser les patients à cette nouvelle mission, qui va s'intensifier dans les prochaines années. En effet, d'autres biosimilaires sont attendus sur la liste autorisant la substitution.		
MOTS-CLÉS SIGNIFICATIFS DE SON CONTENU, ATTRIBUÉS PAR LE CANDIDAT EN LIAISON AVEC LA BIBLIOTHÈQUE UNIVERSITAIRE ET LES MEMBRES DU JURY		
Médicaments biologiques, Biomédicaments, Biosimilaires, Substitution		
JURY		
PRÉSIDENT : Mme MAUPOIL Véronique, Pharmacien, Professeur, Faculté de Pharmacie - TOURS		
MEMBRES :		
Mme BOIS Stéphanie, Pharmacien titulaire - CHINON		
Mme LECRUX Carole, Pharmacien - BOURGUEIL		
DATE ET LIEU DE SOUTENANCE Le 31 Août 2023, Faculté de Pharmacie de TOURS		