



**Mieux comprendre  
les médicaments  
biosimilaires**



**BIOGARAN**

**CHAQUE JOUR, AGIR POUR LA SANTÉ.**

## QU'EST-CE QU'UN MÉDICAMENT BIOLOGIQUE ?

Un médicament biologique est un produit dont la substance active est une substance biologique qui est produite ou extraite d'un organisme vivant, et est utilisé dans la prévention, le diagnostic ou le traitement de maladies. Les médicaments biologiques peuvent être des anticorps, des interleukines, des vaccins ou encore des facteurs de la coagulation.<sup>1</sup>

Les médicaments biologiques ont acquis une place croissante au fil des années pour la prise en charge de patients atteints de pathologies lourdes, et sont aujourd'hui utilisées dans de nombreux domaines thérapeutiques tels que la rhumatologie, la gastro-entérologie, la dermatologie, la diabétologie ou encore la cancérologie.<sup>2</sup>

## EN QUOI UN MÉDICAMENT BIOLOGIQUE EST-IL DIFFÉRENT D'UN MÉDICAMENT CHIMIQUE ?

Les substances actives des médicaments biologiques sont plus complexes que celles des médicaments chimiques car elles sont produites à partir d'un organisme vivant ou dérivé de celui-ci<sup>3</sup>. Leurs caractéristiques moléculaires sont plus complexes et plus grandes que celle des médicaments chimiques. Le processus de fabrication est complexe et exige un niveau d'expertise élevé<sup>4</sup>.

La voie d'administration est un autre point de distinction entre médicaments biologiques et médicaments chimiques. Les médicaments biologiques étant des protéines, ils sont dégradés au niveau du système digestif. C'est la raison pour laquelle la plupart des médicaments biologiques doivent être injectés ou administrés en perfusion.<sup>4</sup>

## QU'EST-CE QU'UN MÉDICAMENT BIOSIMILAIRE ?

Selon l'article L.5121-1 15° du code de la santé publique (CSP), un médicament biologique similaire correspond à « 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 prévues au a du 5° du présent article pour être regardé comme une spécialité générique en raison de différences liées notamment à la variabilité de la matière première ou aux procédés de fabrication et nécessitant que soient produites des données précliniques et cliniques supplémentaires dans des conditions déterminées par voie réglementaire»<sup>5</sup>.

## UN MÉDICAMENT BIOSIMILAIRE N'EST PAS UN MÉDICAMENT GÉNÉRIQUE

On entend par médicament générique, un médicament qui possède la même composition qualitative et quantitative en substance(s) active(s) et la même forme pharmaceutique que le médicament de référence et dont la bioéquivalence avec le médicament de référence a été démontrée par des études appropriées chez le sujet sain.<sup>1</sup>

Dans le domaine du médicament biologique, le concept de biosimilarité repose sur le principe essentiel de la comparaison de deux médicaments issus de la biotechnologie, l'un étant le médicament de référence accordé depuis plus de 8 ans dans l'Union Européenne et l'autre étant le médicament qui souhaite être déclaré biosimilaire au médicament de référence.<sup>1</sup>

Compte tenu de la variabilité naturelle de la source biologique et du procédé de fabrication propre à chaque fabricant, de légères différences peuvent apparaître entre le médicament biosimilaire et son médicament de référence. Des contrôles stricts sont toujours en place pendant la fabrication pour veiller à ce que ces légères différences n'influencent pas le mode d'action du médicament ou sa sécurité. Ces différences ne sont donc pas cliniquement significatives en ce qui concerne la sécurité et l'efficacité.<sup>6</sup>

L'approbation d'un médicament biosimilaire requiert la démonstration de sa biosimilarité au médicament biologique de référence, ce qui nécessite des études comparatives non cliniques et cliniques, ainsi que des données de qualité pharmaceutiques solides.<sup>6</sup>

## PRINCIPALES DIFFÉRENCES ENTRE MÉDICAMENTS GÉNÉRIQUES ET MÉDICAMENTS BIOSIMILAIRES.<sup>2</sup>

	Médicament générique	Médicament biosimilaire
<b>Procédé de fabrication</b>	Synthèse chimique	Synthèse biologique
<b>Concept</b>	Bioéquivalence	Similarité en termes de qualité, d'efficacité et de sécurité
<b>Taille et poids moléculaire</b>	Petite taille, poids faible	Grande taille, poids élevé
<b>Complexité</b>	Structure simple et bien définie	Structure de haute complexité, hétérogène
<b>Durée de développement</b>	Courte (1-3 ans)	Longue (5-6 ans)
<b>Coût de développement</b>	1 à 3 millions d'euros	100 à 300 millions d'euros
<b>Dossier de demande d'AMM</b>	Dossier bibliographique et étude de bioéquivalence	Dossier préclinique comportant des études de pharmacodynamie et de toxicologie. Dossier clinique comportant des essais cliniques de phase I et de phase III

## UN MÉDICAMENT BIOSIMILAIRE EST-IL AUSSI SÛR ET EFFICACE QUE SON MÉDICAMENT BIOLOGIQUE DE RÉFÉRENCE ?

Les médicaments biosimilaires sont approuvés selon les mêmes normes de qualité, de sécurité et d'efficacité que celles qui s'appliquent à tous les médicaments biologiques approuvés dans l'Union Européenne.<sup>6</sup> Les données obtenues au cours des dix dernières années d'expérience clinique montrent que les médicaments biosimilaires approuvés par l'Agence Européenne du Médicament peuvent être utilisés pour toutes les indications approuvées, de manière aussi sûre et efficace que les autres médicaments biologiques<sup>6</sup>.

## Y-A-T-IL UN RISQUE PLUS IMPORTANT D'EFFETS INDÉSIRABLES AVEC UN MÉDICAMENT BIOSIMILAIRE QU'AVEC SON MÉDICAMENT BIOLOGIQUE DE RÉFÉRENCE ?

Le risque est le même, ceci a été vérifié dans des études cliniques de tolérance avant la mise sur le marché du médicament biosimilaire.<sup>4</sup> Comme pour tous médicaments, la sécurité d'un médicament biosimilaire fait l'objet d'un suivi continu après leur autorisation de mise sur le marché.<sup>1</sup> Le laboratoire pharmaceutique doit ainsi mettre en place un système de surveillance des effets indésirables signalés avec ces médicaments biosimilaires.<sup>4</sup>

## LES ENJEUX DU DEVELOPPEMENT DES BIOSIMILAIRES

### UN ENJEU ÉCONOMIQUE

Le marché des médicaments biologiques est en pleine expansion. Actuellement, plus de 200 médicaments biologiques sont disponibles dans le monde et un tiers des produits innovants en développement est issu de la biotechnologie. S'élevant à 170 milliards d'euros en 2014, le chiffre d'affaire généré par ces médicaments au niveau mondial a atteint 250 milliards d'euros en 2020.<sup>7</sup>

Indispensables au sein de l'arsenal thérapeutique, les médicaments biologiques sont cependant plus onéreux que les médicaments chimiques en raison des coûts de développement et de fabrication. En France, ils représentent à eux seuls plus d'un quart des dépenses de santé. Parmi les 10 médicaments les plus coûteux pour l'assurance maladie, 7 sont des médicaments biologiques.<sup>7</sup>

À l'heure actuelle les médicaments biosimilaires ne constituent qu'une minorité des prescriptions de médicaments biologiques (produits de référence et biosimilaires confondus).<sup>1</sup>

Cependant, d'un point de vue collectif et citoyen, l'arrivée des médicaments biosimilaires – qui ont un prix inférieur de en moyenne 20 à 30% par rapport au produit de référence – permet la mise à disposition des patients d'une gamme plus large de médicaments innovants. Grâce à leur moindre coût, les médicaments biosimilaires améliorent l'accès aux soins tout en apportant les garanties nécessaires quant à la sécurité et à l'efficacité des produits.<sup>1</sup>

Les médicaments biosimilaires représentent ainsi un atout majeur pour le système de santé, et permettent de maintenir un niveau élevé d'accès des patients à des traitements de pointe tout en préservant les comptes de l'assurance maladie et en dégageant des économies des financer l'innovation de santé.<sup>7</sup>

Des incitations réglementaires et financières, associées à une connaissance et une expérience de plus de 10 ans de ces médicaments doivent favoriser leur utilisation.<sup>8</sup>

### UN ENJEU DE SANTÉ PUBLIQUE EN FACILITANT L'ACCÈS AUX SOINS

Dans son rapport de 2022, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé fait le constat suivant<sup>1</sup> : « il arrive que la production délicate des médicaments issus de la biotechnologie entraîne des difficultés d'approvisionnement. En acceptant plus d'un produit et en autorisant la mise sur le marché de médicaments biosimilaires, l'Agence Européenne et l'ANSM rendent le marché du médicament moins sensible aux tensions, accidents de production et/ou aux éventuelles ruptures de stock. ». Ceci permet de limiter les tensions d'approvisionnement et de prévenir les ruptures de stock et de garantir aux patients le maintien de l'accès à leurs traitements.<sup>9</sup>

Dans son instruction du 3 août 2017, le ministère des solidarités et de la santé souligne la nécessité de favoriser le recours aux médicaments biosimilaires<sup>8</sup> : « pour les médicaments délivrés aux patients ambulatoires, la prescription systématique d'un médicament biosimilaire doit être encouragée. Trois objectifs sont à rechercher :

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

Pour les médicaments administrés au cours des séjours hospitaliers, l'objectif est de favoriser une large mise en concurrence des médicaments appartenant à un même groupe biologique similaire. »

## LES BIOSIMILAIRES EN PRATIQUE

### COMMENT LES UTILISER ?

Les doses et schéma d'administration sont identiques à ceux du médicament biologique de référence. Une surveillance clinique appropriée est assurée comme pour tout traitement médicamenteux.<sup>8</sup>

### PRESCRIPTIONS : L'INTERCHANGEABILITE DES BIOSIMILAIRES<sup>10</sup>

L'interchangeabilité est un acte médical qui consiste, à l'initiative du prescripteur, à remplacer un médicament biologique par un autre similaire. Elle peut avoir lieu à tout moment au cours du traitement. Elle doit être raisonnée et tenir compte de l'intérêt du patient

### LES CONDITIONS DE DELIVRANCE : QU'EN EST-IL DE LA SUBSTITUTION ?

23 ans après la substitution des médicaments génériques, la Loi de Financement de la Sécurité Sociale de 2022 marque un tournant historique avec l'introduction du droit de substitution des médicaments biosimilaires par le pharmacien d'officine dans des conditions bien définies. Une nouvelle mission à forte valeur ajoutée qui appuie le rôle du pharmacien dans ses missions de conseil et d'accompagnement des patients.

Lorsque le pharmacien délivre par substitution au médicament biologique prescrit un médicament biologique similaire du même groupe, il inscrit le nom du médicament qu'il a délivré sur l'ordonnance et informe le prescripteur de cette substitution.\*<sup>11</sup>

**L'arrêté du 12 avril 2022** fixe 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.<sup>11</sup>

L'arrêté du 29 septembre 2022 complète l'arrêté du 12 avril 2022 qui fixe la liste des groupes biologiques similaires que le pharmacien d'officine peut substituer et les conditions de substitution et d'information du prescripteur et du patient.<sup>12</sup>

- le pharmacien procède à l'enregistrement du nom du médicament, délivré par substitution et son numéro de lot par tous moyens adaptés;

- le pharmacien informe le prescripteur et le patient de cette substitution

Selon l'article L.5125-23-3 du code de la santé publique<sup>13</sup>, le pharmacien peut délivrer, par substitution au médicament biologique prescrit, un médicament biologique similaire lorsque les conditions suivantes sont remplies :

1. Le médicament biologique similaire délivré appartient au même groupe biologique similaire que le médicament biologique prescrit.
2. La substitution est réalisée en initiation de traitement ou afin de permettre la continuité d'un traitement déjà initié avec le même médicament biologique similaire.
3. 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.
4. Si le médicament prescrit figure sur la liste mentionnée au premier alinéa de l'article L.162-17 du code de la sécurité sociale, cette substitution s'effectue dans les conditions prévues à l'article L. 162-16 du même code.

La substitution des biosimilaires représente l'opportunité de jouer un rôle majeur pour le pharmacien, en renforçant son rôle d'expert du médicament ainsi que sa position entre les soignants et les patients.

Ce nouveau droit de substitution des médicaments biosimilaires élargit ainsi le rôle des pharmaciens en renforçant sa place en tant qu'acteur de proximité et en participant à l'évolution du métier de pharmacien qui tend vers de nouvelles missions.

1. ANSM. Etat des lieux sur les médicaments biosimilaires. Février 2022. Consulté le 08/04/2022.

2. Beck M et al. Les médicaments biosimilaires : quels enjeux pour les professionnels de santé ? *mt* 2016 ; 22 : 354-63. Consulté le 08/04/2022.

3. Daly MJ et al. Médicaments génériques et biosimilaires : une panacée ? *Rev Med Suisse* 2015 ; 11 : 1909-14. Consulté le 08/04/2022.

4. Commission européenne. Ce qu'il faut savoir sur les médicaments biosimilaires. 2013.

5. Article L. 5121-1 15° du Code de la santé publique. Consulté le 08/04/2022.

6. EMA \_ les biosimilaires en Europe, guide d'information pour les professionnels de santé. 2017. Consulté le 08/04/2022.

7. GEMME. Enjeu des médicaments biosimilaires. <http://www.medicamentsgeneriques.info/enjeux-des-medicaments-biosimilaires> Consulté le 08/04/2022.

8. Instruction N° DGOS/PF2/DSS/1C/DGS/PP2/CNAMTS/2017/244 du 3 août 2017 relative aux médicaments biologiques, à leurs similaires ou « biosimilaires », et à l'interchangeabilité en cours de traitements. Consulté le 08/04/2022.

9. HAS. Bon usage du médicament. Les médicaments biosimilaires. Novembre 2017. Consulté le 08/04/2022.

10. ANSM – notre périmètre, les médicaments biosimilaires Consulté le 08/04/2022.

11. Legifrance - 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, publication au journal officiel du 14 avril 2022 Consulté le 20/04/22

12. Legifrance - Arrêté du 29 septembre 2022 complétant l'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 prévu au 2° de l'article L. 5125-23-2 du code de la santé publique Consulté le 20/04/22

13. Legifrance - Article L5125-23-3 - Code de la santé publique Consulté le 20/04/22