



Université de Strasbourg
FACULTÉ DE PHARMACIE

N° d'ordre: _____

MÉMOIRE DE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

—

Biosimilaires et politiques de santé en France : entre régulation, incitations économiques et concurrence – une analyse à partir du Rituximab

Présenté par Antoine SCHIRMAN

Soutenu le 18 septembre 2025 devant le jury constitué de

Dr. Vincent GIES, Président

Dr. Émilie SICK, Directrice de thèse

Dr. Stéphane GAUER, Membre du jury

Approuvé par le Doyen et
par le Président de l'Université de Strasbourg



Bureau
Directeurs adjoints

Directeur adjoint étudiant
Responsable administrative

François KELLERMAYER
 Julien BOINET
 Isabelle NEUERTAULT
 Véronique SICK
 Léa FERREIRA-MOLINIER
 Hélène MANDANO-COETZ

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT

Professeurs :

Hélène BOUCHER	Physiologie
Suzanne BOUAFI	Pathophysiologie
Line BOUZY	Chimie thérapeutique
Roselyne BOUZEK	Biopharmacie
Sabrina BRUNEAU	Chimie analytique
Valérie BOURGEOIS	Morphobiologie
Philippe BOURGEOIS	Bactériologie, Virologie
Marie-Pier BOUROULLET	Pharmacologie générale
Fabrice BOULLOMER	bio-informatique
Monique LEHRER	Biologie cellulaire
Eric MARCONE	Chimie analytique
Rachel MATZ-WESTPHAL	Pharmacologie
Francis MEZZELLA	droit et économie pharm.
Yves MELY	Pathologie et physiopath.
Suzanne NEGRONI	Pathophysiologie
Jean-Yves PAINST	droit et économie pharm.
Françoise PONS	Toxicologie
Véronique SCHER-KERTH	Pharmacologie
Florence TELL	Pharmacologie
Thierry VANDAMME	Biogénétique
Catherine VONTUCHOV	Pharmacognosie
Rescal WÉHILI	Pharmacologie générale

Maitres de Conférences :

Agnès ARDÉOL	ANTON	Informatique biologique
Patricia BAYOL	BAUD	Biostatistique
Martine BERNARD	BERNARD	Chimie analytique
Elisa BOURDEAU	BOURDEAU	Biophysique
Christine BOUJAN	BOUJAN	Macrocristallographie
Brigitte BRUNA	BRUNA	Physiologie et physiopath.
Anne CASSET	CASSET	Toxicologie
Thierry CHATAGNEAU	CHATAGNEAU	Pharmacologie
Manuelle CHIFRE	CHIFRE	Pharmacologie générale
Gilles COIGATTI	COIGATTI	Pharmacologie générale
Felicie COTTARE	COTTARE	Biotechnologie pharmaceutique
Marcelle DE BODRUM	DE BODRUM	Macrocristallographie
Serge DUMONT	DUMONT	Biologie cellulaire
Zoé FAHN-ABDERRAHIM	FAHN-ABDERRAHIM	Thème médicaments
Céline HACOUNI	HACOUNI	Drémanfarmacie
Nathalie KAMPERO	KAMPERO	Macrocristallographie
Sergio ORTIZ ALVAREZ	ORTIZ ALVAREZ	Pharmacopéie
Sylvie PERRUTET	PERRUTET	Pathophysiologie
Alphonse PERTSCH	PERTSCH	Chimie en flux
François PETITILLA	PETITILLA	Biostatistiques
Barbara RADAM	RADAM	Microbiologie
Juliette REA	REA	Technie
Andrea REICH	REICH	Biophysique
Ludovine RIVAILLARD-VILLOIS	RIVAILLARD-VILLOIS	analyse du médicament
Carole ROZMAN	ROZMAN	Toxicologie
Emilie SICK	SICK	Pharmacologie
Patricia SOLANOU	SOLANOU	Pharmacognosie
Maria-Vittoria SPARACIO	SPARACIO	Chimie thérapeutique
Jeanne TERNAUD	TERNAUD	Immunopharmacologie
Monique TOUSSI	TOUSSI	Chimie physique
Aurélie HIRAKI	HIRAKI	Pharmacognosie
Brigitte VAN OVERDORP	VAN OVERDORP	Physiologie
Maria ZEMBU	ZEMBU	Chimie générale

Professeurs postdocs hospitaliers :

Adrien BOUAFI	Biostatistique - science des données
Jean-Hervé LESGRANGER	Biostatistique
Brigitte MICHEL	Pharm. clinique santé publique
Faouzia SOUABÉ-STRABELI	Immunologie
Geneviève UBEDO-RÖCHER	Pharmacobiologie

Maitres de conférences - postdocs hospitaliers :

Alizé BOURGET	BRUNET	Pathophysiologie
Pauline COLLET	COLLET	Pharmacologie clinique
Mathy ETIENNE-SELLUM	ETIENNE-SELLUM	Pharmacologie - pharm. clinique
Vincent GROS	GROS	Immunologie
Denis ROSTA	ROSTA	Biostatistique

Assistants hospitaliers universitaires :

Adémaïne BÉNÉMAMA	BÉNÉMAMA	Production de méso-antécédents
Marine BÉVIT	BÉVIT	Macrocristallographie



SERMENT DE GALIEN

JE JURE,

en présence des Maîtres de la Faculté,
des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens
et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit
dans les préceptes de mon art et de
leur témoigner ma reconnaissance en
restant fidèle à leur enseignement ;

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 l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne dévoiler à personne les secrets
qui m'auront été confiés et dont j'aurai eu
connaissance dans la pratique de mon art.

Si j'observe scrupuleusement ce serment,
que je sois moi-même honoré
et estimé de mes confrères
et de mes patients.



Remerciements

Je tiens tout d'abord à exprimer ma sincère gratitude aux membres de mon jury.

Monsieur Vincent Gies, Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier, vous me faites l'honneur de présider ce jury. Je vous remercie très chaleureusement, non seulement pour votre disponibilité, mais aussi pour la qualité des enseignements et des travaux pratiques que vous nous avez dispensés tout au long de notre formation. Votre rigueur et votre engagement pédagogique ont marqué mon parcours.

Madame Émilie Sick, Maître de Conférences, je vous remercie pour la richesse de vos enseignements, ainsi que pour nos échanges constructifs qui ont nourri ma réflexion professionnelle. Vous jouez un rôle essentiel dans l'évolution des études de pharmacie et dans leur adaptation aux réalités de notre métier. Je vous suis également très reconnaissant pour votre accompagnement bienveillant tout au long de la rédaction de ce travail. Soyez assurée de ma profonde estime et de ma sincère reconnaissance.

Monsieur Stéphane Gauer, Docteur en pharmacie et pharmacien titulaire, je vous remercie de m'avoir donné ma chance pour faire mes premiers pas dans le monde professionnel. Vous m'avez transmis, à l'officine, un savoir précieux en matière de clinique, de pharmacologie et de santé publique. Nos échanges sur l'évolution du système de santé ont été très enrichissants. Recevez l'expression de mon profond respect et de ma gratitude.

Je souhaite également remercier ma famille, qui m'a offert la chance de faire des études. Votre soutien, constant au fil des années, a été un pilier essentiel de ma réussite.

Léa Schirmann, merci pour ton humour et ton sourire qui savent toujours remonter mon moral.
Vincent Schirmann, tu es pour moi un exemple de rigueur et d'engagement.
Vincent Gilles, tes conseils avisés m'ont souvent permis d'y voir plus clair dans les moments de doute.

Une pensée toute particulière à **ma mère, le Dr Sandrine Monnier**. Maman, tu m'as transmis la curiosité, le sens critique et l'amour de la science. Depuis mon plus jeune âge, tu m'as accompagné dans toutes mes aspirations, tant académiques que professionnelles. Je te dois énormément, et j'espère te rendre fière. Un jour, j'espère te ressembler.

À **Laurène Zeissloff**, merci d'être à mes côtés au quotidien. Tu es une source de sérénité et de stabilité. Ton calme m'a appris à ralentir, à savourer l'ordinaire, et a largement contribué à l'équilibre nécessaire pour réussir mes études. Je me réjouis à l'idée d'écrire les prochaines étapes de notre vie ensemble.

Je remercie mes amis de longue date **Louis Matter, Brieuc Ripond, Louis Martz, Lilian Roth, Pierre Weiss et Victor Stroh** pour leur présence, leur loyauté et leur soutien, même dans mes périodes d'absence.

Je remercie également **Maeva Schmalbach** ma partenaire d'études depuis le début de la pharmacie. Merci pour les fous rires, les discussions profondes, les babyfoots improvisés et tous les moments partagés, en travail ou en détente.

Je n'oublie pas mes camarades de la faculté, avec qui j'ai partagé tant de souvenirs, sur les bancs de l'amphithéâtre, à la kft ou à la bibliothèque. Vous avez rendu ces années bien plus belles et humaines.

Un grand merci à l'**association Dionysos à Galien**, qui m'a offert ma première expérience entrepreneuriale. Elle a été formatrice à bien des égards, tant sur le plan personnel que professionnel.

Enfin, je remercie l'ensemble du **corps enseignant de ma faculté**, ainsi que tous les collègues que j'ai rencontrés au cours de mes expériences professionnelles. Vos savoirs, votre transmission et votre passion ont forgé mon parcours.

Je tiens à adresser un remerciement chaleureux à **François Huguet**, pour m'avoir initié aux méthodes d'analyse financière, m'avoir permis d'accéder à des données précieuses pour ce travail, et pour ton esprit critique qui m'a profondément inspiré.

À toutes et à tous, merci du fond du cœur.

Table des matières

I. Introduction générale :	1
II. Contexte :	3
III. Le médicament biologique et le médicament biosimilaire :	8
3.1 Le Médicament biologique.....	8
3.1.1 Généralités	8
3.1.2 Présentation du rituximab	8
3.1.3 La bioproduction des biomédicaments :	11
3.1.4 Degrés de variabilité des biomédicaments :	14
3.1.5 Les modifications post-traductionnelles :	15
3.1.6 L'immunogénicité des biomédicaments	16
3.2 Le médicament biosimilaire :	16
3.2.1 Généralités :	16
3.2.2 Présentation des médicaments biosimilaires du produit de référence MABTHERA® :.....	17
3.2.3 Différences entre le médicament biosimilaire et le médicament générique	18
IV. Réglementation des médicaments biosimilaires :	19
4.1. L'approbation des médicaments dans les États Membres de l'Union Européenne	19
4.1.1 Généralités	19
4.1.2 Les procédures de demande d'autorisation de mise sur le marché.....	19
4.1.3 Le <i>common technical document</i> (CTD) comme format pour la soumission de la demande d'AMM	21
4.2. Les étapes d'approbation d'un biosimilaire dans les États membres de l'Union Européenne	22
4.2.1 Généralités	22
4.2.2 Les études de comparabilité des médicaments biologiques référents et des médicaments biosimilaires	24
4.2.3 Les études qualitatives comparatives et études comparatives non cliniques :	25
4.2.4 Les études cliniques comparatives :	25
4.2.5 Extrapolation de l'homologation du biosimilaire à l'ensemble des indications.....	26
4.2.6 Essai clinique de comparabilité pour l'homologation du biosimilaire rituximab RUXIENCE®:	27
4.2.7 Règle de nomenclature en Europe :	29
4.2.8 De l'approbation à la surveillance : garantir la sécurité des biosimilaires	29
4.3. Règles de prescription, d'interchangeabilité et de substitution.....	29
4.3.1 Généralités :	29
4.3.2 Modalités de prescription	30
4.3.3 Règles d'interchangeabilité	30
4.3.4 Règles de substitution	31
V. Medico-économie des biomédicaments similaires :	35
5.1. Le système de remboursement et la fixation des prix des biosimilaires en France	36
5.1.1 Programme d'évaluation des médicaments par la Haute Autorité de Santé.....	36
5.1.2 Vers une évaluation clinique harmonisée à l'échelle européenne : enjeux et mise en œuvre du règlement HTA (UE) 2021/2282	40
5.1.3 Fixation du taux de remboursement des médicaments biosimilaires:	40
5.1.4 Fixation du prix des médicaments biosimilaires:	41
5.1.5 Le circuit de financement des médicaments en France:	42
5.1.6 Étude de cas : Fixation du prix des spécialités contenant du Rituximab à 500mg/50mL en forme injectable	43
5.2. Économie des biosimilaires en France	49
5.2.1 Un système de santé sous tension : la nécessité de générer des économies durables.....	49
5.2.2 Évaluation des économies réalisables grâce à l'introduction des biosimilaires	50
5.2.3 La chute des brevets des médicaments biologiques, un catalyseur du marché des biosimilaires	53
5.3. Freins structurels et dynamiques concurrentielles à l'adoption des biosimilaires en France	54
5.3.1 L'interchangeabilité chez les patients déjà traités : un frein organisationnel majeur.....	54

5.3.2 La force de la preuve comme vecteur différencié d'appropriation des biosimilaires.....	54
5.3.3 Stratégie de laboratoire de biomédicaments de références : le développement des formes hybrides des médicaments biologiques de référence.....	55
5.3.4 Des coûts élevés et une rentabilité incertaine : un frein majeur pour les industriels.....	57
5.4 Politiques de soutien aux biosimilaires	61
5.4.1 La position des médicaments biologiques de référence et des biosimilaires sur le marché	61
5.4.2 Mesures d'incitation à l'usage des médicaments biosimilaires en France	62
5.4.3 Orientations pour améliorer l'impact des dispositifs incitatifs en faveur des biosimilaires.....	64
VI. Conclusion.....	68
VII. Bibliographie	75
VII. Annexes.....	I

Liste des acronymes et sigles :

<u>Acronymes et sigles</u>	<u>Définition</u>
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ANCA	Anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
ASMR	Amélioration du service médical rendu
BPF	Bonnes Pratiques de Fabrication
CDC	Cytotoxicité dépendante du complément
CEESP	Commission d'évaluation économique et de santé publique
CEPS	Comité économique des produits de santé
CHMP	Comité pour l'évaluation des médicaments à usage humain
CHO	Cellules d'ovaires de hamster chinois
CSBM	Consommation de soins et de biens médicaux
CT	Commission de la transparence
CTD	Common technical document
Cades	Caisse d'amortissement de la dette sociale
Caques	Contrat d'amélioration de la qualité et de l'efficience des soins
Cnam	Caisse nationale d'assurance maladie
DCI	Dénomination commune internationale
DCSi	Dépense courante de santé au sens international
DSP	Downstream Process
Drees	Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques
EMA	Agence européenne des médicaments

EMI	Écart médicament indemnisable
FDA	Food and Drug administration
GCP	Bonnes pratiques cliniques
GERS	Groupe d'élaboration et de réalisation des statistiques
GHS	Groupe homogène de séjour
GMP	Bonnes pratiques de fabrication
HAS	Haute autorité de santé
HTA	Harmonisation des évaluations des technologies de santé
IRR	Taux de rendement interne
JCA	Joint Clinical Assessment
LEEM	Entreprises du médicament
LFSS	Loi de financement de la sécurité sociale
MTI	Médicaments de thérapie innovante
NPV	Net Present Value
OCDE	Organisation de coopération et de développement économique
PASS	Études post-autorisation
PFHT	Prix fabricant hors taxes
PGR	Plans de gestion des risques
PHMEV	Prescriptions hospitalières de médicaments délivrés en ville
PRAC	Comité pour l'évaluation des risques
RCP	Résumé des caractéristiques du produit
Rosp	Rémunération sur objectifs de santé publique
SMR	Service médical rendu
UCD	Unités de conditionnement distribuées
USP	Upstream Process
Uncam	Union nationale des caisses d'assurance maladie

Table des figures :

Figure 1 : Répartition de la population par tranches d'âge, aux 1er janvier 2021, 2045 et 2070 (11)	5
Figure 2 : Représentation schématique de l'anticorps monoclonal chimérique murin/humain rituximab (19)	9
Figure 3 : Mécanisme d'action du rituximab	10
Figure 4 : Méthode de production d'un anticorps monoclonal par la méthode de l'ADN recombinant	13
Figure 5 : Exemple de variabilité entre différents lots d'un médicament biologique (17)	14
Figure 6 : Sources de variabilité d'une protéine complexe (23)	15
Figure 7 : Tableau de comparaison du médicament générique et du médicament biosimilaire	18
Figure 8 : Structure du format CTD (27)	22
Figure 9 : Voies de développement des produits biopharmaceutiques de référence et des biosimilaires (25)	23
Figure 10 : Comparaison des données requises pour l'approbation d'un médicament biosimilaire (17)	24
Figure 11 : Approche par étapes du développement des biosimilaires (25)	25
Figure 12 : Liste des biomédicaments substituables par le pharmacien en France	33
Figure 13 : Accès au marché du médicament en France: de l'AMM à la décision de remboursement et de prix 1	38
Figure 14 : Accès au marché du médicament en France: de l'AMM à la décision de remboursement et de prix 2 (47)	39
Figure 15 : Fixation du taux de remboursement en fonction du SMR (47)	41
Figure 16 : Fixation et régulation du prix des médicaments inscrits sur la liste de référence des groupes biologiques similaires en ville (49)	41
Figure 17 : Fixation et régulation du prix des médicaments en rétrocession et des médicaments inscrits sur liste en sus (50)	42
Figure 18 : Historique des ventes en volumes (unités de prises) des spécialités à base de rituximab 500 mg/50 ml (forme injectable), en France, de 2014 à 2023	44
Figure 19 : Historique des ventes en chiffres d'affaires (EUR) des spécialités à base de rituximab 500 mg/50 ml (forme injectable), en France, de 2014 à 2023	45
Figure 20 : Évolution des parts de marché en volumes des spécialités de rituximab 500 mg/50 mL en France (2014–2023)	45
Figure 21 : Hypothèses de Prix fabricant hors taxes (PFHT) (EUR) des spécialités à base de rituximab 500 mg/50 mL en France, de 2014 à 2023	46
Figure 22 : Évolution hypothétique du PFHT des spécialités de rituximab 500 mg/50 mL en France (2014–2023)	47
Figure 23 : Économie potentielle réalisable grâce aux biosimilaires, pour les 8 produits clé (top des ventes en CA) entre 2015 et 2020	52
Figure 24 : Médicaments biologiques perdant leurs brevets par année (2024-2032) (50)	53
Figure 25 : Tableau de répartition hypothétique des coûts liés au développement d'un médicament biosimilaire	58
Figure 26 : Diagrammes illustrant la distribution des coûts de développement d'un médicament biosimilaire	58

Table des annexes :

Annexe 1 : autorisation de fabrication et d'importation octroyé au laboratoire Roche Pharma AG pour son site de Grenzach-Wyhlen en Allemagne (22)	I
Annexe 2 : Liste des groupes biosimilaire homologués en Europe	VI

I. Introduction générale :

Durant mon parcours académique et professionnel je me suis progressivement intéressé aux biosimilaires, à l'intersection des enjeux cliniques, technologiques, réglementaires et économiques. Ce travail s'inscrit ainsi dans la continuité logique de mes expériences et des centres d'intérêts que j'ai développés au fil du temps.

J'ai débuté mes études universitaires en 2020 en intégrant la Licence « Sciences pour la Santé », dans le cadre du concours d'accès aux études de santé, à l'Université de Strasbourg. J'y ai poursuivi une majeure « Médecine » et une mineure « Sciences pour la Vie ». Après avoir validé mon année et réussi le concours, j'ai poursuivi mes études à la Faculté de Pharmacie de Strasbourg. C'est à partir de ma deuxième année en pharmacie que j'ai développé un intérêt particulier pour les biotechnologies et médicaments de thérapies innovantes. Au cours de mes expériences en officine, j'ai acquis des compétences plus concrètes en matière de clinique et du rôle du pharmacien auprès des patients. En pleine crise sanitaire liée à la pandémie de Covid-19, j'ai été acteur des campagnes de diagnostic par la réalisation de tests antigéniques. Durant cette mission j'ai été confronté et sensibilisé à l'importance cruciale de l'information et de l'accompagnement du patient, mais aussi aux enjeux systémiques liés à la maîtrise des dépenses dans le secteur de la santé. Au cours de ma troisième année, j'ai découvert les médicaments de thérapie innovante. En parallèle mon intérêt s'est porté vers les processus scientifiques et réglementaires encadrant les essais cliniques qui permettent le développement et l'autorisation de ces nouvelles générations de médicaments. J'y ai vu une articulation passionnante entre la rigueur scientifique, l'innovation médicale et les besoins cliniques concrets. C'est au cours de la même année que j'ai découvert les biosimilaires à travers une campagne d'information sur la substitution en officine, à nouveau autorisée et appliquée pour la première fois par la Loi de Financement de la Sécurité Sociale pour 2022. Souhaitant approfondir mon orientation, j'ai choisi en quatrième année l'option « Initiation aux essais cliniques, puis l'année suivante j'ai intégré le master « Biomédicaments : Conception et Production » à l'École Supérieure de Biotechnologie de Strasbourg dans le cadre de ma cinquième année de pharmacie et me suis spécialisé en « Industrie et Recherche », tout en suivant le Diplôme Interuniversitaire de Formation des Assistants et Techniciens de Recherche Clinique à Nancy et Strasbourg. Dans le cadre de ma 5^{ème} année, j'ai réalisé un stage au sein du laboratoire français H.A.C. Pharma, dans le domaine du « *Business Development* » et du « *Market Access* ». Celui-ci a marqué un tournant dans ma compréhension de l'environnement pharmaceutique. J'y ai découvert les stratégies de *pricing*, les analyses médico-économiques, les dynamiques de négociation avec les autorités de santé et l'importance d'un équilibre entre accès aux innovations thérapeutiques et soutenabilité du système de santé. Ce fut également l'occasion de participer à l'analyse de l'opportunité d'intégrer un nouveau médicament en hémato-oncologie, ainsi qu'à la stratégie d'accès au marché d'une molécule en

psychiatrie. Ce stage a véritablement été le point de départ de ma réflexion autour de cette thèse : Comment concilier innovation thérapeutique et régulation économique dans un système de santé sous contrainte budgétaire ? Les biosimilaires se sont alors imposés comme un sujet central, à l'intersection de tous mes intérêts : innovation biomédicale, enjeux réglementaires, stratégies industrielles et impact sociétal. Mon externat m'a ensuite permis d'approfondir mes compétences cliniques et scientifiques : en pharmacie clinique en oncohématologie à l'Institut de Cancérologie Strasbourg Europe, puis au Centre d'Investigation Clinique de la Pitié-Salpêtrière (Inserm/AP-HP), où j'ai contribué à la modélisation pharmacocinétique et pharmacodynamique d'un protocole thérapeutique pour des patients atteints de myocardites liées aux inhibiteurs de checkpoint immunitaires.

Enfin, pour ma dernière année d'études en pharmacie, j'intègre le Master Spécialisé « *Biomedical Management* » de Grenoble École de Management pour me spécialiser en économie de la santé et financement de l'innovation. Cette formation, en alternance chez Novartis en « *Early Access* », m'offre l'opportunité d'explorer les stratégies de développement et d'accès au marché des nouveaux médicaments et de comprendre encore davantage les mécanismes de régulation en lien avec les innovations thérapeutiques.

Ce travail de thèse représente donc l'aboutissement d'un cheminement personnel et académique, à la convergence de plusieurs disciplines. Ce fût une opportunité pour moi de faire un retour réflexif sur mon parcours universitaire. En réunissant les trois grands champs de la formation pharmaceutique que sont la pharmacie industrielle et recherche, la pharmacie hospitalière et enfin la pharmacie officinale. À travers mon travail j'ai voulu mettre en lien le savoir que l'on m'a transmis et les expériences que j'ai vécues au sein de ces différents univers, souvent perçus comme cloisonnés mais qui sont en réalité profondément interconnectés. C'est une manière pour moi de rassembler les connaissances acquises au fil de mes études, mais aussi de créer un lien avec l'ensemble de mes confrères, quelle que soit leur spécialité, autour d'une problématique commune : la vie du médicament dans sa globalité.

Les biosimilaires, à la fois symboles de progrès technologique et leviers potentiels de régulation des dépenses de santé, me semblent constituer une réponse pertinente aux défis contemporains du système de santé français. À travers cette analyse centrée sur le cas du Rituximab, je souhaite éclairer les enjeux spécifiques de cette catégorie de médicaments et contribuer à la réflexion sur les politiques de santé, les stratégies industrielles et les équilibres économiques nécessaires à un accès équitable aux soins.

II. Contexte :

L'exploitation du vivant par l'homme à travers le progrès technique n'est pas une pratique récente. Nous pouvons prendre l'exemple des premières techniques de sélection d'espèces et du bouturage pratiqué en agriculture. Ces techniques ont été décrites sur les tablettes cunéiformes de Mésopotamie datant de -10 000 ans avant J.C. (1). D'autre part, en Égypte Antique, l'homme exploitait déjà le potentiel des microorganismes, notamment en fermentation pour la production de bière (2). Cependant ces pratiques ancestrales, à l'origine de la biotechnologie, résultait d'un savoir empirique. L'avènement de la biotechnologie moderne se doit, entre autres, à la mise en évidence de la structure en double hélice de l'ADN par Franklin, Watson et Crick dans les années 1950 (3). C'est à partir de cette époque que la recherche autour de la biotechnologie va connaître un essor significatif.

L'Organisation de coopération et de développement économique (OCDE) définit la biotechnologie comme « 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 connaissances, de biens et de services » (4). La recherche en biotechnologies est aujourd'hui appliquée à de nombreux domaines de l'industrie pour lesquels la santé est un enjeu majeur (biopharmacie, agro-alimentaire, cosmétique ...). Les biotechnologies ont révolutionné les pratiques en matière de recherche, de conception et de production des médicaments, mais ont également transformé la prise en charge thérapeutique (3).

Selon l'article L5111-1 du code de la santé publique « On entend par médicament à usage humain toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou pouvant lui être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier ses fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique » (5).

L'avènement des biotechnologies a notamment permis l'émergence et l'accès au marché des médicaments biologiques. Un médicament biologique, d'après l'article L5121-1 du code de la santé publique, est défini comme étant « 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 » (6). De manière plus simple, « les biomédicaments et leurs principes actifs sont produits à partir de systèmes d'origine biologique. Les biotechnologies utilisent les ressources du vivant et la modification génétique (lignées cellulaires, ADN, clones...) pour fabriquer des macro molécules (protéines, anticorps, cellules, vecteurs...) pouvant apporter de nouveaux traitements innovants dans de nombreux domaines (oncologie, neurologie,

immunologie, virologie...) » (7). Les biomédicaments ont révolutionné la prévention et la prise en charge de nombreuses maladies graves et invalidantes à travers diverses aires thérapeutiques. Elles représentent parfois la seule solution pour le traitement de certaines maladies, notamment en oncologie (8). Cette nouvelle génération de traitements constitue une étape d'avancée cruciale vers de la médecine de précision, ciblée et parfois personnalisée. Elle permet une meilleure tolérance, un diagnostic et une prédiction de réponse au traitement plus précis par rapport aux thérapies chimiques conventionnelles (7).

Il existe, selon la classification réglementaire de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), trois types de médicaments biologiques : les médicaments immunologiques, les médicaments dérivés du sang et du plasma humain et les médicaments de thérapies innovantes (9).

La recherche, le développement et la production des biomédicaments sont nettement plus complexes que pour les médicaments chimiques conventionnels. En raison de leur nature biologique, ces traitements requièrent des processus de fabrication sophistiqués, impliquant des organismes vivants et des techniques de biotechnologies avancées. Cela nécessite, entre autres, des investissements massifs dans des infrastructures de pointe, l'acquisition d'équipements hautement spécialisés, ainsi que le recrutement de personnel hautement qualifié. De plus, les exigences réglementaires strictes imposent des contrôles de qualité rigoureux à chaque étape du développement et de la production, rendant l'ensemble du processus long, coûteux et techniquement exigeant. L'augmentation des coûts de conception et de production des biomédicaments, se répercute sur leur prix, constituant l'une des causes de la hausse des coûts en santé.

Les biomédicaments ont une position importante dans les stratégies thérapeutiques, depuis les années 1980, grâce à leur efficacité thérapeutique, à leur profil de sécurité optimisé et à leur capacité à traiter des pathologies jusque-là sans solution. Ainsi les biomédicaments connaissent une progression significative sur le marché pharmaceutique depuis des dizaines d'années, s'imposant comme une alternative incontournable aux traitements conventionnels. Cette hausse est également portée par l'augmentation des maladies chroniques et dégénératives, notamment en raison du vieillissement de la population et de la prévalence croissante de pathologies complexes comme le cancer, les maladies auto-immunes ou les troubles neurologiques. La population française, à l'instar de l'ensemble de la population européenne, a vieilli au cours du siècle dernier : d'un peu moins de 17 % en 1979, la part des 60 ans et plus est passée à 26 % en 2019 (10). De plus, un groupe de recherche de la Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques (Drees) prévoit une augmentation de la part de français de plus de 60 ans au cours des prochaines années (Figure 1) (11).

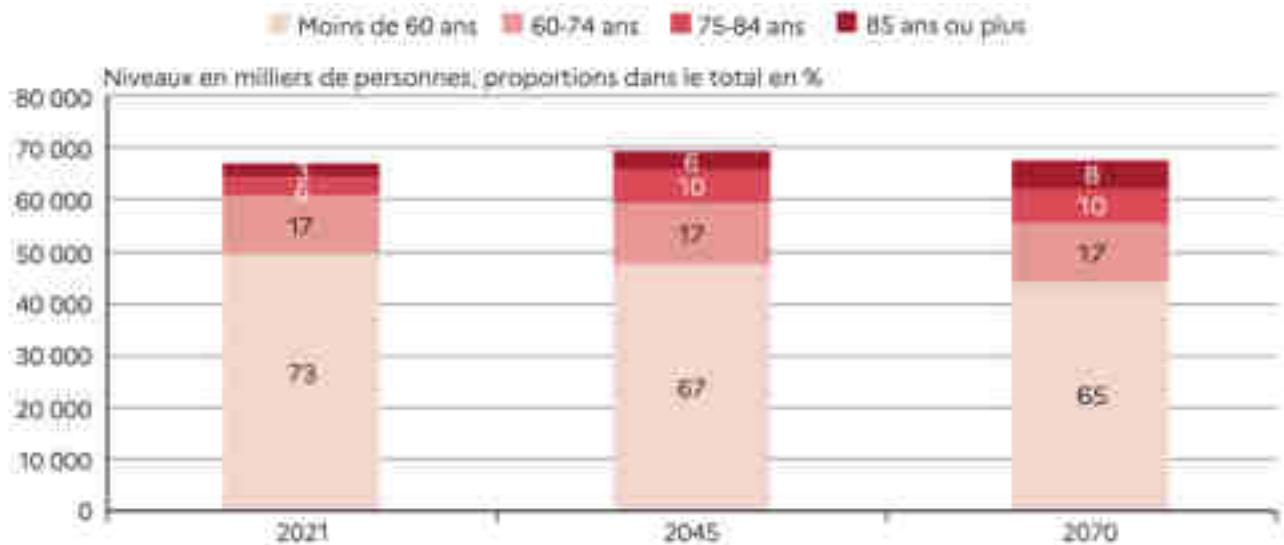


Figure 1 : Répartition de la population par tranches d'âge, aux 1er janvier 2021, 2045 et 2070 (11)

Le vieillissement de la population est en partie responsable de la forte hausse de la Consommation de soins et de biens médicaux (CSBM), qui augmente de 5,2 %, et des dépenses de soins de longue durée (+6,2 %) en 2023. La Dépense courante de santé au sens international (DCSi) s'élevait ainsi à 325 milliards d'euros en 2023 (12).

De plus, les avancées technologiques en biotechnologies, en ingénierie génétique et en bioproduction ont permis d'optimiser leur développement et leur accessibilité. Par ailleurs, les investissements massifs en recherche et développement favorisent l'innovation et l'amélioration continue des biomédicaments, renforçant leur adoption par le corps médical. Enfin, l'évolution des réglementations et des stratégies de santé publique soutient leur intégration progressive dans les protocoles thérapeutiques, confirmant leur rôle central dans la médecine moderne. Dans le cadre de cette étude, nous examinerons le cas du rituximab, qui constitue une illustration pertinente de ces avancées.

L'augmentation de l'utilisation des biomédicaments en France a entraîné une hausse significative des dépenses de santé, impactant directement l'équilibre économique du système de protection sociale. Face à cette évolution, il est devenu essentiel de trouver une solution économique durable afin de garantir la pérennité de la Sécurité sociale tout en assurant un accès équitable aux thérapies innovantes pour tous les patients. Selon une analyse des données de ventes du Groupe d'élaboration et de réalisation des statistiques (Gers), faite par l'association « Générique même médicament » (Gemme), le coût des médicaments biologiques en France représentait environ 7 milliards d'euros pris en charge par l'Assurance Maladie en 2019 (13). En 2021, les médicaments biologiques en Europe représentaient 34 % des dépenses de médicaments pour un montant de 78,6 milliards d'euros. En 2022, ils représentaient

35 % des dépenses pharmaceutiques avec une croissance annuelle de +11,3 % en moyenne sur les cinq dernières années (14).

Dans ce contexte, a été introduit pour la première fois, au début des années 2000, le concept de médicaments biosimilaires, respectivement par les articles 10 et 6 des directives européennes de 2001 et 2004 (13). « Le médicament biosimilaire est un médicament biologique, similaire d'un médicament de référence dont le brevet est tombé dans le domaine public. Il s'agit d'une copie, utilisée dans les mêmes indications que le médicament de référence, mais dont la substance active n'est pas strictement identique au médicament de référence car le procédé de fabrication de ces médicaments utilise le vivant, contrairement aux génériques avec les médicaments issus de la chimie » (15). Les médicaments biosimilaires, bien qu'ayant un développement complexe et onéreux (ils peuvent coûter de 100 à 300 millions d'euros) offrent une alternative de moindre coût par rapport aux médicaments biologiques de référence en garantissant la même efficacité et la sécurité pour le patient (14). Ils offrent une solution indispensable afin de maîtriser les coûts tout en maintenant une offre de soins de qualité, favorisant ainsi un accès élargi aux traitements issus des biotechnologies. Ainsi les biosimilaires ont deux intérêts microéconomiques : ils permettent d'une part, de diversifier les fournisseurs, permettant ainsi de réduire les risques de tensions d'approvisionnement et, d'autre part, d'appliquer une réduction des prix des biomédicaments.

L'utilisation des biosimilaires soulève un certain nombre de questions fondamentales, tant sur les plans scientifique, que réglementaire ou médico-économique. Il est crucial de bien définir ce qu'est un biosimilaire en termes de qualité, en le distinguant d'un biomédicament de référence, et de comprendre les exigences spécifiques qui encadrent son développement. D'un point de vue clinique, il convient d'analyser le processus rigoureux de développement et d'évaluation permettant de démontrer l'efficacité, la sécurité et l'innocuité des biosimilaires avant leur mise sur le marché. Cette évaluation repose sur des études comparatives visant à assurer une équivalence thérapeutique avec le biomédicament de référence, tout en répondant aux normes imposées par les agences de santé. Un autre enjeu majeur concerne l'interchangeabilité entre un biomédicament de référence et son biosimilaire. Si le cadre réglementaire autorise leur substitution dans certains cas, cette pratique suscite encore des débats scientifiques et médicaux, notamment en ce qui concerne son acceptabilité par les professionnels de santé et les patients. Il est donc essentiel d'étudier les implications cliniques et les conditions d'un remplacement sécurisé dans la pratique médicale. Enfin, l'intégration des biosimilaires dans le système de soins doit être abordée sous un angle médico-économique. Les économies générées par leur adoption représentent une opportunité majeure pour la soutenabilité financière du système de santé français. Toutefois, leur déploiement effectif soulève des défis liés à l'acceptation des prescripteurs

et des patients, aux politiques de remboursement, ainsi qu'aux stratégies d'incitation et de régulation mises en place par les pouvoirs publics.

À l'aube d'un investissement massif de l'État français dans le domaine des biomédicaments et de la bioproduction, à travers les initiatives “France 2030” et le plan “Innovation Santé 2030”, et alors que de nombreux brevets de biomédicaments tombent progressivement dans le domaine public, il devient impératif de comprendre le cadre réglementaire, économique et stratégique dans lequel s'inscrivent les biosimilaires. Cette analyse permettra d'évaluer leur impact sur l'accès aux soins en France (16).

III. Le médicament biologique et le médicament biosimilaire :

3.1 Le Médicament biologique

3.1.1 Généralités

Les médicaments biologiques sont constitués d'une substance active synthétisée à partir d'une source biologique telle que des cellules eucaryotes ou procaryotes. Les médicaments biologiques intègrent plusieurs classes pharmacologiques qui sont les suivantes :

- les allergènes
- les enzymes (enzymes pancréatiques...)
- les facteurs de croissance (G-CSF, GM-CSF, ...)
- les hormones et anti-hormones (insuline, EPO, gonadotrophine, somatropine...)
- les sérum ("sérum" anti-tétanique, "sérum" antirabique...)
- les vaccins
- les médicaments dérivés du sang (albumine, immunoglobulines, facteurs de coagulation, ...)
- les anticorps monoclonaux et protéines de fusion
- les Médicaments de thérapie innovante (MTI) : thérapie génique, thérapie cellulaire, ingénierie tissulaire.

Pour le moment, la plupart des biomédicaments possédant une Autorisation de mise sur le marché (AMM) en France sont des protéines, c'est-à-dire des séquences d'acides aminés, dont la taille et la complexité de leur structure peut varier, allant de petits peptides comme l'insuline (5 808 Da) à des macromolécules beaucoup plus volumineuses comme les immunoglobulines (150 000 Da) (17). Ces protéines font ensuite souvent l'objet de modifications post-traductionnelles. Enfin, ces protéines vont s'arranger dans l'espace pour former des structures secondaires, tertiaires ou quarténaires. Les caractéristiques fonctionnelles de la protéine (affinité, sélectivité, activité biologique et immunogénicité) dépendent de ces différents niveaux de structures.

3.1.2 Présentation du rituximab

3.1.2.1 Étude de cas : le rituximab

Le rituximab est un médicament biologique, une protéine de 144 544 daltons produite à partir d'une source biologique. Plus précisément, il s'agit d'un anticorps monoclonal chimérique murin/humain obtenu par génie génétique. Cette immunoglobuline glycosylée est composée d'un fragment constant d'une IgG1 humaine associé à des régions variables des chaînes légères et lourdes d'origine murine (Figure 2) (18) (19).

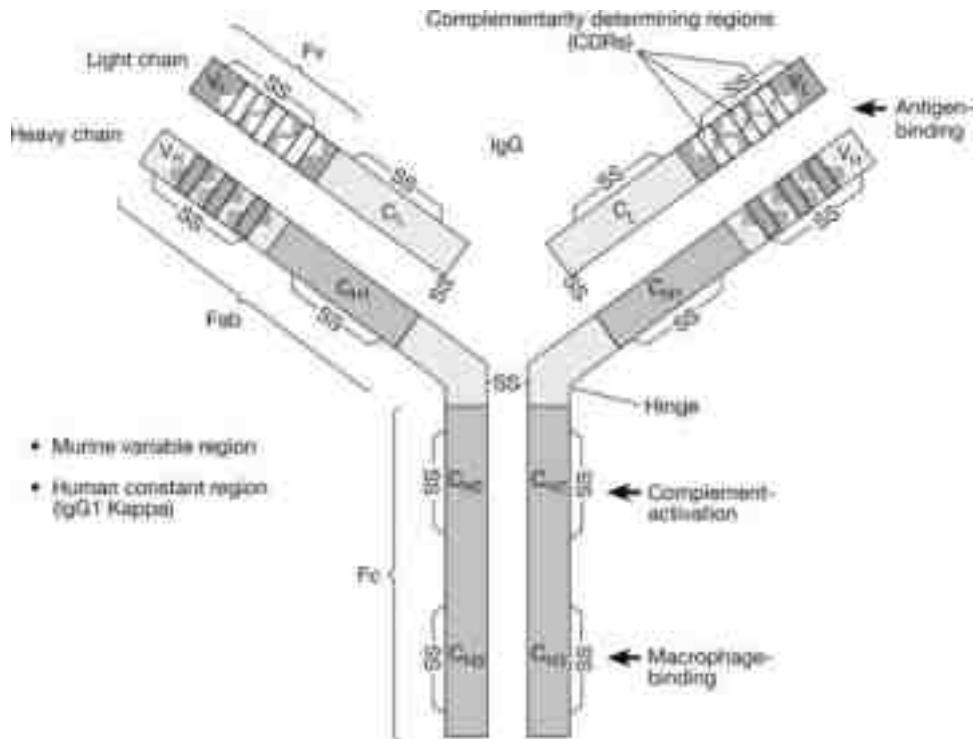


Figure 2 : Représentation schématique de l'anticorps monoclonal chimérique murin/humain rituximab (19)

Le médicament bioréférent contenant du rituximab est le médicament commercialisé par le laboratoire ROCHE sous la marque MABTHERA® en Europe, ou encore connu sous le nom de marque RITUXAN® aux États-Unis. Ce médicament a été autorisé par la *Food and drug administration* (FDA) en 1997 aux États-Unis, puis autorisé en Europe en 1998. Le rituximab a été le premier anticorps monoclonal approuvé par les autorités de santé pour le traitement du cancer. Depuis lors, environ 170 anticorps et agents thérapeutiques à base d'anticorps (y compris les conjugués anticorps-médicaments) ont été autorisés ou sont en cours d'examen par les autorités à travers le monde.

2.1.2.1 Mécanisme d'action du Rituximab

Le rituximab se lie spécifiquement au marqueur CD20, une phosphoprotéine transmembranaire non glycosylée présente à la surface membranaire des lymphocytes pré-B et B matures. Ce marqueur est exprimé par les cellules B normales et malignes mais n'est pas exprimé par les cellules souches hématopoïétiques, les cellules pro-B, les plasmocytes normaux et autres tissus en condition physiologique. Cette protéine n'existe pas sous forme libre dans le plasma et n'entre donc pas en compétition pour la liaison à l'anticorps. Lors de la fixation de l'anticorps au marqueur CD20, celui-ci n'est pas internalisé, ni libéré de la surface cellulaire. Le fragment Fab, c'est-à-dire la partie variable d'origine murine, se lie au marqueur CD20 des lymphocytes, tandis que le fragment Fc peut générer des fonctions d'effecteurs immunitaires qui entraînent la lyse de ces lymphocytes. La lyse de ces cellules peut être médiée via différents mécanismes qui sont les suivants : la Cytotoxicité dépendante du

complément (CDC), la cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps et l'induction de la mort cellulaire par apoptose du lymphocyte par la liaison au marqueur CD20. (20)

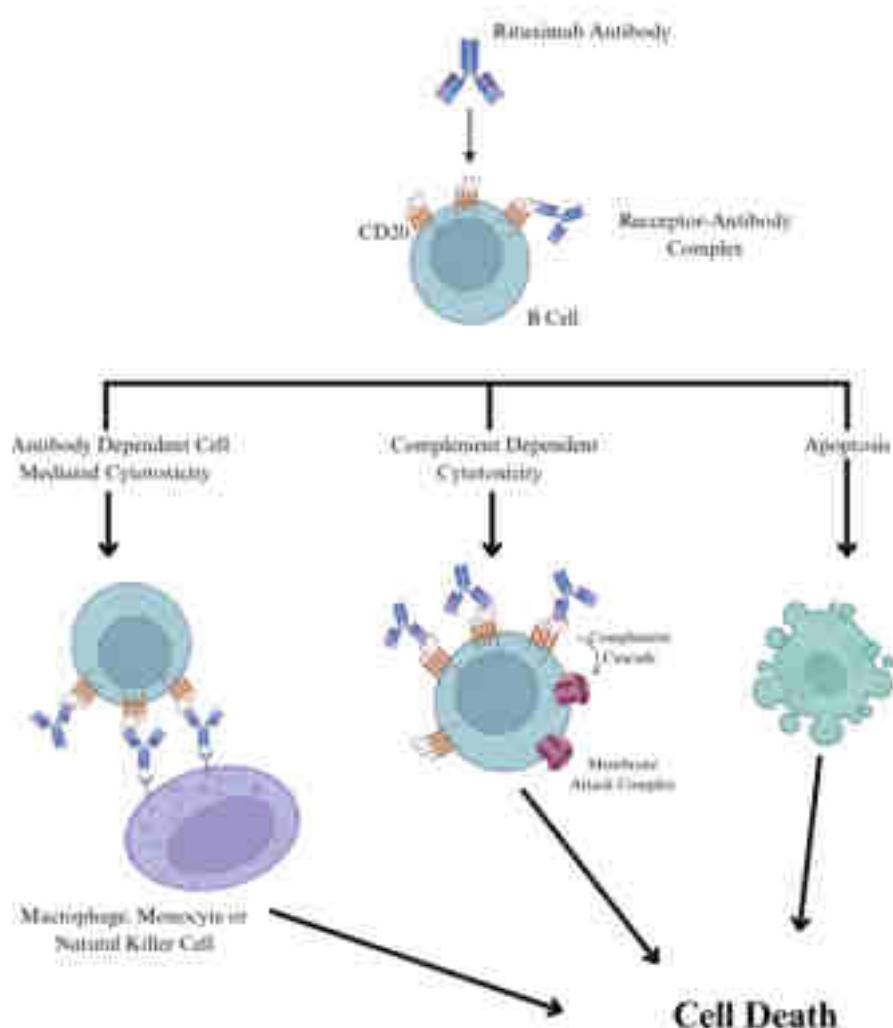


Figure 3 : Mécanisme d'action du rituximab

Le rituximab est indiqué pour le traitement des lymphomes non hodgkiniens, de la leucémie lymphoïde chronique, de la polyarthrite rhumatoïde, de la granulomatose polyangéite, de la polyangéite microscopique et du pemphigus vulgaris. Ces pathologies partagent un point commun : l'implication des lymphocytes B dans leur physiopathologie. Dans les maladies hématologiques, comme les lymphomes et la leucémie lymphoïde chronique, ces cellules prolifèrent de manière incontrôlée, tandis que dans les maladies auto-immunes, elles contribuent à la production d'auto-anticorps responsables de l'agression des tissus sains, comme c'est le cas dans la polyarthrite rhumatoïde, les vascularites associées aux Anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) et le pemphigus vulgaire. En raison de ce mécanisme physiopathologique commun, ces pathologies peuvent être traitées par

le rituximab, un anticorps monoclonal ciblant CD20, une protéine spécifique des lymphocytes B, permettant ainsi leur élimination et réduisant l'activité pathologique de ces maladies (18) (21) (20).

3.1.3 La bioproduction des biomédicaments :

En raison de la complexité et de la taille des principes actifs composant le biomédicament, il n'est pas possible de les produire à échelle industrielle par des méthodes chimiques. Ils sont alors synthétisés par bioproduction. La bioproduction désigne la fabrication de molécules biologiques par des systèmes vivants. Elle est strictement réglementée par la même législation de l'Union Européenne appliquée à tous les médicaments. Les industries pharmaceutiques doivent se conformer aux normes établies par les « *Good Manufacturing Practice* » ou Bonnes pratiques de fabrication (GMP), tout en respectant les exigences spécifiques définies dans le document ICH Q6B, qui encadre les spécifications des biomédicaments, notamment en termes de qualité, de pureté et d'activité biologique. Les fabricants de médicaments doivent être titulaires d'une autorisation de fabrication et respecter les GMP et les normes réglementaires exigées dans l'Union Européenne. Ils peuvent être soumis à des audits de qualité et les tiers intervenant dans des étapes de production du médicament hors de l'Union Européenne doivent se soumettre aux mêmes normes (17).

Nous pouvons, par exemple, observer sur le document en annexe 1 une autorisation de fabrication et d'importation octroyée au laboratoire Roche Pharma AG pour son site de Grenzach-Wyhlen en Allemagne. Ce document spécifie le champ de l'autorisation qui est le suivant : opération de fabrication et importation de produits stériles, de produits non stériles et de médicaments biologiques (22).

3.1.3.1 Étude de cas du rituximab

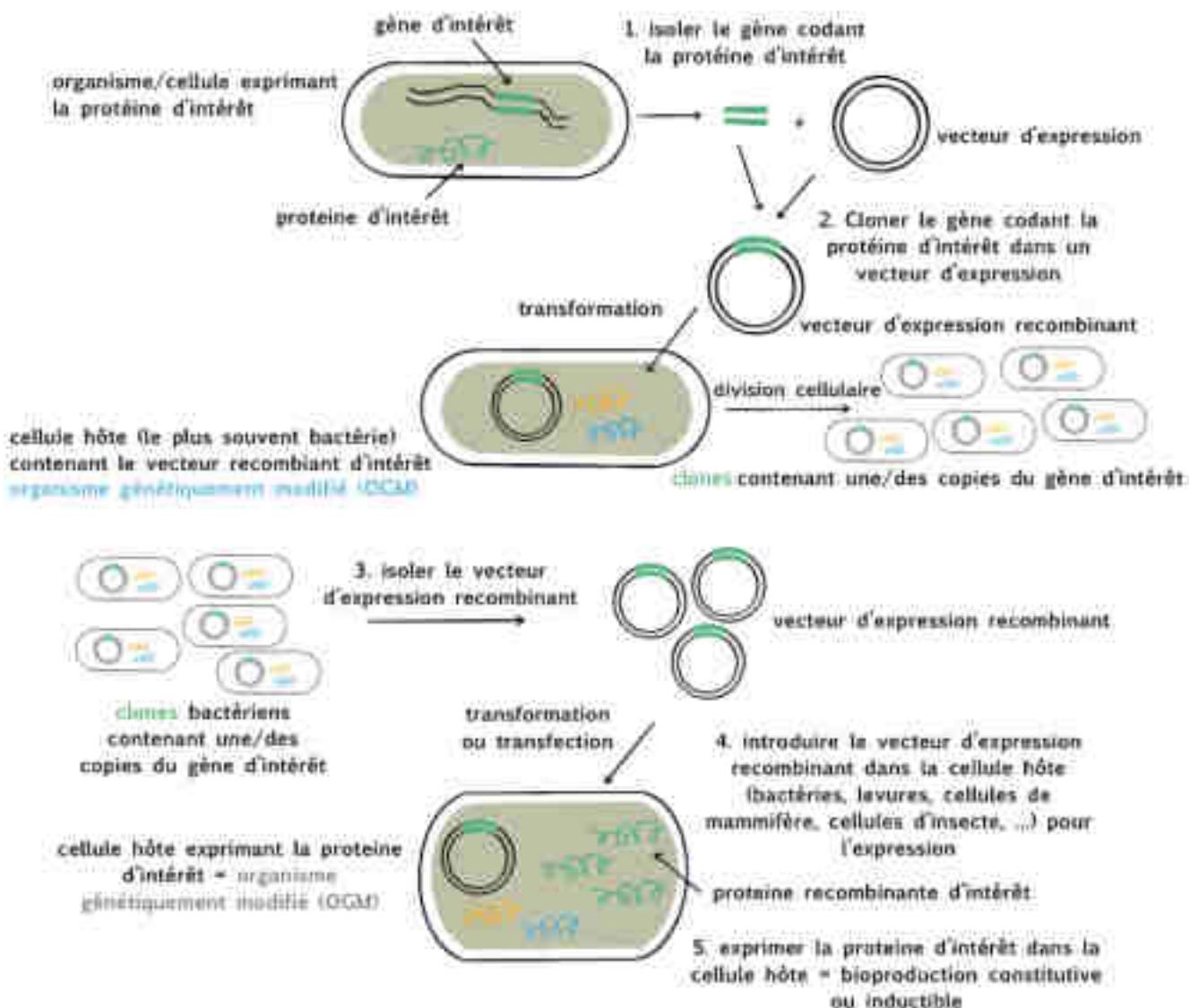
Le rituximab est historiquement le premier anticorps monoclonal obtenu par la technique de bioproduction basée sur l'ADN recombinant ayant obtenu une AMM. Sa production repose sur l'utilisation de cellules d'ovaires de hamster chinois (CHO), qui sont des lignées cellulaires couramment utilisées pour la synthèse de protéines thérapeutiques en raison de leur capacité à effectuer des modifications post-traductionnelles similaires à celles des cellules humaines. Aujourd'hui le mode d'expression en cellule CHO domine, avec plus de 50% des anticorps monoclonaux commerciaux produits à partir de ces cellules. 80% des anticorps monoclonaux ayant obtenu une AMM au cours des 5 dernières années sont produits à partir de ce même modèle. Ce processus de production se divise en deux grandes étapes : l'*Upstream Process* (USP) et le *Downstream Process* (DSP).

Le *upstream process* : la première phase de la bioproduction consiste à concevoir le matériel génétique nécessaire à l'expression du rituximab. Cet anticorps monoclonal chimérique est composé d'une région constante (Fc) d'origine humaine, essentielle pour les interactions avec les récepteurs Fc et le complément. Il est également constitué de régions variables dérivées d'un anticorps murin, responsables de la reconnaissance spécifique de la cible, le CD20. L'identification et l'isolement des séquences

codantes de ces régions sont des étapes cruciales. Ces gènes sont insérés dans un vecteur d'expression (ex: plasmide ou vecteur viral), qui contient des éléments régulateurs nécessaires à une expression efficace dans les cellules hôtes (promoteurs, séquences *enhancers*, signaux de polyadénylation, etc.). Une fois le vecteur conçu, il est introduit dans des bactéries (ex: *E. coli*) par transformation bactérienne. Cette étape permet d'amplifier massivement le plasmide contenant le gène du rituximab avant son extraction et sa purification. Le vecteur d'expression purifié est ensuite transféré dans les cellules CHO par une technique de transfection (électroporation, lipofection, ou transfection chimique). Cette étape permet l'intégration du gène codant le rituximab dans le génome ou sous forme d'un plasmide réplicatif. Après la transfection, une sélection rigoureuse des cellules CHO exprimant efficacement le gène du rituximab est réalisée, généralement à l'aide d'un marqueur de résistance à un antibiotique ou d'un agent sélectif. Les cellules sélectionnées sont ensuite cultivées dans un bioréacteur, où elles prolifèrent dans des conditions optimales de croissance (milieu de culture enrichi, pH contrôlé, oxygénation, température stable). Durant cette phase, la production de rituximab s'effectue de manière continue dans le milieu extracellulaire.

L'étape de *Downstream Process* débute par la récupération du milieu de culture contenant le rituximab. Les étapes suivantes consistent à isoler et purifier le rituximab afin d'éliminer les contaminants cellulaires, les fragments protéiques indésirables et les endotoxines. La purification est réalisée via diverses méthodes chromatographiques et de filtration. Enfin, le rituximab est formulé dans une solution stabilisante, puis conditionné sous forme injectable en respectant les normes strictes des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) avant sa distribution et son usage clinique (Figure 4) (21).

UPSTREAM PROCESS



DOWNSTREAM PROCESS

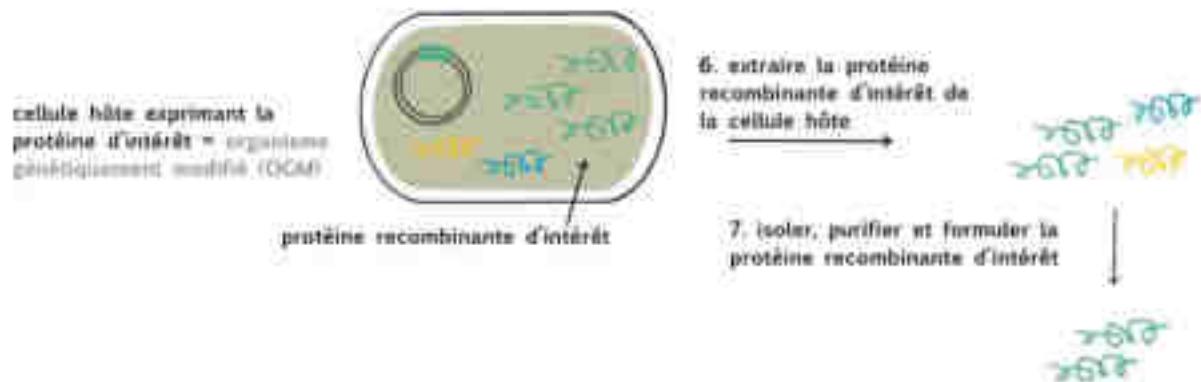


Figure 4 : Méthode de production d'un anticorps monoclonal par la méthode de l'ADN recombinant

3.1.4 Degrés de variabilité des biomédicaments :

Les biomédicaments sont produits à partir de procédés biotechnologiques impliquant, entre autres, des lignées cellulaires sophistiquées et la technologie de l'ADN recombinant. La bioproduction utilise donc des organismes vivants comme outils. Par conséquent, la substance active d'un même lot ou de lots différents de biomédicaments peut présenter une micro-hétérogénéité. Cela signifie que la substance active peut présenter une faible variabilité qui est maîtrisée par des méthodes de production ajustées, de manière à ce que la variabilité se situe dans une marge d'équivalence prédefinie et acceptable permettant de garantir la sécurité et l'efficacité du produit. La micro-hétérogénéité est souvent due à des modifications post-traductionnelles sur la séquence d'acides aminés (ex : variabilité dans les motifs de glycolisation, méthylation etc...) qui dépendent de l'organisme qui exprime le gène et/ou des conditions de culture (Figure 5) (17). Le biomédicament va donc exister sous la forme de différents variants protéiques.

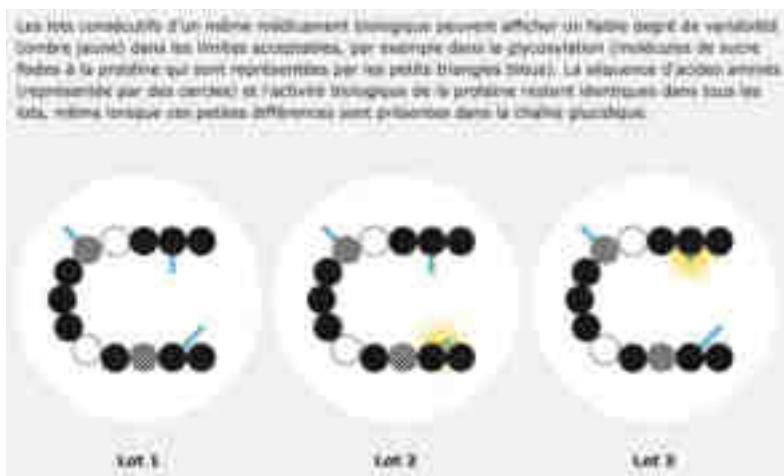


Figure 5 : Exemple de variabilité entre différents lots d'un médicament biologique (17)

Les modifications post-traductionnelles sont les causes les plus fréquentes de variabilité. Il en existe également d'autres, comme la modification des acides aminés et de la séquence ou des modifications des structures tertiaire et quartenaire des protéines (Figure 6) (23).

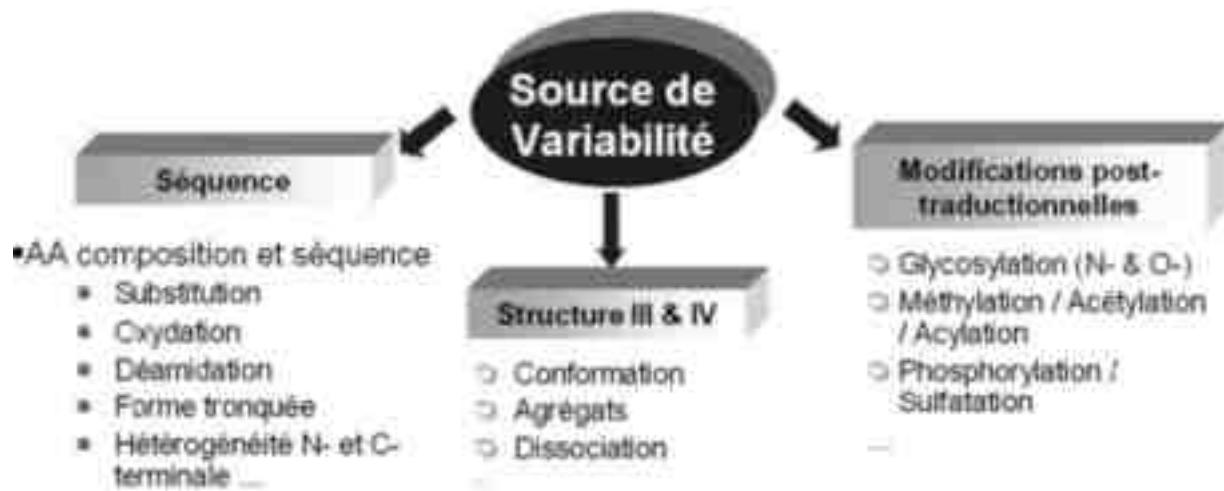


Figure 6 : Sources de variabilité d'une protéine complexe (23)

Les différences entre les produits peuvent influencer leur activité et leur tolérance. Cependant, dans le développement des biosimilaires, des marges d'équivalence sont établies afin de garantir que ces variations restent minimes. Des essais cliniques permettent d'évaluer ces paramètres, assurant ainsi que l'utilisation chez les patients ne soit pas impactée.

3.1.5 Les modifications post-traductionnelles :

Les modifications post-traductionnelles sont des transformations biochimiques qui surviennent après la synthèse des protéines et qui jouent un rôle clé dans leur structure, leur stabilité et leur fonction biologique. Les modifications post-traductionnelles influencent directement les interactions électroniques des protéines. Une variabilité excessive peut perturber leur repliement, compromettant ainsi leur stabilité et leur efficacité. Par ailleurs, certaines modifications post-traductionnelles peuvent induire une immunogénicité chez l'humain, notamment la présence de galactose- α -1,3-galactose, qui est reconnue comme un épitope potentiellement immunogène. Il est donc essentiel de maîtriser ces modifications car elles ont un impact majeur sur les activités biologiques des protéines. Par exemple, le glycane présent dans la région Fc de l'IgG, lié à l'asparagine en position 297, joue un rôle clé dans la modulation des fonctions effectrices immunitaires et biologiques. Il influence notamment la cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC), la phagocytose cellulaire dépendante des anticorps (ADCP), la cytotoxicité dépendante du complément (CDC), l'induction de réponses anti-inflammatoires et la modulation de la demi-vie de l'anticorps dans la circulation sanguine. Le contrôle rigoureux de ces modifications est donc primordial pour garantir l'efficacité et la sécurité des protéines thérapeutiques, notamment des anticorps monoclonaux.

3.1.6 L'immunogénérité des biomédicaments

Les biomédicaments ont un potentiel immunogène, c'est à dire la capacité à induire une réponse immunitaire. Cette induction du système immunitaire peut être due à la reconnaissance du médicament comme étranger à l'organisme, à sa taille moléculaire et à sa complexité structurelle. Le potentiel immunogène du biomédicament dépendra de sa qualité intrinsèque, de son mode de production, du degré de purification, de sa formulation, des conditions de conservation, de la pathologie du patient etc... Les conséquences pour le patient peuvent être plus ou moins graves :

- hypersensibilité
- réactions lors de la perfusion
- anaphylaxie
- inefficacité thérapeutique (anticorps anti-biomédicament)

Dans les faits, la plupart des biomédicaments n'entraînent l'apparition d'anticorps que chez un nombre limité de patients. En cas d'apparition d'effets indésirables dus à l'immunogénérité du biomédicament, la balance bénéfice-risque du traitement devra être réévaluée. La posologie est alors adaptée, et les paramètres biologiques et physiologiques pouvant signer une complication grave sont étroitement surveillés. En cas d'effets indésirables graves, l'arrêt du traitement peut être envisageable.

3.2 Le médicament biosimilaire :

3.2.1 Généralités :

Les biosimilaires sont définis par l'*European Medicines Agency* comme des médicaments biologiques hautement similaires à un autre médicament biologique déjà approuvé dans l'Union Européenne, appelé médicament de référence et avec lequel ils partagent des propriétés physico-chimiques et biologiques. Dans l'article L5121-1 du code de la santé publique, les biosimilaires sont définis comme "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 et nécessitant que soient produites des données précliniques et cliniques supplémentaires [...]"(6). De plus "Un médicament biologique ne peut être qualifié de médicament biologique de référence que si son autorisation a été délivrée au vu d'un dossier comportant [...] l'ensemble des données

nécessaires et suffisantes à elles seules pour son évaluation"(6). De manière plus simple, "un médicament biosimilaire est similaire à un médicament biologique de référence qui a été autorisé en Europe depuis plus de 8 ans et dont le brevet est tombé dans le domaine public", d'après l'ANSM (24).

Compte tenu de la variabilité naturelle de la source biologique et du procédé de fabrication propre à chaque fabricant, des différences minimes peuvent être présentes entre le médicament de référence et le médicament biosimilaire. Ces différences ne doivent en aucun cas affecter l'efficacité clinique et la sécurité du produit. Des études sont alors menées afin de prouver la similarité entre le biosimilaire et le médicament de référence en termes de paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques, de sécurité et d'efficacité clinique. Ainsi le biosimilaire est approuvé selon les mêmes normes standards en termes de qualité, de sécurité et d'efficacité, appliquées à tous les médicaments.

Le biosimilaire et le médicament de référence doivent avoir le même dosage et la même voie d'administration. Cependant, ils peuvent avoir des formulations, présentations et matériels d'administration différents s'ils n'influent pas sur les paramètres d'efficacité et de sécurité du produit. L'intervalle de variabilité autorisée pour un médicament biosimilaire est le même que celui autorisé entre des lots différents du même médicament de référence. Des processus de fabrication maîtrisés permettent de garantir que tous les lots de médicaments présentent la qualité requise (17) (25).

3.2.2 Présentation des médicaments biosimilaires du produit de référence MABTHERA[®] :

3.2.2.1 Étude de cas du rituximab

Précédemment nous avons abordé le biomédicament de référence du rituximab : MABTHERA[®] (ROCHE). Le brevet de ce dernier a expiré en 2013 en Europe, ouvrant ainsi la porte à l'accès au marché de ses premiers médicaments biosimilaires qui sont les suivants :

- RIXATHON[®], SANDOZ (date d'autorisation : 15/06/2017)
- RUXIENCE[®], PFIZER (date d'autorisation : 01/04/2020)
- TRUXIMA[®], CELLTRION (date d'autorisation : 17/02/2017)

Ces trois biomédicaments possèdent la même séquence d'acides aminés que leur médicament biologique de référence, le MABTHERA[®]. Toutefois, ils peuvent présenter de légères variations structurelles, notamment en raison de modifications post-traductionnelles (26).

3.2.3 Différences entre le médicament biosimilaire et le médicament générique

Il est important de comprendre que le médicament biosimilaire n'est pas un générique du médicament biologique de référence. Un médicament générique est une copie conforme d'un médicament de référence et cela peut être permis par des processus chimiques. Cependant, dans le cas des biomédicaments, la micro-hétérogénéité induite par la bioproduction et la variabilité biologique naturelle ne permet pas une réPLICATION moléculaire exacte du produit. Par conséquent, pour l'approbation et l'obtention d'une AMM, un plus grand nombre d'études sera nécessaire pour prouver que les micro-variabilités biologiques des biosimilaires n'influent ni sur la sécurité ni sur l'efficacité du médicament biosimilaire par rapport à son référent. Les principales différences entre le médicament générique et le médicament biosimilaire sont illustrées dans la Figure 7 :

	Médicament générique	Médicament biosimilaire
Procédé de fabrication	Synthèse chimique	Synthèse biochimique
Concept	Biogénétique	Similitude des formes de quinol, d'entraînement et de sécurité
Taille et poids moléculaire	Taille petite, poids faible (exemple : insulinine 21 atomes, 600 Da)	Grande taille, poids élevé (exemple : anticorps monoclonal > 10 000 atomes, 150 000 Da)
Complexité	Structure linéaire et peu complexe	Structure de haute complexité, hélicoïdale
Durée de développement	durée 1 à 3 ans	durée 3 à 5 ans
Coût de développement	1 à 3 millions d'euros	100 à 300 millions d'euros
Dossier de demande d'AMM	Dossier d'homologation et établissement biologique	Dossier préclinique comportant des études de pharmacodynamie et de toxicologie Dossier clinique comportant des essais cliniques de phase I et de phase III

Figure 7 : Tableau de comparaison du médicament générique et du médicament biosimilaire

IV. Règlementation des médicaments biosimilaires :

L'Union Européenne a introduit un mode d'approbation spécifique pour les médicaments biosimilaires en 2004. En 2006, à la suite de l'octroi de la première AMM d'un médicament biosimilaire, l'Union Européenne a développé une règlementation solide permettant l'encadrement de l'exploitation des médicaments biosimilaires. Cette règlementation s'applique à tous les États Membres de l'Union Européenne, nous permettant ainsi de découvrir le paysage réglementaire en France concernant les biosimilaires. Depuis lors, l'Union Européenne est l'entité ayant autorisé le plus grand nombre de biosimilaires dans le monde, nous offrant donc un bel exemple d'expérience d'utilisation et de gestion de la sécurité des médicaments biosimilaires (17).

4.1. L'approbation des médicaments dans les États Membres de l'Union Européenne

4.1.1 Généralités

À la suite du désastre causé par la reprotoxicité du thalidomide, en 1965, parut la première Directive Européenne en matière de règlementation pharmaceutique, la Directive 65/65/CEE du Conseil du 26 janvier 1965, relative aux spécialités pharmaceutiques. Cette directive met en place un système d'autorisation préalable à toute commercialisation d'un nouveau médicament en Europe. Il est nécessaire que les laboratoires pharmaceutiques disposent d'une AMM avant de pouvoir commercialiser leurs médicaments, qu'ils soient des médicaments conventionnels ou des médicaments biologiques (27). Ces dernières sont délivrées par les autorités de santé compétentes dans des territoires donnés : l'Agence européenne des médicaments (EMA) et l'ANSM en France. L'EMA est une agence de l'Union Européenne (EU) dont la mission est d'assurer la protection et de promouvoir la santé humaine et animale. Elle est notamment responsable de l'évaluation scientifique des candidats médicaments destinés à être commercialisés dans l'UE et l'Espace Économique Européen (EEE). L'ANSM, quant à elle, a été créée par la loi du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé, et a été mise en place dès le 1er mai 2012 (à la suite de la publication du décret n° 2012-597 du 27 avril 2012). L'ANSM est un établissement public placé sous la tutelle du Ministère chargé de la Santé. Elle place au cœur de ses préoccupations la sécurité de l'usager et l'accès des patients à l'innovation thérapeutique (24).

4.1.2 Les procédures de demande d'autorisation de mise sur le marché

Il existe différents types de procédures permettant l'approbation des médicaments dans l'Union Européenne:

- **Procédure centralisée** : elle concerne les médicaments destinés à tous les États membres de l’Union Européenne. L’AMM est délivrée par la Commission européenne et est valable pour l’ensemble des États membres, mais le laboratoire peut faire le choix de ne commercialiser son médicament que dans un certain nombre de pays.

Pour certaines classes de médicaments, cette procédure est obligatoire : c'est le cas pour les médicaments de thérapie innovante, les médicaments issus des biotechnologies, les médicaments innovants contenant une nouvelle substance active et ceux permettant de traiter certaines affections (VIH, cancer, maladies neurodégénératives, diabète, maladies auto-immunes et maladies virales) ainsi que pour les médicaments orphelins indiqués dans le traitement des maladies rares.

- **Procédure décentralisée** : elle s’applique pour les médicaments qui ne sont pas encore autorisés dans l’Union européenne et qui sont destinés à au moins deux États membres. Dans ce cas, l’industriel demande à un État membre d’agir en tant qu’État de référence parmi les États au sein desquels il souhaite autoriser son médicament. L’AMM octroyée par l’État de référence est valable dans tous les États membres concernés.
- **Procédure de reconnaissance mutuelle** : elle concerne les médicaments qui ont déjà obtenu une AMM dans un des États membres de l’Union européenne selon une procédure nationale. Le laboratoire désigne les nouveaux pays dans lesquels il souhaite commercialiser son médicament. L’État référent, qui a octroyé l’AMM existante, pilote la procédure. Les AMM sont délivrées par les autorités compétentes des États membres concernés. L’AMM octroyée est valable dans tous les États membres concernés.
- **Procédure nationale** : elle concerne les médicaments pour lesquels la commercialisation n’est envisagée que dans un seul État membre de l’Union européenne. L’AMM est alors évaluée et octroyée par l’autorité compétente de cet État. Elle n’est valable que dans cet État. En France, l’ANSM délivre donc les AMM pour les médicaments autorisés selon la procédure nationale ainsi que pour les médicaments issus des procédures européennes décentralisées et de reconnaissance mutuelle.

La délivrance d’une AMM est fondée sur une analyse de différents rapports fournis par le laboratoire, permettant de prouver la sécurité et l’efficacité de l’utilisation du médicament d’intérêt. Il s’agit notamment :

- De la démonstration de son efficacité au regard :

- Des indications visées ;
- Du profil des patients auxquels il est destiné ;
- De la posologie recommandée (dose, durée de traitement) ;
- Des effets indésirables prévisibles liés à son utilisation et leur fréquence, recueillis au moment des essais non cliniques et cliniques ;
- De la qualité chimique, biologique ou microbiologique du médicament (substance active et produit fini) ainsi que de la qualité des procédés de fabrication.

Le dossier d'AMM est un document standard qui a le même format et le même contenu quelle que soit la procédure engagée : aux niveaux national, européen et même international, par exemple au Japon et en Amérique du Nord. Ce dossier comprend, entre autres, les données collectées au cours des essais précliniques et cliniques. D'autre part, y sont également présentées les informations qui portent sur la qualité chimique et/ou microbiologique du produit fini et sur les procédés de fabrication de la substance active et du produit fini.

4.1.3 Le *common technical document* (CTD) comme format pour la soumission de la demande d'AMM

Le *common technical document* (CTD) est un format international de soumission de demande d'AMM, qui est commun à l'Europe, au Japon et aux États-Unis. Il permet de standardiser le processus de demande d'AMM et par conséquent de faciliter l'évaluation et les échanges d'informations entre les autorités compétentes ainsi que d'optimiser les ressources et le temps consacrés à la préparation du dossier par les industriels. Il définit l'organisation des données de qualité, de sécurité et d'efficacité. Il ne précise en aucun cas le contenu du dossier, les études ou les données nécessaires à fournir en vue d'une approbation du dossier d'AMM. Ce format est obligatoire pour tout type de demande d'AMM, indépendamment de la procédure d'enregistrement. La ligne directrice ICH M4 décrit la structure du format CTD. Il est constitué de 5 modules pour le dossier de demande d'AMM (Figure 8). Le module 1 est spécifique à chaque pays tandis que les modules 2, 3, 4 et 5 sont communs à tous les pays (17) (28) (29).

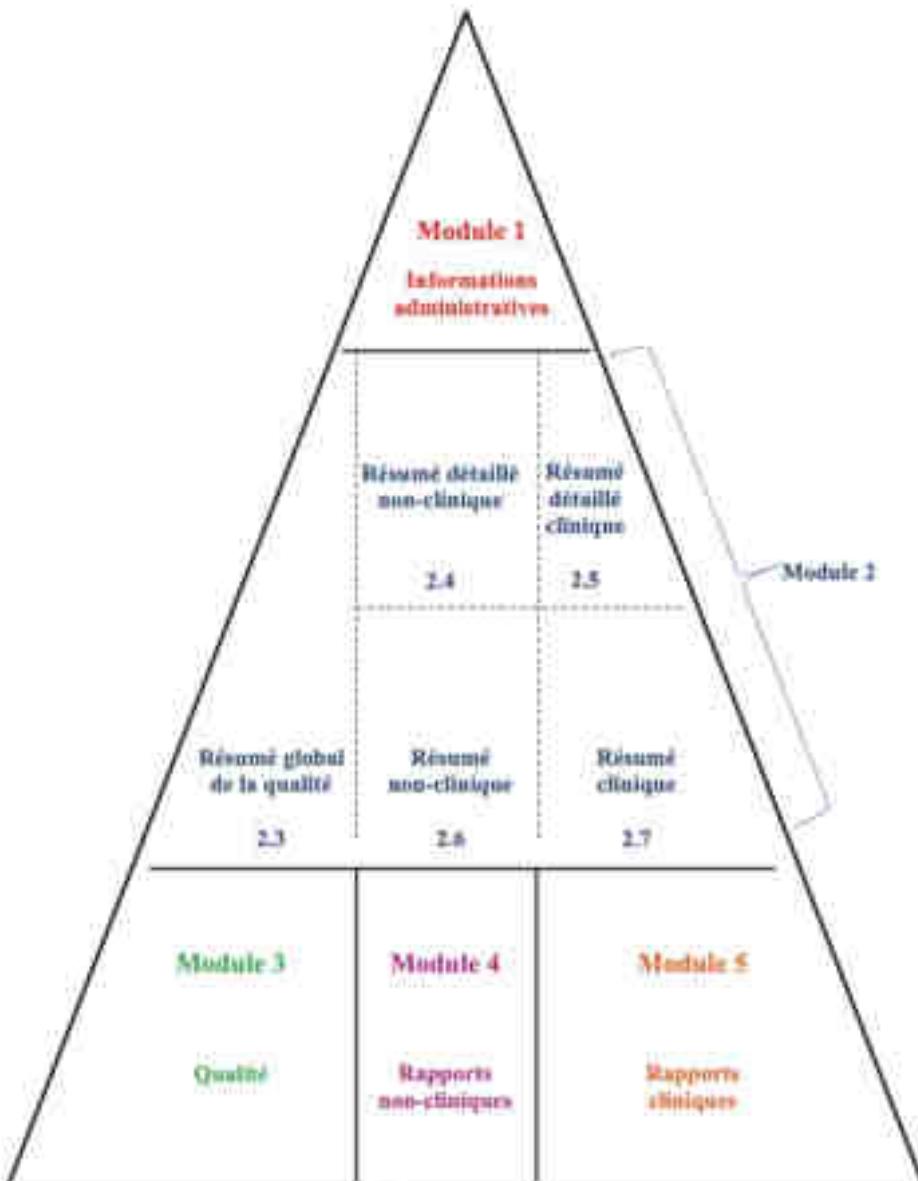


Figure 8 : Structure du format CTD (27)

4.2. Les étapes d'approbation d'un biosimilaire dans les États membres de l'Union Européenne

4.2.1 Généralités

Les médicaments issus de procédés biotechnologiques, incluant ainsi les médicaments biosimilaires sont approuvés dans l'UE par la procédure centralisée. Les données incluses dans le CTD du dossier de demande d'AMM sont évaluées par le Comité pour l'évaluation des médicaments à usage humain (CHMP) et par le Comité pour l'évaluation des risques (PRAC) de l'EMA. L'avis scientifique émis par ces deux comités est communiqué à la Commission Européenne , qui prendra la décision d'octroyer ou non l'AMM valable dans l'ensemble de l'UE.

Les médicaments obtiennent une AMM lorsque les études sur leur efficacité démontrent que le rapport bénéfice/risque de l'utilisation du médicament est positive pour les utilisateurs. Pour le biomédicament référent, le rapport bénéfice/risque est établi principalement à partir de données démontrant la sécurité et l'efficacité obtenues dans les études pivots réalisées chez l'homme à grande échelle. Elles sont complétées par des données attestant de la qualité pharmaceutique et par des données non cliniques. En revanche, le processus d'homologation des médicaments biosimilaires dans l'UE diffère de celui des médicaments biologiques de référence. Les biosimilaires sont évalués par une approche axée sur leur capacité à démontrer une similarité significative en comparaison de leur produit de référence en matière de qualité du médicament (étude non clinique), analytique et clinique. Il s'agit donc de faciliter les essais à réaliser afin d'obtenir « l'ensemble de preuves » de biosimilarité entre le produit de référence et son biosimilaire. Par la démonstration de sa forte similarité avec le médicament de référence, le médicament biosimilaire peut bénéficier de l'expérience acquise en matière d'efficacité et de sécurité au cours des études menées sur le médicament de référence. L'objectif est de réduire le temps de développement et les investissements financiers nécessaires pour réaliser ces études et par conséquent d'accélérer le lancement des biosimilaires sur le marché (Figures 9 et 10) (25).

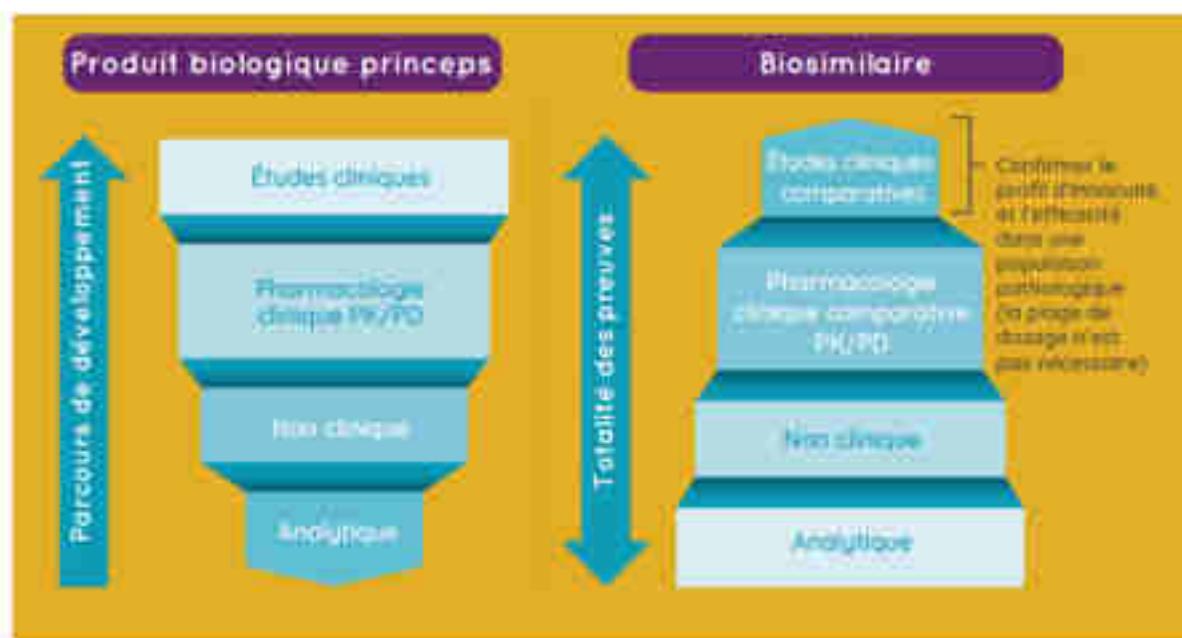


Figure 9 : Voies de développement des produits biopharmaceutiques de référence et des biosimilaires (25)

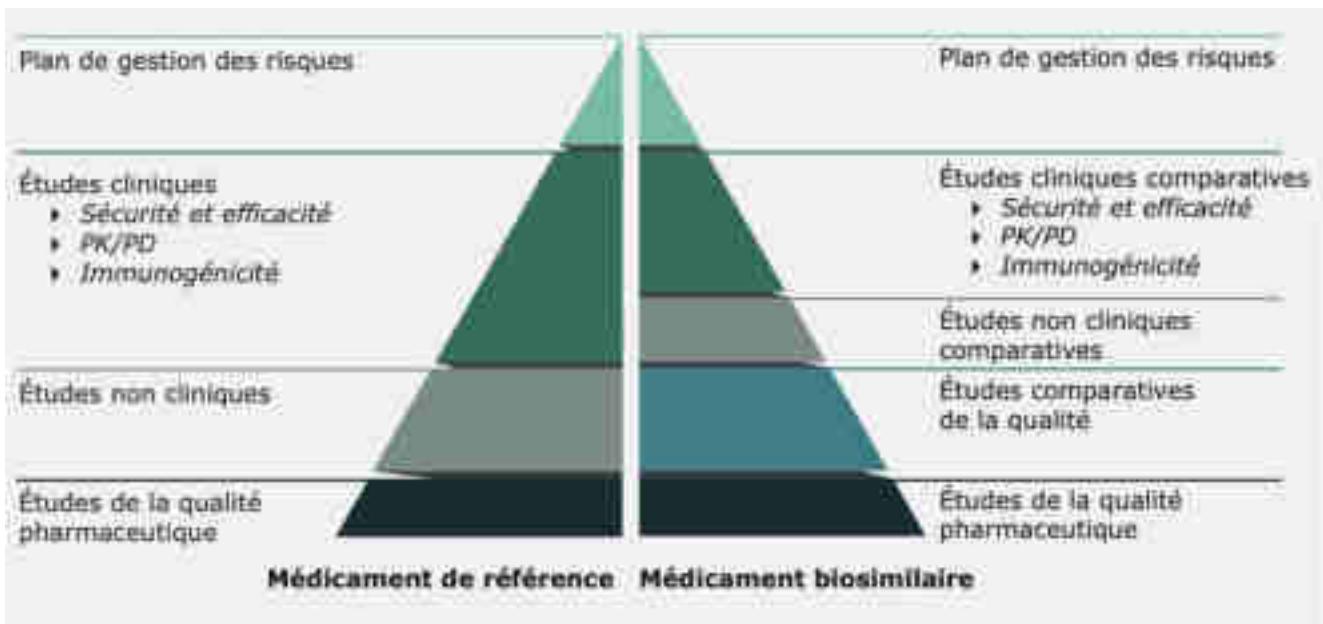


Figure 10 : Comparaison des données requises pour l'approbation d'un médicament biosimilaire (17)

4.2.2 Les études de comparabilité des médicaments biologiques référents et des médicaments biosimilaires

L'étude visant à déterminer la similarité des médicaments biosimilaires à leur produit de référence s'appuie sur une méthode par étapes. C'est une comparaison exhaustive et propre à chaque produit visant à exclure des différences de performances cliniques et de sécurité entre le médicament biosimilaire et son référent.

La première étape est l'étude qualitative comparative des médicaments pas des méthodes *in vitro*. Au cours de celles-ci les aspects analytiques (propriétés physicochimiques) et fonctionnels (activité biologique et pharmacologique) du biosimilaire et de son référent vont être comparés. Les différences éventuellement détectées et susceptibles d'influencer la sécurité, l'efficacité ou l'immunogénicité du biosimilaire doivent faire l'objet d'études supplémentaires au cours des étapes suivantes.

Par la suite, des études comparatives non cliniques sont menées afin de comparer les produits sur le plan de la pharmacodynamie ainsi que d'un point de vue toxicologique.

La dernière étape consiste en l'étude clinique comparative du biosimilaire et de son référent. L'objectif de cette étude chez l'homme n'est pas de démontrer l'efficacité et la sécurité d'utilisation du biosimilaire chez le patient, car cela a déjà été réalisé pour le biomédicament référent. En revanche il s'agit de démontrer la bio similarité des deux produits.



Figure 11 : Approche par étapes du développement des biosimilaires (25)

4.2.3 Les études qualitatives comparatives et études comparatives non cliniques :

Les autorités compétentes européennes exigent l'apport de résultats solides d'études de comparabilité des caractéristiques physico-chimiques et fonctionnelles afin de démontrer la biosimilarité entre le biomédicament référent et le médicament biosimilaire, conformément aux principes établis dans la directive ICH Q6B sur les spécifications des substances biotechnologiques. Cela nécessitant notamment :

- L'identification d'un système d'expression adapté et codant la séquence d'acides aminés de la protéine
- La conception d'un protocole de production de haute qualité
- La sélection de méthodes analytiques permettant l'évaluation des propriétés physico-chimiques du produit

Par la suite, plusieurs essais *in vitro* et *in vivo* seront nécessaires pour démontrer que l'activité biologique, en termes mécanistique, pharmacologique et toxicologique est similaire entre le biosimilaire et le biomédicament référent.

Toute modification du procédé de production des biomédicaments doit être approuvé par les autorités compétentes. Ainsi, si un laboratoire veut changer son protocole, il va devoir à nouveau réaliser des études de comparabilité, dont l'ampleur dépendra de l'effet attendu de la modification sur la qualité, de la sécurité et de l'efficacité du médicament (30) (17,31).

4.2.4 Les études cliniques comparatives :

Les essais cliniques comparatifs sont des études au design approprié, randomisées et contrôlées, menées conformément aux Bonnes pratiques cliniques (GCP), y compris les récentes mises à jour des lignes

directrices ICH E6(R3), garantissant la rigueur scientifique, l'éthique et la protection des participants (32). Ces études visent à vérifier la similarité clinique du médicament biosimilaire par rapport au médicament référent. Ces études visent à comparer les paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques, l'efficacité, l'innocuité et l'immunogénicité des deux produits. De manière générale, l'homologation d'un médicament biosimilaire nécessite un essai de phase I et un essai de phase III.

Le critère de jugement principal est le critère qui va servir à la mise en évidence de l'efficacité du traitement étudié lors des essais cliniques. Dans les essais cliniques conventionnels, il permet d'évaluer l'efficacité d'un candidat médicament contre le médicament de contrôle. Le choix de ce critère se fait en fonction de la maladie et des traitements étudiés. Cela peut être, par exemple, le taux de survie global, la survie sans progression de la maladie etc... Cependant les critères de jugement primaires sont parfois responsables d'un manque de sensibilité pour démontrer la comparabilité entre deux produits. Ainsi, dans le cadre des études cliniques comparatives pour l'homologation d'un biosimilaire, des critères d'évaluation cliniques à plus court terme, comme le taux de réponse globale ou encore la réponse complète pathologique, sont généralement acceptés, permettant aux investigateurs et promoteurs d'obtenir des résultats plus sensibles et de s'affranchir d'un suivi à long terme. Les études de phase III sont généralement élaborées pour examiner la sécurité du traitement, en mettant l'accent sur les effets indésirables, y compris ceux d'intérêt particulier liés au produit biologique de référence, ainsi que sur les profils d'immunogénicité (31).

4.2.5 Extrapolation de l'homologation du biosimilaire à l'ensemble des indications

Lorsque les études de comparabilité démontrent une forte similarité entre un médicament biosimilaire et son produit de référence pour une indication donnée, les résultats obtenus peuvent être extrapolés aux autres indications déjà approuvées pour le médicament de référence. Cette extrapolation permet de réduire le nombre d'essais cliniques requis, optimisant ainsi les ressources en termes de temps et de coûts, tout en accélérant l'accès au marché des biosimilaires pour un plus large éventail d'indications. Toutefois, cette approche doit respecter des exigences scientifiques et réglementaires strictes afin de garantir la sécurité et l'efficacité du biosimilaire dans toutes les indications concernées.

L'extrapolation des indications ne se fait pas de manière automatique. Plusieurs facteurs clés doivent être évalués avant d'accorder une extension de l'autorisation du biosimilaire aux autres indications du médicament de référence. Parmi ces éléments figurent :

- Le mécanisme d'action : l'efficacité du biosimilaire dans une indication extrapolée dépend de l'implication des mêmes récepteurs et voies de signalisation que dans l'indication initialement évaluée. Ainsi, si le mode d'action de la substance active varie selon les indications, une extrapolation peut être jugée inappropriée.

- Le contexte clinique : une indication donnée peut ne pas être directement transposable à une autre du point de vue de la sécurité et de l'efficacité. Par exemple, si le domaine thérapeutique, la posologie ou la pharmacocinétique diffèrent significativement entre les indications, une validation clinique supplémentaire peut être nécessaire avant toute extrapolation.

L'extrapolation des données d'immunogénicité n'est pas systématique et doit être rigoureusement justifiée. Contrairement à d'autres critères de comparabilité, l'immunogénicité ne dépend pas uniquement des caractéristiques du produit, mais aussi de plusieurs facteurs externes tels que :

- Les caractéristiques des patients : âge, statut immunitaire, état de santé global.
- Les spécificités de la maladie traitée : pathologies associées, interactions avec d'autres traitements.
- Les paramètres liés au traitement : voie d'administration, durée d'exposition au biosimilaire, fréquence des injections.

Ainsi, avant d'extrapoler l'immunogénicité d'un biosimilaire à une autre indication, les autorités de santé s'assurent que les différences entre populations de patients et conditions d'administration ne modifient pas le profil immunogène du produit.

L'extrapolation des indications est un processus essentiel permettant de faciliter l'accès des biosimilaires aux patients tout en limitant les essais cliniques redondants. Toutefois, elle repose sur une évaluation rigoureuse et une justification scientifique solide, garantissant que la sécurité et l'efficacité du biosimilaire restent comparables à celles du médicament de référence pour toutes les indications concernées (17,31).

4.2.6 Essai clinique de comparabilité pour l'homologation du biosimilaire rituximab RUXIENCE®:

L'approbation des biosimilaires repose sur un ensemble rigoureux d'études comparatives visant à démontrer leur équivalence en termes de pharmacocinétique, d'efficacité, de tolérance et d'immunogénicité par rapport au médicament de référence. Le rituximab biosimilaire RUXIENCE® du laboratoire PFIZER constitue un exemple probant de ce processus, ayant fait l'objet d'une évaluation approfondie à travers plusieurs études cliniques conformes aux exigences réglementaires internationales.

Une étude d'équivalence pharmacocinétique de phase I/II (B3281001), randomisée en double aveugle, a comparé RUXIENCE® (rituximab biosimilaire) à MABTHERA® (rituximab, UE) et à RITUXAN® (rituximab, États-Unis) chez 220 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde sous méthotrexate et ayant présenté une réponse inadéquate à un ou plusieurs anti-TNFα. Les résultats ont démontré l'équivalence

pharmacocinétique entre RUXIENCE® et MABTHERA®, évaluée à partir des co-critères de concentration sérique maximale (Cmax) et de l'aire sous la courbe (ASC_{0-∞}). Les bornes de l'intervalle de confiance à 90 % des ratios des moyennes de ces paramètres se situaient dans les marges d'équivalence pré-spécifiées [80-125 %] : Cmax = 453 ± 153 µg/mL pour RUXIENCE® contre 422 ± 111 µg/mL pour MABTHERA®, et ASC_{0-∞} = 213 000 ± 90 400 µg·h/mL pour RUXIENCE® contre 200 000 ± 74 600 µg·h/mL pour MABTHERA®.

Une étude de suivi (B3281004) a été menée en phase ouverte chez 185 patients de l'étude initiale, permettant d'évaluer la pharmacocinétique, la pharmacodynamie, l'efficacité, la tolérance et l'immunogénicité après un passage au traitement par RUXIENCE®, indépendamment du bras initial de randomisation.

Une étude de phase III (B3281006), randomisée et en double aveugle, a évalué l'équivalence clinique de RUXIENCE® par rapport à MABTHERA® chez des patients atteints d'un lymphome folliculaire CD20-positif de faible charge tumorale, traité en première ligne. Le taux de réponse globale (TRG) à la semaine 26, critère de jugement principal évalué par un comité de revue centralisée, a démontré une équivalence statistique entre les deux traitements : TRG = 75,5 % dans le groupe RUXIENCE® contre 70,7 % dans le groupe MABTHERA®, avec une différence estimée à +4,7 % et un IC95% [-4,2 % à 13,5 %], inclus dans la marge d'équivalence pré-spécifiée de [-16,0 % à +16,0 %], conformément aux critères exigés par l'EMA. Les profils de tolérance, la nature et la fréquence des événements indésirables, ainsi que l'immunogénicité, étaient comparables entre le biosimilaire et la spécialité de référence, confirmant ainsi l'absence de différence clinique significative.

Bien que les études aient été menées sur un nombre limité d'indications, notamment en rhumatologie et en hématologie, l'approbation de RUXIENCE® a été étendue à d'autres indications de MABTHERA®, conformément aux principes d'extrapolation des indications définis par les agences réglementaires. Cette décision repose sur la similarité démontrée en termes de pharmacocinétique, d'efficacité et de tolérance, ainsi que sur une compréhension approfondie du mécanisme d'action du rituximab. Toutefois, l'AMM de RUXIENCE® n'a pas été accordée pour les indications pédiatriques, en raison de l'absence de données cliniques spécifiques dans cette population.

Comme nous l'avons vu précédemment, l'objectif principal des études cliniques des biosimilaires est de démontrer leur biosimilarité avec le médicament de référence. Cela explique pourquoi les essais de phase I/II et de phase III ne portent pas nécessairement sur les mêmes indications, l'objectif étant de fournir des données robustes sur la pharmacocinétique et l'efficacité tout en permettant l'extrapolation des résultats aux autres indications du produit de référence (33).

4.2.7 Règle de nomenclature en Europe :

En Europe les médicaments biologiques et biosimilaires homologués doivent disposer d'une Dénomination commune internationale (DCI), indiquant la substance active composant le médicament. D'autre part, chaque médicament biologique et biosimilaire doit disposer d'un nom de marque exclusif. Conformément à l'article L. 5121-1-2 du code de santé publique, le nom de marque ainsi que la DCI du produit doivent être indiqués sur l'ordonnance par le prescripteur afin d'assurer une bonne traçabilité (31,34).

4.2.8 De l'approbation à la surveillance : garantir la sécurité des biosimilaires

L'ensemble du processus d'homologation des biosimilaires repose sur une évaluation scientifique rigoureuse permettant de démontrer leur similarité avec le médicament de référence, tant en termes de qualité, d'efficacité que de sécurité. Grâce aux études comparatives non cliniques et cliniques, les biosimilaires doivent prouver qu'ils offrent les mêmes bénéfices thérapeutiques que le produit de référence, sans risque additionnel pour les patients.

Au-delà de cette phase d'approbation, la mise en place de plans de pharmacovigilance spécifiques assure une surveillance continue des biosimilaires après leur mise sur le marché. Ces dispositifs, qui incluent des Plans de gestion des risques (PGR), des études post-autorisation (PASS) et des mécanismes de traçabilité renforcée, permettent de suivre l'innocuité des biosimilaires en conditions réelles d'utilisation. De plus, au niveau européen, le PRAC joue un rôle clé en supervisant ces activités, garantissant ainsi une détection rapide et une gestion efficace des éventuels effets indésirables.

Ce cadre réglementaire strict a pour objectif de sécuriser l'utilisation des biosimilaires et de renforcer la confiance des professionnels de santé et des patients. En démontrant que ces médicaments bénéficient d'un niveau de contrôle équivalent à celui des médicaments de référence, le processus d'homologation et de surveillance contribue directement à leur acceptation et à leur intégration dans les pratiques médicales. L'assurance d'une efficacité et d'une sécurité comparables, couplée à une vigilance post-commercialisation rigoureuse, est un levier essentiel pour favoriser l'adoption des biosimilaires et maximiser leur impact en termes d'accessibilité aux traitements (17,31).

4.3. Règles de prescription, d'interchangeabilité et de substitution

4.3.1 Généralités :

Un médicament biologique, qu'il soit de référence ou biosimilaire, ne peut être prescrit que par un médecin habilité, conformément aux conditions définies par son AMM. Afin de favoriser l'adoption des biosimilaires et d'optimiser leur intégration dans le système de santé, les autorités compétentes en

France ont mis en place un cadre réglementaire spécifique. Celui-ci repose notamment sur les concepts d'interchangeabilité et de substitution, qui définissent les conditions dans lesquelles un médicament de référence peut être remplacé par son médicament biosimilaire, que ce soit par le prescripteur ou le pharmacien.

4.3.2 Modalités de prescription

Contrairement aux autres médicaments, la prescription d'un médicament biologique ne peut se faire uniquement par la mention de sa dénomination commune internationale (DCI). La législation impose que la prescription mentionne à la fois la DCI et le nom de marque ou le nom de fantaisie du médicament (Article L5121-1-2 du Code de la santé publique). De plus, le prescripteur a la possibilité de s'opposer à la substitution du médicament biologique, notamment lors de l'initiation du traitement. Il doit alors porter la mention expresse "en initiation de traitement", et peut exclure la substitution en ajoutant la mention "non substituable", qui doit être manuscrite et justifiée par des raisons tenant au patient (Article L5125-23-2 du Code de la santé publique). Lorsque la substitution n'est pas exclue, le prescripteur a l'obligation d'informer le patient sur les spécificités des médicaments biologiques et, si nécessaire, sur la possibilité de substitution. Il doit également assurer une surveillance clinique adaptée du patient après la prescription. Par ailleurs, une évolution réglementaire majeure a eu lieu le 17 avril 2024, avec l'ouverture à l'initiation de certaines biothérapies sous-cutanées en ville par des médecins spécialistes en rhumatologie, gastro-entérologie, dermatologie, pneumologie, allergologie, oto-rhino-laryngologie et ophtalmologie, à la suite d'une décision de l'ANSM. Cette mesure marque une avancée significative, car auparavant, seule la prescription hospitalière initiale était autorisée, les médecins de ville pouvant uniquement renouveler ces traitements depuis le 24 juillet 2019. Le 17 juillet 2024, la Haute autorité de santé (HAS) a également rendu un avis favorable à la suppression de l'exigence d'une prescription hospitalière initiale pour certaines biothérapies administrées par voie sous-cutanée, facilitant ainsi l'accès à ces traitements. Parmi les molécules concernées figurent des biosimilaires, dont la prescription en ville devrait être renforcée grâce à ces assouplissements réglementaires, notamment en lien avec le dispositif d'intérressement des médecins libéraux à la prescription de biosimilaires (35).

4.3.3 Règles d'interchangeabilité

Le médecin autorisé par les conditions de l'AMM d'un médicament biologique a la possibilité de modifier la prescription d'un patient en changeant le médicament biologique par un autre, biosimilaire, en primo-prescription ou au cours du traitement. C'est ce qu'on appelle l'interchangeabilité des médicaments biologiques. L'interchangeabilité relève d'un acte médical. L'EMA considère comme interchangeable tout médicament biologique inscrit dans un même groupe biologique similaire : "regroupement d'un médicament biologique de référence et de ses médicaments biologiques similaires [...]. Ils sont regroupés au sein de la liste de référence des groupes biologiques similaires établie par

l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé" (6). Cette interchangeabilité est ainsi envisageable :

- Entre un médicament biologique de référence et un autre du même groupe biologique similaire
- Entre un médicament biologique de référence et l'un de ses médicaments biosimilaires
- Entre un médicament biosimilaire et un autre médicament biosimilaire du même groupe

Ce changement doit être raisonné en fonction du contexte clinique et tenir compte de l'intérêt du patient. De plus le prescripteur se doit d'informer le patient et de recueillir son consentement, d'assurer une surveillance clinique tout au long du traitement et d'assurer la traçabilité des produits concernés. Pour un produit administré à un patient plus d'une fois, les risques, en termes de sécurité, et d'efficacité du traitement, et en cas d'alternance entre médicaments interchangeables, ne doivent pas dépasser les risques d'utiliser le médicament de référence ou le médicament biosimilaire sans alternance (34,36–40). L'ensemble des médicaments biologiques référents et similaires que peut prescrire et interchanger le médecin sont inscrits sur la liste de référence des groupes biologiques similaires, régit par l'ANSM. (Annexe 2).

4.3.4 Règles de substitution

Selon l'EMA, la substitution est le « changement de médicament à l'initiative du pharmacien pour un médicament équivalent et interchangeable sans l'avis *a priori* du prescripteur ». En matière de réglementation de la substitution des médicaments biologiques, l'EMA laisse à chaque État membre de l'Union Européenne le soin de définir son propre cadre de mise en œuvre. En France, l'expérience acquise au cours des vingt dernières années ainsi que l'évolution des connaissances sur les biosimilaires ont progressivement conduit à l'émergence du concept de substitution des médicaments biologiques dans les politiques de santé. Une première fois, la substitution des médicaments biologiques de référence par un médicament biosimilaire sera autorisée par le pharmacien hospitalier et d'officine par l'article 47 de la Loi de financement de la sécurité sociale (LFSS) pour 2014. Cependant aucun décret d'application ne sera publié, ne permettant pas l'arrivée de la substitution par le pharmacien en pratique (41). Par la suite, ce droit de substitution est supprimé par la LFSS pour 2020. Finalement en 2022, la substitution des médicaments biologiques par le pharmacien est réintroduite par l'article 54 de la LFSS pour 2022 (42).

La substitution d'un médicament biologique est un acte pharmaceutique que le pharmacien peut réaliser à conditions que :

- Le médicament biologique similaire délivré appartient au même groupe biologique similaire que le médicament initialement prescrit
- Ce groupe biologique similaire figure sur une liste fixée par un arrêté conjoint des ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale après avis de l'ANSM
- 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
- 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 et le patient de cette substitution.

La substitution des médicaments biologiques est une mesure qui est mise en place progressivement par l'ANSM afin de favoriser l'adhésion des patients et de l'ensemble des professionnels de santé à cette mesure ainsi qu'aux conditions et contraintes qui peuvent en découler. L'adhésion de la patientèle et du corps médical et médico-technique est essentielle afin de garantir la sécurité de dispensation et d'utilisation des médicaments biologiques. Les principaux objectifs sont:

- Évaluer en situation réelle le circuit de prescription et de délivrance suivant une substitution de médicaments biologiques par le pharmacien
- Garantir le bon usage des médicaments biosimilaires et la surveillance clinique appropriée du patient (traçabilité, déclaration, et évaluation des effets indésirables), au même titre que le médicament de référence
- Renforcer l'information et l'adhésion des patients et de l'ensemble des professionnels de santé.

La liste des biomédicaments pour lesquels les pharmaciens sont autorisés à réaliser des substitutions est présentée en Figure 12 :

Groupes biologiques similaires	Médicament de référence	Médicaments biologiques similaires
Fingolimod	Neupogen	Accoli Nivolumab Ratiognostim Tevagrasimab Zarzio
Pegfilgrastim	Neulasta	Cegfina Fulphixa Grausumab Nyvepta Peglaz Palnug Stimulanz Ziedanza
Ranibizumab	Lucentis	Ranirestat Byocvis Rimmynab Ximluci

Figure 12 : Liste des biomédicaments substituables par le pharmacien en France

Les nouvelles dispositions introduites par l'article 54 de la LFSS 2024 marquent une évolution significative dans la substitution des médicaments biologiques similaires en pharmacie. Jusqu'à présent, la substitution nécessitait une inscription spécifique sur une liste de médicaments autorisés. Désormais, sauf avis contraire de l'ANSM, un arrêté ministériel autorisera automatiquement la substitution si aucun arrêté spécifique n'a été pris dans un délai de deux ans après l'inscription du premier biosimilaire sur la liste de remboursement. Cette réforme vise à accélérer l'adoption des biosimilaires et à favoriser leur accessibilité. L'ANSM joue un rôle clé dans ce processus en émettant des avis sur la faisabilité de la substitution, en tenant compte des risques potentiels pour les patients et en fixant, le cas échéant, des conditions de sécurité et de suivi. Ainsi, en 2024, l'ANSM a rendu plusieurs avis autorisant la substitution pour certains médicaments, comme le ranibizumab, l'aflibercept, l'étanercept ou encore l'adalimumab, tout en s'opposant à celle des insulines en raison de leur sensibilité aux variations thérapeutiques. L'ANSM s'oppose à la substitution des insulines en raison de leur marge thérapeutique étroite et du risque élevé de déséquilibre glycémique, notamment d'hypoglycémie, rendant la balance bénéfice/risque médico-économique défavorable sans un suivi médical individualisé. Un arrêté ministériel paru en novembre 2024 a officialisé la substitution pour certains groupes biosimilaires et a défini des modalités strictes de prescription et de dispensation, incluant l'information du patient, la traçabilité des médicaments délivrés et la garantie de continuité du traitement. Cette réforme renforce

ainsi le rôle du pharmacien dans la diffusion des biosimilaires, tout en encadrant leur substitution pour garantir la sécurité et l'efficacité des traitements.

En conclusion, les exigences d'information et de traçabilité applicables à l'interchangeabilité des médicaments biologiques (médicament de référence et biosimilaire) par le prescripteur devront être scrupuleusement respectées dans le cadre de la mise en place progressive de la substitution proposée par l'ANSM. Le patient devra être pleinement informé et bénéficier d'une surveillance clinique adaptée tout au long de son traitement, qu'il s'agisse du médicament de référence ou du biosimilaire. Par ailleurs, une traçabilité rigoureuse des produits administrés devra être garantie, conformément aux recommandations figurant dans le Résumé des caractéristiques du produit (RCP). Cela inclut l'enregistrement systématique du nom commercial et du numéro de lot du médicament utilisé. Enfin, l'alternance entre médicaments biologiques dans le cadre de la substitution ne devra en aucun cas entraîner un risque supérieur à celui encouru avec un traitement sans alternance, tant en termes de sécurité que d'efficacité thérapeutique (43) (35).

V. Medico-économie des biomédicaments similaires :

Depuis plusieurs décennies, le marché des médicaments biologiques connaît une croissance continue, consolidant leur place essentielle dans l'arsenal thérapeutique pour le traitement de pathologies complexes telles que les cancers, les maladies auto-immunes et les troubles métaboliques. En 2019, le marché mondial des médicaments issus des biotechnologies était estimé à 266 milliards de dollars, en hausse par rapport aux 242 milliards de dollars enregistrés en 2018. Toutefois, ces traitements innovants se distinguent par un coût nettement plus élevé que les thérapies conventionnelles, ce qui constitue un frein majeur à leur accessibilité, notamment dans certains pays aux ressources limitées. De plus, leur impact sur les dépenses de santé publique est considérable, représentant un défi pour la soutenabilité des systèmes de soins.

Avec l'expiration des brevets protégeant ces biomédicaments, de nouvelles alternatives thérapeutiques appelées médicaments biosimilaires peuvent être développées. Ces molécules, bien que non identiques aux médicaments de référence en raison de la complexité de leur structure et de leur mode de production, offrent une efficacité et une sécurité équivalentes, tout en permettant une réduction significative des coûts. Ainsi, ils représentent une opportunité majeure pour les systèmes de santé en offrant des alternatives thérapeutiques plus abordables et en stimulant la concurrence sur le marché des biothérapies.

En France, la maîtrise des dépenses de santé est une priorité gouvernementale, notamment à travers le Projet de Loi de Financement de la Sécurité Sociale (PLFSS), présenté chaque année au quatrième trimestre. Ce texte fixe les objectifs de régulation financière visant à garantir l'équilibre de la Sécurité sociale et définit des stratégies pour optimiser les dépenses de santé. Les biosimilaires y occupent une place centrale, en raison de leur potentiel économique considérable, permettant de réduire les coûts tout en garantissant l'accès aux traitements biologiques.

Dans cette dernière partie, nous analyserons l'impact économique des biosimilaires pour l'État, leur influence sur le marché pharmaceutique, ainsi que les politiques de soutien mises en place pour favoriser leur adoption. Enfin, nous nous intéresserons aux perspectives d'innovation et de recherche, afin de mieux comprendre comment ces médicaments façonnent l'avenir des biothérapies (44).

5.1. Le système de remboursement et la fixation des prix des biosimilaires en France

5.1.1 Programme d'évaluation des médicaments par la Haute Autorité de Santé

La HAS est une autorité publique indépendante à caractère scientifique, créée par la loi du 13 août 2004 relative à l'Assurance maladie, qui vise à assurer la qualité dans le champ sanitaire, social et médico-social au bénéfice des personnes en France. La HAS conseille et accompagne les pouvoirs publics dans leurs décisions, tout en collaborant avec les professionnels de santé pour optimiser leurs pratiques et améliorer l'organisation des soins.

La mission de la HAS est d'évaluer les médicaments ayant eu une AMM délivrée par l'ANSM ou l'EMA, en vue de leur admission ou de leur maintien au remboursement par l'assurance maladie et de la négociation en ce qui concerne la fixation de leurs prix. La Commission de la transparence (CT) et la Commission d'évaluation économique et de santé publique (CEESP) sont deux commissions de la HAS intervenant dans l'évaluation des médicaments en France. La CEESP intervient uniquement dans l'évaluation des médicaments innovants et pouvant avoir un impact significatif sur les dépenses du système de protection sociale en France, notamment les médicaments biosimilaires. Ces commissions de la HAS rendent leurs avis par marque de médicament et non par substance active. L'évaluation est faite par indication. Certaines indications peuvent être admises au remboursement tandis que d'autres ne le seront pas. Ces avis sont donnés afin d'éclairer les pouvoirs publics sur le bien-fondé du remboursement et sur la fixation du prix d'un médicament donné. Ces commissions sont composées de médecins, pharmaciens et méthodologues, tous experts en évaluation médico-économique et en santé publique. Des membres d'associations de patients ainsi que des usagers du système de santé font également partie de la CT. Dans la majorité des cas, ce sont les laboratoires pharmaceutiques qui vont saisir la HAS en vue de l'évaluation de leur médicament. Cependant, dans certains cas, elle est saisie par le ministère de la santé ou l'assurance maladie sous la forme d'une auto saisine pour l'évaluation ou la réévaluation de médicaments. Les avis de la CT peuvent concerner:

- L'inscription d'un nouveau médicament sur la liste des spécialités remboursables
- La modification des conditions d'inscription d'un médicament déjà inscrit sur la liste des spécialités remboursables (actualisation des données scientifiques, modifications d'AMM)
- La réévaluation d'un médicament ou d'une classe de médicaments inscrits sur la liste des spécialités remboursables.
- Les avis et décisions concernant les prises en charges dérogatoires

À partir des données cliniques et médicales disponibles, notamment la gravité de la pathologie concernée, de l'efficacité du médicament évalué, de ses effets indésirables et de sa place dans les recommandations de bonnes pratiques, la CT rend un avis sur le Service médical rendu (SMR). Le SMR est un critère déterminant pour évaluer la légitimité du remboursement d'un traitement par l'Assurance maladie. Il prend en compte plusieurs facteurs : la gravité et la prévalence de la maladie, l'existence ou non d'un besoin médical non satisfait, le niveau d'efficacité thérapeutique observé, la tolérance du médicament, ainsi que le caractère préventif, curatif ou symptomatique de son action. Il évalue également la place du médicament dans la stratégie thérapeutique, en comparaison avec les alternatives disponibles, ainsi que son intérêt pour la santé publique, en tenant compte de son impact sur la qualité de vie des patients, sur la morbi-mortalité et sur l'organisation des soins. L'ensemble de ces éléments permet d'apprécier la valeur globale du traitement et de statuer sur sa prise en charge par la solidarité nationale.

Il existe plusieurs niveaux de SMR : important, modéré, faible ou insuffisant. Un SMR insuffisant signifie que la CT recommande de ne pas rembourser le médicament (45). Dans le cas des médicaments biologiques similaires, le SMR sera évalué notamment à partir des études cliniques de comparabilité du biosimilaire avec le médicament de référence. En cas de preuve d'une grande similarité entre les deux produits, le biosimilaire bénéficiera en général du même niveau de SMR que son produit de référence. D'autre part, la CT définit également l'Amélioration du service médical rendu (ASMR) du produit. Ce critère est notamment utilisé pour la fixation du prix. Il compare les bénéfices apportés par le médicament par rapport aux autres alternatives. Il est noté de I à V, où V indique une absence de progrès par rapport aux traitements existants. Cette évaluation repose également sur l'analyse des données médicales. Le biosimilaire, n'apportant pas de progrès sur le plan médical par rapport à son médicament de référence, obtient généralement un ASMR V.

La CEESP a été créé par la loi de financement de la Sécurité Sociale de 2008. Elle éclaire les décisions d'ordre public en intégrant une dimension économique dans l'évaluation des soins, des médicaments et des technologies de santé. Plus précisément, elle intervient pour :

- Développer et partager des recommandations et avis économiques sur les stratégies de soins, de prescriptions et de prises en charge les plus efficaces, en évaluant leurs impacts sur les dépenses de l'Assurance Maladie.
- Examiner et valider les études économiques évaluant le rapport entre les bénéfices des technologies de santé et les ressources mobilisées pour leur déploiement.
- Rendre un avis économique sur les actes médicaux, les produits de santé et les prestations associées.

Ainsi, son objectif principal est de rendre attentif à l'efficience et au rapport coût/bénéfice dans les décisions publiques et celles des professionnels de la santé. Cette expertise économique permet de compléter l'évaluation médicale menée par la CT (46).

Ainsi le SMR émis par la CT de la HAS sera ensuite transmis à l'Union nationale des caisses d'assurance maladie (Uncam) et servira à la décision sur l'admission au remboursement et sur le taux de remboursement. D'autre part, l'ASMR défini par le CT et le résultat d'efficience de l'étude médico-économique menée par le CEESP seront transmis au Comité économique des produit de santé (CEPS). Ils serviront aux décisions concernant la fixation du prix du médicament (Figures 13 et 14) (47).



Figure 13 : Accès au marché du médicament en France: de l'AMM à la décision de remboursement et de prix 1

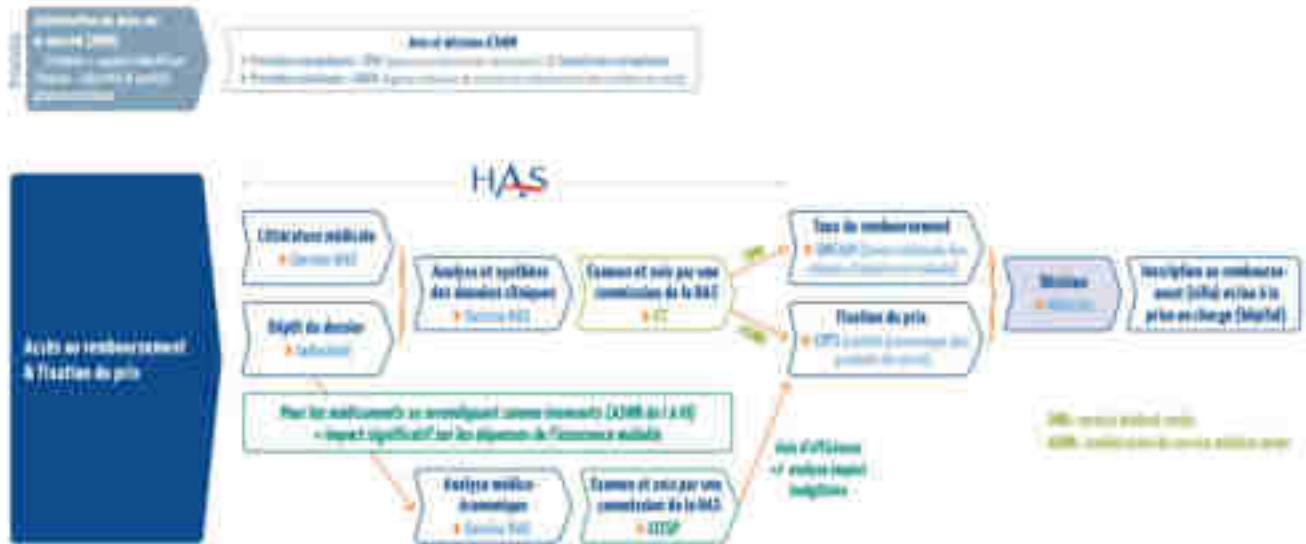


Figure 14 : Accès au marché du médicament en France: de l'AMM à la décision de remboursement et de prix 2 (47)

5.1.1.1 Étude de cas du Rituximab : Avis de la HAS concernant le médicament RUXIENCE®

Le médicament RUXIENCE® a fait l'objet d'une saisine de la HAS à la demande du laboratoire PFIZER, afin d'obtenir un avis en vue de son inscription sur la liste des médicaments remboursables en France. Les études B3281001, B3281004 et B3281006, précédemment détaillées dans la section 3.2.5 Essai clinique de comparabilité pour l'homologation du biosimilaire rituximab RUXIENCE®, ont également constitué la base d'évaluation de la CT de la HAS pour formuler son avis sur le SMR et l'ASMR. Les résultats obtenus dans ces études, démontrant l'équivalence pharmacocinétique, l'efficacité clinique, la tolérance et l'immunogénicité de RUXIENCE® par rapport à MABTHERA®, ont ainsi permis à la CT de statuer sur la place de ce biosimilaire dans la stratégie thérapeutique et d'émettre un avis sur son remboursement.

Pour donner suite à la considération des données cliniques des indications de RUXIENCE®, de ses résultats d'essais cliniques de comparabilité et autres informations et après débat et vote, la CT stipule : “La Commission considère que le SMR par RUXIENCE® 100 mg et 500 mg (rituximab), solution à diluer pour perfusion, est important dans l'ensemble des indications de l'AMM. La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les indications et aux posologies de l'AMM”. D'autre part “Cette spécialité est un biosimilaire qui n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport au médicament biologique de référence, MABTHERA® 100 mg et 500 mg (rituximab), solution à diluer pour perfusion” (33).

5.1.2 Vers une évaluation clinique harmonisée à l'échelle européenne : enjeux et mise en œuvre du règlement HTA (UE) 2021/2282

Le nouveau règlement (UE) 2021/2282, adopté en décembre 2021 et applicable à partir de janvier 2025, marque une étape majeure dans l'Harmonisation des évaluations des technologies de santé (HTA) au sein de l'Union européenne. Il introduit une évaluation clinique conjointe obligatoire pour certains médicaments innovants et dispositifs médicaux à haut risque. L'objectif est d'accélérer l'accès des patients aux innovations thérapeutiques, grâce à la réduction de la redondance administrative, et de renforcer la coopération scientifique des Etats membres de l'UE. Ce nouveau processus d'évaluation des médicaments et dispositifs médicaux est nommé le *Joint Clinical Assessment* (JCA). Cette évaluation se concentre uniquement sur les aspects cliniques et scientifiques. D'autre part, les stratégies relatives à la valorisation du bénéfice clinique et à la fixation du prix et du taux de remboursement par les systèmes de santé restent du ressort des autorités compétentes nationales. La mise en œuvre de cette évaluation conjointe impose aux pays membres de tenir compte des résultats du JCA dans leurs propres processus d'évaluation, incitant ainsi à une harmonisation progressive des méthodologies, notamment en matière de comparateurs pertinents ou de conception des essais cliniques. Ainsi l'EMA se retrouve dans un rôle central dans l'évaluation des candidats médicaments / dispositifs médicaux et mobilise les agences nationales telles que la HAS, activement engagées dans le consortium EUnetHTA21 et le *Heads of Agencies Group*. L'application du règlement se fera progressivement. Elle a débuté en janvier 2025 pour les médicaments anticancéreux en primo-inscription et les thérapies innovantes. Par la suite, en 2028, elle s'étendra aux médicaments orphelins, et en 2030 à l'ensemble des médicaments et à certains dispositifs médicaux. Cette réforme ambitieuse, bien qu'encore en phase de transition, est le fruit d'un long processus initié dès 2006 avec la création d'EUnetHTA. Elle constitue une avancée majeure vers une HTA européenne plus cohérente, bien que des incertitudes subsistent quant à sa mise en œuvre concrète et aux conditions de son intégration dans les processus nationaux.

5.1.3 Fixation du taux de remboursement des médicaments biosimilaires:

La fixation du taux de remboursement des biosimilaires suit la même règle que celle s'appliquant aux autres médicaments. En effet c'est le niveau de SMR adopté par la CT qui servira d'outil et d'éclairage scientifique et clinique à l'Uncam et au ministère de la santé dans le processus de fixation du taux de remboursement. Les différents taux de remboursement en fonction du SMR sont présentés en figure 15 :



Figure 15 : Fixation du taux de remboursement en fonction du SMR (47)

Il est important de noter que les médicaments irremplaçables et coûteux, dont la majorité sont des médicaments biologiques, sont remboursés à 100%.

5.1.4 Fixation du prix des médicaments biosimilaires:

Le médicament biosimilaire a pour principal objectif d'améliorer l'accès aux traitements tout en permettant de mieux contrôler les dépenses publiques en matière de santé. Il représente une alternative équivalente au médicament biologique de référence, une fois que le brevet a expiré. Ainsi la stratégie de fixation des prix des biosimilaires obéit à une logique économique spécifique, régie par l'accord cadre du 5 mars 2021, signé entre le CEPS et les Entreprises du médicament (Leem). Lorsqu'un premier biosimilaire arrive sur le marché de la ville, son Prix fabricant hors taxes (PFHT) est fixé en décote de 40% du PFHT du biomédicament de référence, qui lui-même subit une réduction de 20%. Par la suite, à 24 mois et/ou 42 mois après l'introduction du premier biosimilaire, une analyse des parts de marché respectives du biosimilaire et du bioréférent sont réalisées par le CEPS. Les PFHT du biosimilaire ainsi que du médicament de référence pourront à nouveau être abaissés en fonction de la pénétration du biosimilaire sur le marché. Les seuils de décotes sont présentés en figure 16. À partir de 60 mois le CEPS pourra faire converger le prix du médicament bioréférent vers celui du biosimilaire. (48,49)



Figure 16 : Fixation et régulation du prix des médicaments inscrits sur la liste de référence des groupes biologiques similaires en ville (49)

Par ailleurs à l'hôpital, en ce qui concerne les médicaments inscrits sur la liste en sus ou les médicaments en rétrocession, une décote de 30% du PFHT est appliquée au médicament bioréférent et au médicament biosimilaire. Elle est calculée à partir du prix du bioréférent avant l'accès au marché du premier biosimilaire. De plus, le mécanisme des appels d'offres hospitaliers et les importants volumes des commandes des centrales d'achats des groupes hospitaliers peuvent conduire les laboratoires à baisser d'avantage le prix des médicaments. En contrepartie de prix plus bas, le référencement au sein de centrales d'achats ou de groupes d'hôpitaux, souvent annuel et reconductible pour deux ou trois ans, permet aux acteurs industriels de mieux anticiper dans le temps. La prévisibilité des volumes de production permet ainsi d'optimiser au maximum l'utilisation des outils de production et de réaliser des économies d'échelle (50).



Figure 17 : Fixation et régulation du prix des médicaments en rétrocession et des médicaments inscrits sur liste en sus (50)

5.1.5 Le circuit de financement des médicaments en France:

Il existe deux grands circuits de financement du médicament en France : le circuit « ville » et le circuit « hôpital ».

Les médicaments remboursables qui sont vendus en officine sont inscrits sur la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux, dite liste « sécurité sociale », tandis que les médicaments vendus aux groupes hospitaliers sont inscrits sur la liste des spécialités pharmaceutiques agréées à l'usage des collectivités et divers services publics. Cela concerne notamment les

médicaments en intra Groupe homogène de séjour (GHS), les médicaments remboursés en sus des GHS et les médicaments délivrés en rétrocession.

En principe, les médicaments délivrés à l'hôpital sont pris en charge dans le cadre du GHS. Le GHS est un forfait qui est attribué par l'Uncam aux établissements de santé pour chaque séjour hospitalier. C'est un tarif unique calculé en prenant en compte les séjours similaires en termes de pathologies et ressources mobilisées, censé couvrir l'ensemble des dépenses liées à la prise en charge du patient. Toutefois les traitements onéreux sont exclus de ce forfait. Ces spécialités pharmaceutiques sont inscrites sur la liste en sus. C'est-à-dire que ces spécialités pharmaceutiques seront financées en sus du forfait GHS. Enfin, il existe également les spécialités pharmaceutiques hospitalières inscrites sur la liste de rétrocession. Ce sont des médicaments qui présentent des contraintes particulières en ce qui concerne leur distribution, dispensation et /ou administration. Ces médicaments inscrits sur la liste de rétrocession suivent le circuit hospitalier du médicament, car délivrés en établissement de santé. Cependant, les dépenses associées à ces médicaments sont rattachées aux dépenses de ville.

Les spécialités inscrites sur la liste de la Sécurité sociale, sur la liste de rétrocession et sur la liste en sus sont soumis à une négociation de prix avec le CEPS, que nous avons précédemment décrit dans la partie « 4.1.1. Programme d'évaluation des médicaments par la Haute Autorité de Santé ». Cependant, le prix des médicaments pris en charge dans le cadre des GHS est libre. Dans ce contexte, leurs prix de vente est fixé librement par le laboratoire pharmaceutique et encadré par un marché établi entre l'établissement hospitalier et le laboratoire (51) (52) (53).

5.1.6 Étude de cas : Fixation du prix des spécialités contenant du Rituximab à 500mg/50mL en forme injectable

Nous allons à présent analyser un cas pratique de fixation du prix des médicaments biosimilaires à travers l'étude du rituximab. Plus précisément, nous nous intéresserons aux spécialités contenant du rituximab injectable dosé à 500mg/50mL.

Préalablement à toute interprétation des données, il est essentiel de rappeler que le rituximab constitue une spécialité pharmaceutique inscrite sur la liste en sus, ce qui implique un mode de financement spécifique distinct du GHS (54). Nous mènerons nos analyses à partir de données brutes qui ont été extraites à partir de la base de données du Gers (55) ; Elles ont par la suite été filtrées et nettoyées sur le logiciel PowerBI avant de finalement être exploitées et modélisées sur Microsoft Excel©. Ces données extraites représentent « l'historique des ventes en volumes (unités de prises) des spécialités à base de

rituximab 500 mg/50 ml (forme injectable), filtrées par marques, en France, de 2014 à 2023 » et l'« Historique des ventes en chiffres d'affaires (EUR) des spécialités à base de rituximab 500 mg/50 ml (forme injectable), filtrées par marques, en France, de 2014 à 2023 ». Elles sont représentées respectivement en Figures 18 et 19.

Les volumes de ventes présentés correspondent au nombre d'Unités de conditionnement distribuées (UCD), ou aussi appelé unités de prise. Dans le cas du rituximab, une unité de prise correspond à une injection, celle-ci étant conditionnée en flacon unitaire. Ainsi, le volume de vente correspond au nombre de boîtes vendues. Par ailleurs, l'ensemble des chiffres d'affaires qui seront analysés dans cette partie a été converti en euros (EUR).

Il est important de souligner que la base du Gers obtient ses données à partir d'une méthode d'extrapolation issue d'un échantillonnage de données collectées auprès de sources variées, telles que des hôpitaux ou des officines. Ainsi, les données présentées en figure 18 et 19, qui nous serviront de base pour la suite de notre analyse, doivent être interprétées comme des estimations, représentatives de la réalité, sans toutefois refléter avec exactitude les volumes et montants réellement enregistrés dans les systèmes de gestion hospitaliers ou officinaux.

Les données ont été extraites de la base de données du Gers en octobre 2024. Elles seront essentielles à notre analyse quantitative, visant à illustrer et modéliser les fluctuations du marché et des politiques de prix des médicaments biologiques à base de rituximab lors de la pénétration sur le marché de son premier biosimilaire. Nous évaluerons par la suite si l'introduction des biosimilaires du rituximab a permis de générer des économies pour le système de santé en France

Historique des ventes en volumes (unités de prises) des spécialités à base de rituximab 500 mg/50 ml (forme injectable), en France, de 2014 à 2023		2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
Marque	Arché	377 358	380 852	386 720	389 868	383 317	383 099	377 846	372 803	369 924	377 898
Rituximab	Sandoz					21 252	28 537	31 876	32 812	133 037	133 878
	Celltrion					8 096	105 408	126 162	114 366	63 361	7 038
	Pfizer								8 245	29 180	25 287
Total Marché		377 358	380 852	386 720	389 868	383 317	383 099	377 846	372 803	369 924	377 898

Figure 18 : Historique des ventes en volumes (unités de prises) des spécialités à base de rituximab 500 mg/50 ml (forme injectable), en France, de 2014 à 2023

Évolution des ventes en chiffres d'affaires (EUR) des spécialités à base de rituximab 500 mg/50 ml en France, de 2014 à 2023											
	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	Total
MABTHERA Roche	271 857 746	274 095 946	251 988 656	221 093 228	47 058 207	16 131 485	8 532 358	5 922 298	3 125 628	2 548 343	1 710 882 957
RITUXIMA Sandoz					17 853 241	32 812 851	38 658 983	39 050 084	29 983 733	41 640 229	
TRUXIMA Celltrion				10 792 547	10 613 475	10 043 039	8 745 126	4 715 583	4 080 480	6 711 513	
RIVIUMICE Pfizer							5 820 718	20 148 018	13 743 620		
Total Marché	271 857 746	274 095 946	251 988 656	241 896 163	145 860 747	93 079 866	125 571 247	95 837 689	57 376 744	68 641 505	1 710 882 957

Figure 19 : Historique des ventes en chiffres d'affaires (EUR) des spécialités à base de rituximab 500 mg/50 ml (forme injectable), en France, de 2014 à 2023

Nous observons en figure 18 que les volumes de ventes du rituximab sont restés globalement stables entre 2014 et 2023, fluctuant entre 165 000 et 183 000 boîtes vendues par an. Cette stabilité témoigne d'une demande constante sur le marché au cours des dix dernières années. Cette tendance semble cohérente, dans la mesure où la prescription de rituximab est corrélée à l'incidence des pathologies pour lesquelles il est indiqué. Or, ces dernières n'ont pas connu d'évolution majeure sur cette période.

C'est dans cette perspective qu'il devient pertinent de s'intéresser, non plus aux volumes de ventes globales, mais plutôt à la part des marchés, c'est-à-dire à la manière dont se répartissent ces volumes de ventes, entre le médicament de référence, MABTHERA®, et les biosimilaires du rituximab. Ainsi, l'objectif est d'observer les dynamiques du marché au cours du temps pour mesurer l'impact et la performance des biosimilaires du rituximab sur le marché français. Nous avons ainsi calculé la part de marché de chaque produit par année à partir de la formule suivante :

$$\text{Part des marché du produit } (x) = \frac{\text{Volume de ventes produit } (x)}{\text{Volume de ventes total du marché}}$$

Ces ratios sont représentés dans le tableau en figure 20 :

Évolution des parts de marché en volumes des spécialités de rituximab 500 mg/50 mL en France (2014–2023)											
	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	Total
MABTHERA Roche	100,00%	100,00%	100,00%	94,54%	50,81%	10,83%	6,12%	4,38%	2,49%	2,37%	
RITUXIMA Sandoz						11,38%	21,39%	26,37%	53,70%	50,18%	75,21%
TRUXIMA Celltrion					1,53%	3,73%	6,77%	14,31%	16,57%	4,84%	7,63%
RIVIUMICE Pfizer								4,37%	11,89%	14,48%	
Total Marché	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%

Figure 20 : Évolution des parts de marché en volumes des spécialités de rituximab 500 mg/50 mL en France (2014–2023)

Nous observons sur ce tableau que les parts de marché du MABTHERA® représentent 100% du marché du Rituximab jusqu'en 2016, dernière année avant la mise sur le marché du médicament biosimilaire TRUXIMA®. À partir de 2017, le MABTHERA® et le TRUXIMA® vont se partager les parts du marché. Les volumes de ventes de la spécialité de référence s'effondrent dès la première année de lancement de

ce premier biosimilaire. Le MABTHERA® ne représentera plus que 30% des ventes en volume du marché total. À chaque nouvelle introduction d'un nouveau biosimilaire sur le marché, le MABTHERA® va perdre des parts du marché. En 2019, après l'arrivée du RIXATHON®, le MABTHERA® ne représente plus que 10,65% du marché. Les biosimilaires représentent une part de marché grandissante face au MABTHERA®, qui en 2023 ne représentait plus que 2,67% des parts de marché. Finalement, le RIXATHON® (SANDOZ) domine aujourd'hui le marché en représentant plus de 75% des boîtes vendues en France. De plus, tous les autres biosimilaires représentent aujourd'hui une part des marchés plus importante que celle de la spécialité de référence. Nous avons donc mis en évidence que l'introduction des biosimilaires du rituximab a provoqué un effondrement rapide et durable de la prescription et de l'utilisation du médicament biologique de référence, au profit d'une dynamique favorable à la diffusion des biosimilaires.

L'historique des PFHT de ces différents produits n'étant pas rendu public sur la base des médicaments et informations tarifaires (BdMIT) de l'assurance maladie (56), nous avons calculé des hypothèses de PFHT des spécialités à base de rituximab 500 mg/50 mL en France, de 2014 à 2023. Pour cela, nous avons réalisé nos calculs à partir de la formule suivante :

$$\text{Estimation du PFHT du produit}(x) \text{ pour l'année}(n) =$$

$$\frac{\text{Chiffre d'affaire (EUR) année (n) du produit (x)}}{\text{Volume de vente année (n) du produit (x)}}$$

Les résultats ont été conditionnés dans le tableau présenté en figure 21 :

		Hypothèses de prix fabricant hors taxes (PFHT) (EUR) des spécialités à base de rituximab 500 mg/50 mL en France, de 2014 à 2023									
		2014	2015	2016	2017*	2018	2019	2020	2021	2022	2023
MABTHERA	ROCHE	1 530	1 530	1 530	1 439	831	830	706	706	539	494
RIXATHON	SANDOZ					831	831	706	434	301	811
TRUXIMA	CELLTIVION				1 187	955	831	706	706	531	494
RUXIENCI	Pfizer							706	523	494	

Figure 21 : Hypothèses de Prix fabricant hors taxes (PFHT) (EUR) des spécialités à base de rituximab 500 mg/50 mL en France, de 2014 à 2023

A la lecture de ce tableau, nous observons une diminution progressive du PFHT des produits au cours du temps. En 2014, le montant du prix du MABTHERA® était de 1530€. Son PFHT diminue progressivement à chaque nouvelle introduction de biosimilaire, pour atteindre 494€ en 2023. Nous observons que la baisse de prix s'opère à chaque nouvelle introduction de biosimilaire sur le marché. Ainsi le lancement du TRUXIMA® en 2017 s'est accompagné d'une chute marquée du prix de MABTHERA®, qui passe de 1530€ en 2016 à 831€ en 2018. Par ailleurs, le lancement du biosimilaire RUXIENCI® en 2021 s'est accompagné d'une diminution du PFHT des médicaments de référence et

des biosimilaires, passant de 706€ en 2021 à un PFHT avoisinant les 530€ en 2022. Finalement, l'ensemble des spécialités atteignent un *flat price* avoisinant les 494€ en fin 2023. Cependant, le RIXATHON® se démarque par un prix de vente plus faible que ses concurrents depuis 2021 et un PFHT de 311€ en 2023.

Globalement, ces données illustrent une tendance de convergence des prix au fil du temps, reflet d'une politique économique visant à maîtriser les dépenses en santé, tout en favorisant l'accès aux médicaments biologiques.

Nous avons poursuivi notre étude par l'analyse des taux de décote des médicaments contenant du Rituximab à la suite de l'introduction des biosimilaires du Rituximab sur le marché. Les résultats conditionnés et présentés en figure 22 ont été obtenus à partir de la formule suivante :

$$\text{Évolution du PFHT} = \frac{\text{PFHT année } (n) - \text{PFHT année } (n-1)}{\text{PFHT année } (n-1)}$$



Figure 22 : Évolution hypothétique du PFHT des spécialités de rituximab 500 mg/50 mL en France (2014–2023)

La figure 22 représente l'évolution hypothétique des PFHT des spécialités de référence du rituximab et de ses biosimilaires, dosés à 500mg/50mL en France entre 2014 et 2023. Une dynamique de diminution globale des prix est mise en évidence par les figures 21 et 22. De plus, nous pouvons observer une convergence progressive des prix entre l'ensemble des spécialités, qu'elles soient de référence ou des biosimilaires. Cette tendance s'inscrit dans le cadre des mécanismes incitatifs à la substitution prévus par les autorités de santé, notamment l'accord-cadre du 5 mars 2021 entre le CEPS et le Leem, qui prévoit une harmonisation tarifaire entre princeps et biosimilaires, notamment pour les produits listés en sus.

Cependant, dans les résultats de notre analyse et conditionnés dans la figure 22 on ne retrouve pas systématiquement ce schéma théorique. Cela peut être expliqué par différentes raisons. Tout d'abord, cette discordance peut résider dans la méthodologie employée. Les PFHT ont été déterminés à partir du rapport entre les chiffres d'affaires et les volumes de ventes annuels, ce qui ne permet pas de capter les fluctuations infra-annuelles ni les effets d'opérations commerciales spécifiques. Par ailleurs, ces données proviennent d'une base construite sur extrapolation à partir d'un échantillon, ce qui induit un niveau d'approximation. De surcroit, notre approche ne prend pas en compte les remises commerciales additionnelles accordées par les laboratoires pharmaceutiques aux centrales d'achats et groupes hospitaliers en réponses aux appels d'offres. Ces pratiques affectent le prix réel des médicaments et des coûts associés.

Ces mécanismes de remises additionnelles pourraient être une explication des PFHT et des taux de décote observés concernant la spécialité RIXATHON®. Cela traduirait ainsi une stratégie commerciale plus agressive fondée sur un positionnement de prix attractif de SANDOZ pour essayer de capturer davantage de parts de marchés. Nous avons en effet observé que le RIXATHON® bénéficie par ailleurs d'une pénétration particulièrement forte avec plus de 75 % de parts de marché.

Finalement, malgré les limites méthodologiques, nous avons pu mettre en évidence une tendance globale de diminution et de convergence des PFHT entre biosimilaires et médicaments de référence. Elle illustre l'effet de la concurrence sur le marché hospitalier et confirme que l'introduction des biosimilaires modifie, à la fois la dynamique tarifaire et la répartition des volumes de prescription.

5.2. Économie des biosimilaires en France

Depuis plusieurs décennies les dépenses nationales dans le secteur de la santé tendent à augmenter, notamment en raison du vieillissement de la population, du développement des maladies chroniques et de l'augmentation du nombre de thérapies innovantes aux prix élevés comme les biomédicaments. D'autre part, les médicaments biologiques représentent 35% des dépenses pharmaceutiques en Europe, avec un taux de croissance environ égal à 11,6% sur la période de 2016 à 2022. C'est dans ce contexte qu'assurer l'accès aux médicaments et à des soins de qualité, tout en maîtrisant les dépenses de santé devient un défi en raison d'un cadre budgétaire et financier qui est de plus en plus contraint en France. Il devient donc nécessaire de trouver des solutions pour répondre simultanément à ces deux impératifs. C'est ainsi que les médicaments biosimilaires présentent une opportunité d'accès élargi des médicaments biologiques pour les patients tout en assurant la pérennité du système de santé.

À travers cette partie nous allons explorer quels impacts économiques ont engendré les biosimilaires sur le système de soins en France.

5.2.1 Un système de santé sous tension : la nécessité de générer des économies durables

La crise sanitaire de 2020 a été responsable d'une augmentation historique du déficit financier de l'Assurance Maladie, avec un solde négatif entre les recettes et les dépenses sur une année prévue par la LFSS qui s'élevait à plus de 30,4 milliards d'euros. Ainsi, la pandémie a rompu la dynamique des recettes de la décennie précédente. Finalement, en 2023, la stabilité financière de l'Assurance Maladie a connu une nette amélioration par rapport à 2022, avec un déficit qui a connu une réduction significative en s'établissant à 11,1 milliards d'euros. La réduction du déficit s'explique principalement par la quasi-disparition des dépenses liées à la Covid-19. En outre, le retour à un niveau de PIB comparable à celui d'avant-crise, ainsi que la hausse significative de la masse salariale soumise à cotisations, ont également contribué à l'amélioration de la situation financière de l'Assurance Maladie. À la fin de l'année 2023, la Caisse d'amortissement de la dette sociale (Cades) a pris en charge la quasi-totalité des déficits passés de la branche maladie de la Sécurité sociale. Entre 2011 et 2023, elle a versé au total 144,4 milliards d'euros pour couvrir des déficits cumulés s'élevant à 145,05 milliards d'euros, enregistrés entre 2009 et 2022. L'écart entre les déficits à couvrir et les montants réellement versés est donc limité à 0,65 milliard d'euros. Cependant, à ce léger différentiel s'ajoute un nouvel élément : le déficit enregistré par la branche maladie pour l'année 2023, qui atteint 11,1 milliards d'euros. Ce déficit, plus important que prévu, vient alourdir à nouveau la charge financière globale du système. Les prévisions financières à moyen et long terme, établies dans le cadre de la LFSS pour 2024, tablaient jusqu'alors sur une stabilisation du déficit autour de 9 milliards d'euros par an jusqu'en 2027. Ces projections avaient été faites en décembre 2023,

avant la publication du solde définitif de l'exercice 2023. Or, le niveau plus élevé que prévu du déficit 2023 remet en question ces hypothèses optimistes. Il révèle une situation budgétaire plus fragile que celle anticipée, marquant ainsi un décalage entre les prévisions officielles et la réalité comptable. Cette divergence souligne les incertitudes persistantes quant à l'équilibre financier de la branche maladie à moyen terme, notamment en l'absence de réformes structurelles ou de nouvelles sources de financement.

Finalement, face à cette fragilité budgétaire persistante, il est indispensable d'identifier et de mobiliser de nouveaux leviers d'économies. À cet égard, le développement des biosimilaires représente une opportunité stratégique majeure pour réduire les dépenses de santé sans compromettre la qualité des soins (57).

5.2.2 Évaluation des économies réalisables grâce à l'introduction des biosimilaires

Pour le système de soins en France, les médicaments biosimilaires représentent un enjeu majeur dans une quête d'efficience et d'optimisation des dépenses de santé. En effet, comme nous l'avons vu auparavant, ces médicaments constituent une solution thérapeutique d'efficacité similaire que leur médicament de référence, tout en générant des économies substantielles. Ces économies sont générées grâce à 4 mécanismes complémentaires : la réduction immédiate du prix du princeps lors de l'introduction du biosimilaire, la concurrence créée par l'écart de prix entre princeps et biosimilaires plus attractifs, les décotes successives appliquées aux biosimilaires au fil du temps et la convergence progressive des tarifs entre biosimilaires et princeps. Toutefois, il est difficile de quantifier précisément la performance économique des biosimilaires, en raison des nombreuses variables et hypothèses qui les conditionnent, telles que l'évolution des tarifs de référence, le taux de pénétration variable selon les molécules, la dynamique concurrentielle, la répartition ville-hôpital, la conversion des volumes en unités standard, etc. La base de données sélectionnée (Cnam, IQVIA, Gers, etc.) est un autre facteur de variabilité dans ces études. Néanmoins, plusieurs auteurs d'études ont œuvré à chiffrer ces gains budgétaires pour les systèmes de soins français ou internationaux, proposant des méthodologies et des estimations afin d'accompagner les décideurs dans leurs politiques.

Une étude de quantification de l'impact budgétaire des biosimilaires en France sur la période couvrant 2010 à 2022, a été réalisée par la « Contract Research Organisation » (CRO) « IQVIA », en partenariat avec le laboratoire SANDOZ, une filiale de NOVARTIS spécialisée dans le générique et les biosimilaires. Cette compagnie a développé une méthodologie basée sur l'exploitation de « big datas ». Un cadre définissant le périmètre et les sources de données a été établi : l'entreprise a sélectionné 15 principes actifs concernés par au moins un biosimilaire et s'est appuyée sur les référentiels tarifaires de

la Caisse nationale d'assurance maladie (Cnam) pour les PFHT, ainsi que sur la base MIDAS (volumes et CA) pour les données de consommation en ville et à l'hôpital.

L'étude avait pour objectif de créer un modèle du marché français « sans biosimilaires » en calculant le chiffre d'affaires total hypothétique du marché des biomédicaments (comprenant les 15 principes actifs) des produits de référence en l'absence des biosimilaires, afin de le comparer au chiffre d'affaires réellement observé des biomédicaments. Les économies réalisées grâce à l'introduction des médicaments biosimilaires ont donc pu être déterminées comme la différence entre le CA modélisé et le CA réel. Cependant, afin de garantir la cohérence méthodologique, des hypothèses ont dû être formulées : Les prix ont été agrégés par trimestre quel que soit le mois de la baisse ; Certains dosages non biosimilaires ont été exclus du périmètre ; L'estimation des économies en ville a porté uniquement sur les produits dont la part de vente hospitalière est inférieure à 25 % ; Les produits mixtes, sans prix de référence Cnam, ont été valorisés au prix moyen MIDAS ; Enfin les prix de certaines molécules ont été ramenés à l'unité équivalente (IU, mg...).

$$\begin{aligned} CA \text{ modélisé} = \\ (UTS \text{ par dosage du produit référent} + UTS \text{ des biosimilaires}) \\ * \text{PFHT référent selon hypothèse Cnam} \end{aligned}$$

Avec :

UTS : Unité Total Standard

CA : Chiffres d'affaires

Finalement ce modèle a permis à IQVIA d'estimer que sur la période couvrant 2010 à 2022, les économies cumulées générées par l'accès au marché des biosimilaires en France s'élevaient à 2,38 milliards d'euros. 33% de ces économies ont été générées directement par l'effet prix des biosimilaires, c'est-à-dire par la politique de décote applicable sur l'ensemble des médicaments d'un même groupe biosimilaire, ainsi que par l'effet de concurrence du marché. D'autre part, 67% de ces économies sont imputables à l'utilisation des biosimilaires. Ce résultat constitue une preuve solide de l'impact budgétaire positif des biosimilaires : non seulement ils allègent significativement la facture de l'Assurance Maladie, mais ils instaurent également un cercle vertueux de concurrence et d'optimisation tarifaire qui profite à l'ensemble du système de santé (50).

Une étude de « l'IMS Health » complète les données d'IQVIA. Leur analyse portait sur les économies cumulatives potentielles pouvant être réalisées par les biosimilaires des 8 produits clé (top des ventes en CA) sur la période couvrant 2015 à 2020 dans l'EU5 (Allemagne, France, Royaume-Uni, Italie et Espagne) et aux États-Unis. Pour cela, ils ont construit 3 scénarii selon lesquels le lancement des

biosimilaires des médicaments biologiques ayant perdu leur exclusivité permettrait une décote des prix moyens des médicaments biologiques de respectivement 20%, 30% et 40%. Les résultats de cette analyse sont conditionnés dans la figure 23 (58) :

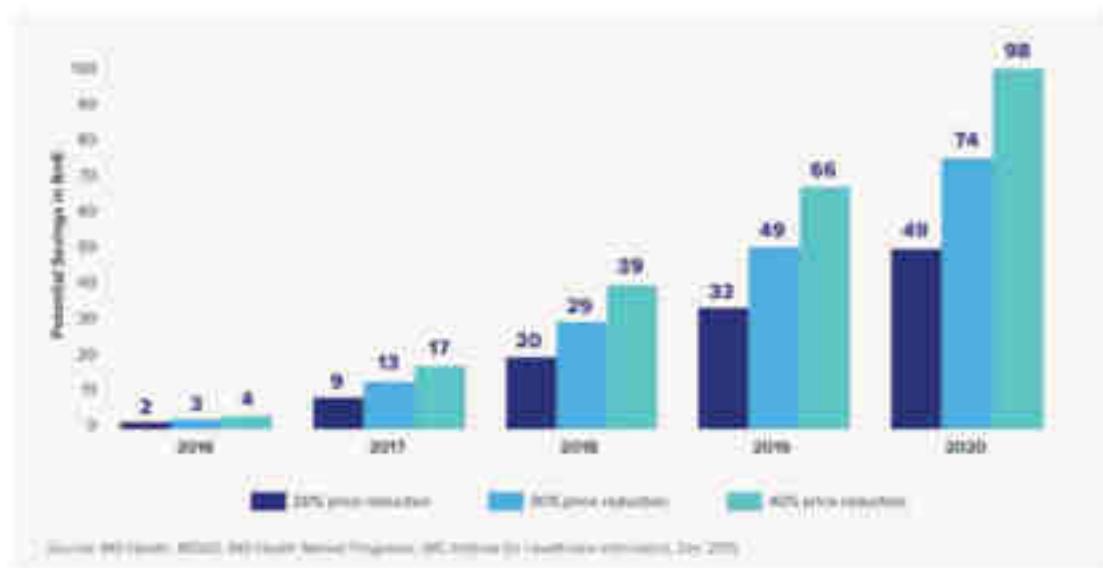


Figure 23 : Économie potentielle réalisable grâce aux biosimilaires, pour les 8 produits clé (top des ventes en CA) entre 2015 et 2020

Ainsi à la suite de ces analyses, les experts estiment qu'une économie entre 49 et 98 milliards d'euros a pu être réalisée grâce aux décotes générées par les biosimilaires des 8 produits clés de l'époque entre 2015 et 2020 dans l'EU5 et les USA.

Dans son rapport « charge et produits », la Cnam estime que le potentiel de réduction du budget annuel des médicaments grâce aux médicaments biosimilaires est de l'ordre de 100 millions d'euros par an, dont 40 millions ont pu être mobilisables entre en 2022 et 2023, si l'objectif national du taux de pénétration des biosimilaires à 80% est atteint dès 2022 (59). Cependant ces résultats sont à nuancer, car d'après une étude nommée « *The French Biosimilars Market : Situation Analysis & 2027 Perspectives* » menée par la société française « *Smart Pharma Consulting* », l'objectif de pénétration des biosimilaires est atteint pour le secteur hospitalier mais bien en au-delà dans le secteur de la ville. En effet, en officine le taux de pénétration des biosimilaires était uniquement de 31% (en volume) en 2024 (60).

5.2.3 La chute des brevets des médicaments biologiques, un catalyseur du marché des biosimilaires

Une dynamique s'amorce dans le paysage pharmaceutique européen avec la chute des brevets et donc la perte d'exclusivité de certains médicaments biologiques de référence. Ce sont plus de 110 biomédicaments dont les brevets arriveront à échéance au plus tard en 2032 qui permettront ainsi la pénétration des biosimilaires sur le marché. Parmi ces 110 substances actives, 22 sont stratégiques, et chacune d'entre elles représente plus de 400 millions d'euros de dépenses annuelles dans le top 5 des pays européens. Ces molécules sont indiquées en majorité dans les aires thérapeutiques que sont l'oncologie et l'immunologie. Au 1er mai 2024, nous dénombrions 22 substances actives de référence disposant d'ores et déjà d'au moins un biosimilaire commercialisé, totalisant 67 médicaments biosimilaires répartis sur 13 aires thérapeutiques. L'accès au marché des biosimilaires constitue un levier économique majeur pour le système de soins français, en favorisant la concurrence et par conséquent en abaissant les coûts de traitements. La figure 24 ci-dessous représente les 22 principaux biomédicaments qui perdront leur brevet d'ici 2032, soulignant ainsi le potentiel croissant d'économies à venir.

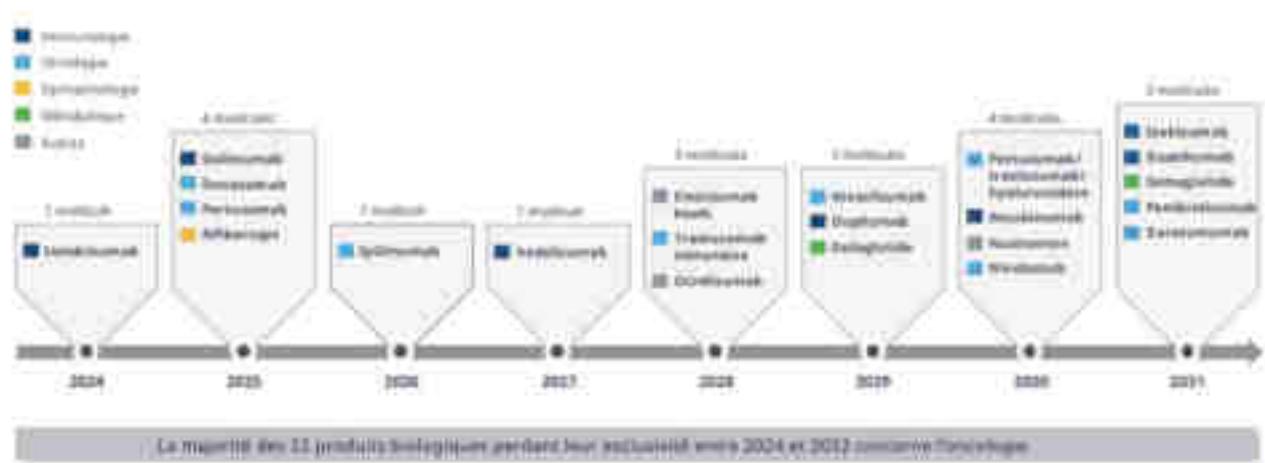


Figure 24 : Médicaments biologiques perdant leurs brevets par année (2024-2032) (50)

5.3. Freins structurels et dynamiques concurrentielles à l'adoption des biosimilaires en France

5.3.1 L'interchangeabilité chez les patients déjà traités : un frein organisationnel majeur

Actuellement 80% des patients naïfs de traitements sont initiés par un médicament biosimilaire à l'hôpital. Ainsi, les actions à court terme à mener pour améliorer la performance commerciale des biosimilaires concerne surtout les patients déjà suivis et traités par un médicament biologique de référence (59). L'interchangeabilité d'un traitement en faveur d'un médicament biosimilaire est un processus long et complexe qui nécessite la mobilisation coordonnée de toute l'équipe médicale. Cette interchangeabilité doit être réalisée à un moment où la maladie du patient est stabilisée. De plus, il est nécessaire d'obtenir le consentement éclairé du patient pour réaliser ce changement. Or les mesures incitatives actuellement mises en place ne s'adressent pas ou peu aux patients. Ces derniers ne perçoivent pas ou mal l'intérêt individuel et collectif de l'usage des médicaments biosimilaires. Ce déficit de sensibilisation, conjugué à l'absence généralisée d'accompagnement pédagogique, constitue un frein majeur à leur diffusion. Sans outils de communication adaptés ni ressources éducatives accessibles, les patients restent souvent réticents à tout changement de traitement, ce qui limite considérablement le potentiel de substitution dans la population déjà traitée. De plus, il a été constaté que l'interchangeabilité semble plus simple à instaurer chez des patients pour lesquels le médicament biologique utilisé est un traitement de soutien, c'est-à-dire un médicament temporaire, représentant souvent une prescription unique. Au contraire, il est d'autant plus difficile d'initier un changement de médicament biologique de référence par un biosimilaire chez des patients pour lesquels le médicament biologique utilisé constitue le traitement de fond d'une maladie chronique. En effet, ce sont des patients qui connaissent mieux et qui sont plus attachés à leur produit. Ainsi, les traitements utilisés dans le cadre d'Affections de longue durée (ALD) et dispensés en officine, sont plus difficiles à interchanger. Ceci tend à expliquer la pénétration plus lente des médicaments biologiques similaires sur le marché de ville en France (61).

5.3.2 La force de la preuve comme vecteur différencié d'appropriation des biosimilaires

La problématique de force de preuves fait partie intégrante des obstacles structurels à l'adoption des médicaments biosimilaires. Comme nous l'avions étudié précédemment, la procédure d'obtention d'AMM des biosimilaires comprend un système d'extrapolation des indications. C'est-à-dire qu'à travers une démonstration robuste de la similarité physico-chimique et de la similarité clinique dans une indication donnée, l'AMM du biosimilaire peut être élargie à l'ensemble des indications du biomédicament biosimilaire, sans pour autant avoir été testée dans ces dernières. Ce système

d'extrapolation est scientifiquement et règlementairement cohérent. Pour autant, cette démarche suscite chez certains prescripteurs une réticence, particulièrement lorsque les preuves cliniques directement applicables à leur champ thérapeutique font défaut. Par exemple, dans le cas de l'adalimumab, les rhumatologues et dermatologues ont bénéficié d'une documentation scientifique précoce et spécifique, consolidant leur confiance dans l'équivalence des biosimilaires. En revanche, les gastro-entérologues, moins destinataires de publications ciblées, ont montré davantage de réticences. Cette tendance pouvait être observée dans le différentiel du ratio de prescription référence/biosimilaire entre ces deux groupes de spécialistes. À cet égard, la production et la diffusion de données de vie réelle apparaissent comme des instruments stratégiques majeurs pour dépasser ces réticences, en transformant progressivement l'expérience cumulative des prescripteurs en confiance institutionnalisée à l'égard des biosimilaires.

5.3.3 Stratégie de laboratoire de biomédicaments de références : le développement des formes hybrides des médicaments biologiques de référence

Le développement de nouvelles formes galéniques, dosages et formulations des médicaments biologiques de référence peut entraver la performance et la pénétration des médicaments biosimilaires sur le marché. En effet, ces innovations, souvent protégées par de nouveaux brevets, prolongent l'exclusivité commerciale du produit d'origine et retardent l'adoption des alternatives biosimilaires. Le développement de la forme à injection sous-cutanée du MABTHERA® (rituximab) a engendré la baisse retardée des parts de marché du médicament biologique de références du rituximab. Cependant, il est important de souligner que, bien que la performance des médicaments biosimilaires puisse être ralentie par l'introduction de formes hybrides des médicaments biologiques de référence, ce phénomène peut néanmoins générer des économies. À ce titre, l'étude SCuBA (Bénéfices médico-économiques des formes sous-cutanées de trastuzumab et de rituximab en hospitalisation de jour) a cherché à évaluer les avantages médico-économiques associés à cette évolution. Pour cela, les chercheurs ont lancé une investigation observationnelle dans 36 services d'hôpital de jour. Les données qui ont été collectées par ces derniers sont les suivantes : la capacité d'accueil, le nombre de séances de chimiothérapie, les durées d'occupation d'une place et la capacité de production de l'unité de pharmacie oncologique. Le nombre de séances rendues possibles grâce à l'utilisation des formes sous-cutanées à la place des formes intraveineuses en 2016 a été calculé et valorisé sur la base de la Tarification à l'activité (T2A). Finalement, cette étude a permis de mettre en évidence que la forme sous-cutanée du rituximab a permis de réduire de 73,8% la durée moyenne d'occupation d'une place en service. Cela représente ainsi un nombre moyen de séances supplémentaires rendues possibles par le service d'environ 242. Finalement le gain associé à l'utilisation de la forme sous-cutanée était de 111 388€ par an et par service en moyenne. Le principal avantage clinique du rituximab sous-cutané réside dans la simplification et l'accélération

du parcours de soins, tout en maintenant une efficacité et une sécurité comparables à la voie intraveineuse. En plus d'un gain économique, ce nouveau mode d'administration améliore également l'expérience patient et l'organisation des soins, sans compromis sur la prise en charge thérapeutique (62) (63).

Par ailleurs, le développement de formes combinées, telles que PHEZGO®, une association fixe de trastuzumab et de pertuzumab, a entraîné un transfert inattendu des volumes de vente vers cette nouvelle spécialité. Cette formulation innovante offre un bénéfice clinique notable en améliorant le confort du patient par une injection unique, tout en réduisant le temps de mobilisation du personnel soignant. En outre, l'association fixe bénéficie d'une nouvelle protection par brevet, ce qui permet au laboratoire de prolonger la période d'exclusivité commerciale et de retenir des parts de marché face à la concurrence des biosimilaires.

Certaines entreprises exploitent des stratégies de changement de dosage afin d'étendre leur monopole. Une illustration parfaite de ce point est le cas de LANTUS® (insuline glargin) 100 U/ml, un analogue de l'insuline basale développé par le laboratoire SANOFI et dont le brevet est arrivé à échéance en 2015. Le laboratoire ayant anticipé le lancement de médicaments biosimilaires qui entreraient en concurrence directe avec son produit a mis en place une nouvelle stratégie. Cette entreprise a commercialisé le TOUJEO®, une insuline glargin dosée à 300 UI/ml. Il s'agit de deux produits contenant la même substance active, cependant le dosage trois fois plus concentré du TOUJEO® a un impact sur la cinétique du médicament. En effet, à dose équivalente, le volume de TOUJEO® à injecter est plus faible, entraînant ainsi la formation d'un dépôt sous-cutané plus dense et une diffusion plus lente dans l'organisme. Ce phénomène se traduit par une courbe d'action plus plate, une durée d'action prolongée (jusqu'à 36 heures) et une réduction des épisodes d'hypoglycémies nocturnes par rapport à LANTUS®. Ces caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques justifient une amélioration clinique et donc d'orienter progressivement les médecins à la prescription de TOUJEO® avant l'accès au marché des biosimilaire de l'insuline glargin 100 U/ml. Ce nouveau brevet obtenu par SANOFI rend ainsi ce produit juridiquement distinct et donc inaccessible aux biosimilaires de LANTUS®. Ainsi la taille du marché réellement disponible pour les médicaments biosimilaires a été considérablement réduite.

Ces différentes études de cas dépeignent de quelle manière les formes "hybrides" ou "modifiées" peuvent constituer une barrière stratégique à l'entrée des biosimilaires, en contournant leur champ de substitution sans rompre complètement avec la molécule de référence (64) (61).

5.3.4 Des coûts élevés et une rentabilité incertaine : un frein majeur pour les industriels

Le risque financier que représente le développement d'un médicament biosimilaire pour un laboratoire est l'un des principaux freins à l'essor économique de ces derniers, tant à l'échelle nationale qu'à l'international. Selon le cabinet de conseil en stratégie McKinsey & Company, le coût de développement d'un biosimilaire s'élève aujourd'hui à environ 100 à 300 millions de dollars (65). Les travaux de modélisation économique réalisés par Ranbhor et Kulkarni (2025), illustrent bien ce risque à travers une analyse fondée sur la méthode de la "Net Present Value" (NPV – valeur actuelle nette) (66).

La NPV est un outil classique d'évaluation économique utilisé pour mesurer la rentabilité potentielle d'un projet. Elle consiste à actualiser l'ensemble des flux financiers futurs attendus (recettes et dépenses), afin de les ramener à leur valeur présente, en tenant compte du temps, du coût du capital et du niveau de risque. L'idée est que de l'argent perçu dans le futur ne vaut pas autant qu'un montant équivalent aujourd'hui. La formule générale de la NPV est la suivante :

$$NPV = \sum [CF_t / (1 + r)^t] - \text{Initial investment}$$

Où :

- CF_t représente les flux de trésorerie prévus à l'année t
- r est le taux d'actualisation (réflétant le coût du capital et le risque)
- t est la période (exprimée en années)
- l'investissement initial correspond au coût de lancement du projet

Si la NPV est positive, cela suggère que le projet est susceptible de générer plus de valeur qu'il n'en coûte, et donc peut être considéré comme prospère.

Les auteurs de cet article ont établi des hypothèses de répartition des coûts à partir de données de référence industrielles. Ces dernières ne permettent pas de prédire avec exactitude les performances économiques d'un projet donné. Cependant, ces hypothèses permettent de refléter des logiques d'investissement et d'arbitrage propres aux laboratoires pharmaceutiques, confrontés à des niveaux de risques élevés et à une rentabilité incertaine, en particulier dans des marchés à faibles marges comme celui de la France. Ces hypothèses sont illustrées dans les figures 25 et 26 :

Process Development Cost	
Cell line development and optimization	\$8–12M
Analytical method development and validation	\$4–8M
Comparability studies relative to the reference product	\$5–7M
Process characterization studies	\$5–7M

Clinical Development	
Phase I Studies	
Clinical trial costs	\$6–8M
Clinical supplies	\$2–3M
Bioanalytical testing	\$1–2M
Phase III Studies	
Clinical trial execution	\$50–70M
Clinical supplies	\$15–20M
Bioanalytical testing	\$5–8M
Data management and analysis	\$3–5M

Figure 25 : Tableau de répartition hypothétique des coûts liés au développement d'un médicament biosimilaire

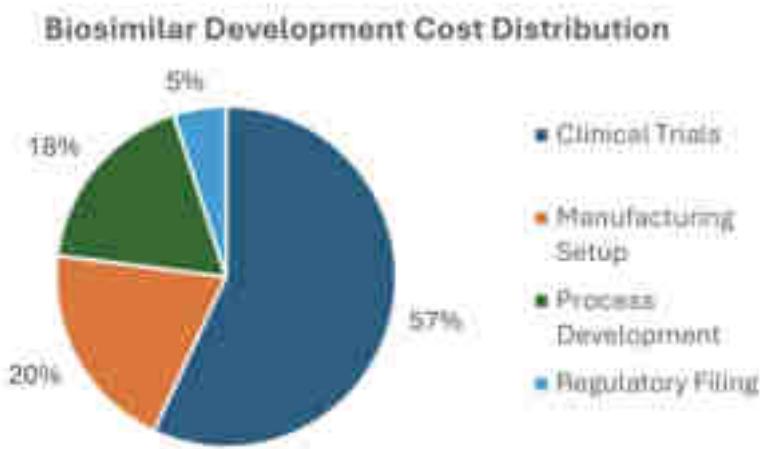


Figure 26 : Diagrammes illustrant la distribution des coûts de développement d'un médicament biosimilaire

Ces données mettent en lumière le coût élevé du processus d'industrialisation à grande échelle des médicaments biologiques (développement et production). En effet, la production des médicaments biologiques et biosimilaires est un processus plus complexe nécessitant la mise en place d'installations de production de haute technologie et d'être compliant à des normes de qualité très rigoureuses et plus contraignantes en comparaison à l'industrie chimique. Ainsi, les coûts inhérents à cette adaptation des sites de production et des personnels peuvent être responsables d'une réduction des marges bénéficiaires et rendre difficile la concurrence sur les prix avec les produits de référence et d'autres biosimilaires. D'autre part, nous constatons que la majorité des coûts du développement des biosimilaires est imputable

à la recherche clinique (57% des coûts de développement). Comme nous l'avions abordé au cours d'une partie précédente, en Europe et aux États-Unis, des démonstrations de la similarité physico-chimique et clinique des candidats médicaments biosimilaires avec leur médicament de référence, à travers notamment des études cliniques, doivent être réalisées pour que le biosimilaire puisse bénéficier d'une AMM. Cela s'oppose au système d'obtention d'AMM des génériques par exemple. Ces exigences supplémentaires auxquelles doivent répondre les laboratoires avant la commercialisation de leur produit, induit des coûts supplémentaires rendant ainsi le secteur des biosimilaires moins attrayants d'un point de vue industriel (67).

Pour aller plus loin, les auteurs ont utilisés un modèle de NPV ajusté au risque (*risk-adjusted Net Present Value*, rNPV), qui intègre des probabilités de succès spécifiques à chaque phase du développement pharmaceutique (préclinique, clinique, réglementaire, etc.). Celui-ci a été appliqué à trois études de cas de projets de développement de médicaments biosimilaires d'anticorps monoclonaux. À travers cette modélisation, les résultats révèlent que seuls les projets atteignant un pic de ventes annuel compris entre 250 et 300 millions de dollars présentent une NPV positive.

Pour mener leurs analyses, ces experts ont employé un second indicateur, le Taux de rendement interne (IRR) qui représente le taux de rentabilité annuel moyen du projet si l'ensemble des hypothèses du projet est vérifié. Dans l'étude en question, les projets rentables affichent un IRR compris entre 15,5 % et 18 %, ce qui est relativement élevé, mais suppose des conditions très favorables : une part de marché de 25 à 30 %, une entrée précoce sur le marché, ainsi qu'une forte optimisation industrielle. De plus, les auteurs ont mené une analyse de sensibilité qui met en exergue la fragilité économique des projets de développement de biosimilaires. En effet, une variation de $\pm 10\%$ sur les coûts de fabrication ou sur la part de marché entraîne une fluctuation de la NPV comprise entre ± 30 et 45 millions de dollars dans leur modèle. Ce constat illustre l'ampleur du risque financier associé au développement des biosimilaires.

Dans le contexte français, caractérisé par une politique de régulation des prix particulièrement rigide et des incitations économiques limitées, ce type de modélisation permet de mieux comprendre les réticences de nombreux laboratoires à s'engager sur ce segment. Le risque économique en amont se traduit ainsi par un frein direct à l'offre commerciale en aval, compromettant le dynamisme attendu du marché des biosimilaires.

De surcroît, bien que la perte d'exclusivité de certains médicaments biologiques représente une opportunité pour les acteurs des médicaments biosimilaires, nous constatons un manque d'attractivité pour un certain nombre de principes actifs. En effet, 70% des médicaments biologiques de référence qui perdront leur brevet d'ici 2028 et 97% des biomédicaments disposant d'une désignation orpheline et perdant leur brevet d'ici 2032 n'ont pour l'instant pas de médicaments biosimilaires concurrents en cours

de développement. Cela peut s'expliquer par plusieurs raisons. Tout d'abord, le faible potentiel économique et les tailles restreintes de populations de patients concernées par certains médicaments biologiques de référence, notamment dans le cas des médicaments à désignation orpheline, sont des freins à l'attractivité du développement industriel de certains médicaments biosimilaires. D'autre part la majorité des cas de pertes d'exclusivités concerne des biomédicaments utilisés en oncologie, domaines thérapeutiques dans lesquels les coûts associés à la recherche clinique sont particulièrement onéreux (nombre de patients à inclure, prix des comparateurs, médicaments de soutien etc...). De plus, comme nous l'avons vu précédemment la complexité de la production de certaines molécules, ainsi que les exigences règlementaires, qui conditionnent l'accès au marché, sont également identifiées dans ces freins industriels. En effet, en comparaison aux premiers médicaments biologiques ayant atteint le marché (ex : FILGRASTIM), les nouveaux et futurs médicaments biologiques (ex : Anticorps bispécifiques, Anticorps conjugués, CART-Cells etc...) se distinguent par des structures souvent plus complexes impliquant des exigences plus importantes en termes de matériel, de ressources humaines et de logistique.

Par ailleurs, les indications dans lesquelles sont prescrits les médicaments biologiques sont souvent en évolution, alimentées par les résultats de nombreuses recherches. Ainsi, le positionnement des lignes de traitements décrites et recommandations de bonne pratiques cliniques énoncées par les sociétés savantes sont changeantes dans le temps. En effet, l'utilisation d'un médicament biosimilaire peut ainsi être remise en question par l'arrivée de médicaments innovants offrant des bénéfices thérapeutiques supérieurs. Ces biosimilaires pourraient, à terme, connaître une diminution de leurs prescriptions et ainsi une chute de leurs ventes. C'était le cas par exemple de l'interféron bêta, indiqué dans le traitement de la sclérose en plaque. Il n'est désormais plus le traitement de première ligne, remplacé par des anticorps comme l'alemtuzumab, un anticorps monoclonal anti-CD52.

En somme, l'incertitude entourant le modèle économique, la durée d'exploitation et la compétitivité future des médicaments biosimilaires représentent un facteur de risque majeur pour les investissements des industriels du secteur pharmaceutique, compte tenu des délais, des coûts de développement, de production et de mise sur le marché qu'impliquent ce type de projet (50).

5.4 Politiques de soutien aux biosimilaires

Nous avons vu à travers les précédentes parties de ce travail bibliographique que les médicaments biologiques similaires ont été des sources d'économies importantes pour le système de santé français depuis leur introduction sur les marchés. Malheureusement, l'objectif de substitution à 80% des médicaments biologiques référents par les biosimilaires et inscrit dans la stratégie nationale de santé de 2018-2022 n'a pas été atteint. Les statistiques démontrent une réticence persistante de la part de certains patients, prescripteurs et pharmaciens vis-à-vis de la substitution des médicaments biologiques de référence par les biosimilaires, malgré des données de sécurité et d'efficacité robustes dans ce sens. Cette partie aura pour objectif de revenir sur les mesures d'incitations à l'utilisation des biosimilaires mises en place, puis de faire un état des lieux des perspectives et recommandations faites par les experts pour soutenir cette politique de percée des biosimilaires sur le marché.

5.4.1 La position des médicaments biologiques de référence et des biosimilaires sur le marché

Les médicaments biologiques représentent une part grandissante du volume total de médicaments vendus. En effet, en 2023, 35 % des dépenses pharmaceutiques en Europe étaient liées aux biosimilaires. De plus, leur taux de croissance annuel s'élevait à 11,3 %, soit deux fois plus que l'ensemble du marché pharmaceutique européen (+ 6,3 %). En France, l'objectif de la LFSS de 2022 fixait un objectif national, à atteindre d'ici 2024 , de part de vente en volumes des médicaments biosimilaires à 80%. Par exemple, les médicaments biosimilaires appartenant au groupe similaire du rituximab représentaient 97,3% des ventes en 2023. Cet objectif a été atteint dès 2021 dans le secteur hospitalier. Cependant, en ce qui concerne le secteur de la ville, nous sommes bien loin de cet objectif. En effet en 2024, la part de ventes en volumes des biosimilaires en ville ne représentait que 32%. Uniquement 3 principes actifs appartenant à un groupe biosimilaire ont atteint l'objectif de taux de pénétration des biosimilaires fixé : le FILGRASTIM, l'érythropoïétine et le PEGFILGRASTINE avec respectivement 93 %, 86 % et 85 % en 2023. Leurs biosimilaires sont commercialisés depuis plusieurs années et ont fait l'objet d'actions spécifiques portées par l'Assurance Maladie visant à promouvoir leur prescription au niveau des établissements. L'ensemble des autres médicaments biosimilares et délivrés en ville sont en dessous de l'objectif national fixé. Afin que cet objectif puisse être atteint avant 2024, un certain nombre de politiques de santé ont vu le jour afin de soutenir la percée des biosimilaires. Par la suite, face à l'échec de l'atteinte de l'objectif initial pour l'année 2024, de nouvelles mesures ont été mises en place pour inciter à l'utilisation des biosimilaires (68)(69).

5.4.2 Mesures d'incitation à l'usage des médicaments biosimilaires en France

En France, l'usage des médicaments biosimilaires fait l'objet de plusieurs dispositifs d'incitation à l'usage visant à renforcer leur adoption face aux médicaments biologiques de référence.

L'un de ces dispositifs est l'Écart médicament indemnisable (EMI) qui constitue un levier économique incitant les centrales d'achats des établissements de santé à négocier des remises commerciales additionnelles dans le but de saisir des prix d'achats inférieurs aux tarifs de responsabilité fixés par l'Assurance Maladie pour les médicaments de la "liste en sus". Cette mesure prévoit un avantage pour les établissements de santé répondant à celle-ci. Un partage des économies générées est prévu de la manière suivante : 50% des gains réalisés grâce à la négociation du prix sont rétrocédés à l'établissement hospitalier. Cependant, ce système semble ne pas être pérenne car il demeure limité dans le temps. En effet, les tarifs de responsabilité sont révisés à la baisse à une fréquence régulière. De plus, l'EMI ne s'applique qu'aux médicaments figurant sur la liste en sus. Or les molécules biosimilarisées, qui du fait de la baisse progressive de leurs tarifs sont destinées à sortir de la liste en sus, excluent ainsi ces produits de ce système.

Parmi ces dispositifs, le Contrat d'amélioration de la qualité et de l'efficience des soins (Caques), qui a été inscrit pour la première fois par la loi LFSS de 2016, est un contrat engageant les Agences Régionales de Santé (ARS), l'Assurance Maladie et les établissements de santé. L'objectif de ce contrat est de promouvoir les pratiques médicales les plus efficientes. Celui-ci n'est pas spécifique aux biosimilaires et comprend des mesures plus larges. Le Caques 2018-2022 proposait des indicateurs nationaux spécifiques aux biosimilaires, ayant une portée sur les modalités d'achat et les Prescriptions hospitalières de médicaments délivrés en ville (PHMEV). Les professionnels et comités d'experts consultés dans l'élaboration de ce dispositif avaient jugé pertinent l'ensemble de ces indicateurs. Cependant, la crise sanitaire liée à la COVID-19 a entravé la mise en œuvre et le suivi effectif du dispositif. Par la suite, une nouvelle version de la Caques a été publiée pour la période 2022-2026. Celle-ci ne comporte pas d'indicateurs nationaux relatifs aux biosimilaires. Les indicateurs ont été relégués au niveau régional et sont appliqués de manière non homogène, réduisant l'efficacité incitative du contrat. Enfin le système de rémunération du Caques est reversé directement à l'établissement global de santé auquel sont rattachés les prescripteurs et non au service de ce dernier. Ainsi, l'impact sur les comportements individuels des praticiens apparaît limité.

De surcroît, l'article 51 de la LFSS pour 2018 comprenait une expérimentation lancée dans 63 établissements de santé français et s'est achevée en 2023. Elle consistait à encourager la prescription hospitalière de biosimilaires délivrés en ville, en attribuant directement aux services prescripteurs une

incitation financière équivalente à 30 % des économies réalisées par rapport au coût des médicaments de référence. Le scope de cette initiative était notamment les biosimilaires de l'etanercept, de l'adalimumab et de l'insuline glargine. L'objectif était d'atteindre une augmentation de 15% de leur taux de prescription. Au cours de cette expérimentation, nous avons observé une augmentation des prescriptions de 13,2% pour l'etanercept et 7,7% pour l'insuline glargine. Les résultats sont en dessous des objectifs qui étaient fixés. Cependant, elle a tout de même permis de mieux comprendre les enjeux et ressorts incitatifs chez les prescripteurs.

L'avenant 9 à la convention nationale entre les médecins libéraux et l'Assurance Maladie a introduit, en 2022, un nouveau mécanisme visant à récompenser les praticiens en lignes avec les objectifs d'interchangeabilité des médicaments biologiques référents par les biosimilaires. Cette rémunération repose sur le nombre de patients transférés d'un médicament biologique de référence vers un biosimilaire, sous réserve que ce changement thérapeutique soit maintenu pendant au moins trois mois. Les économies générées par ce système étaient par la suite partagées entre l'Assurance Maladie et le prescripteur de la manière suivante:

- En 2022: 70% pour l'Assurance Maladie et 30% pour le prescripteur
- En 2023: 80% pour l'Assurance Maladie et 20% pour le prescripteur

Les résultats suggèrent que cette politique incitative a eu une influence directe sur le taux de pénétration des biosimilaires en ville. En effet, le taux de prescription de l'étanercept par les praticiens libéraux était passé de 35 % en janvier 2022 à 50 % en septembre 2022, contre une projection de 40 % en l'absence d'incitation. Malgré cela, un écart significatif subsiste entre la dynamique de prescription des praticiens hospitaliers, où la pénétration des biosimilaires dépassait 80 % en volume dès 2021, et celle observée en médecine de ville, où elles atteignaient seulement 31 % cette même année. Ces différences soulignent la nécessité d'ajuster les dispositifs incitatifs en fonction des contextes de prescription.

Enfin, la LFSS pour 2022 réintroduit le droit de substitution des médicaments biosimilaires par le pharmacien d'officine en France. Cette mesure réglementaire marque une étape significative dans la stratégie nationale de soutien à la pénétration des biosimilaires sur le marché pharmaceutique, en élargissant le cadre de l'interchangeabilité au-delà du seul prescripteur médical. Comme nous l'avions précédemment abordé au cours d'une section précédente relative au régime juridique de l'interchangeabilité, cette mesure vise à soutenir l'utilisation des biosimilaires. Cette nouvelle norme s'inscrit dans une logique d'efficience et de maîtrise des dépenses en matière de santé (61) (34,36–40).

5.4.3 Orientations pour améliorer l'impact des dispositifs incitatifs en faveur des biosimilaires

À travers l'étude menée par SANDOZ en partenariat avec IQVIA concernant l'efficience des biosimilaires en France, des experts locaux français ont été consultés afin d'étudier les politiques de soutien des biosimilaires. Ces experts sont Dr. Philippe Abecassis (économiste de la santé et Maitre de conférences à l'Université Sorbonne Paris-Nord), Dr. Nathalie Coutinet (économiste de la santé et Maîtresse de conférences à l'Université Sorbonne Paris-Nord PR), Bruno Fautrel (Professeur et chef du service de rhumatologie à l'APHP, Université Paris-Sorbonne) et Dr. Bernard Maillère (Directeur de recherche et chef de laboratoire en immunologie cellulaire et biotechnologie au CEA, Université Paris-Saclay). Ces experts plaident pour la mise en place d'un modèle économique adapté et durable visant à soutenir l'utilisation des médicaments biosimilaires en France. Ces derniers ont élaboré une liste de recommandations visant à accompagner une meilleure percée des biosimilaires en France.

Tout d'abord, leurs recommandations soulignent l'importance de maintenir un cadre de sécurité pour les patients, en conservant le rôle central du médecin prescripteur pour la prise de décision de l'interchangeabilité entre le médicament biologique référent et son biosimilaire. En effet, dans ces conditions le médecin peut évaluer le moment opportun et choisir le produit le plus adapté à l'évolution clinique et au mode de vie du patient concerné. Cela permet également au médecin d'établir un réseau de soins incluant les infirmières hospitalières et les pharmaciens d'officine afin d'informer le patient sur l'efficacité, la sécurité et l'usage du nouveau produit, puis d'assurer un suivi attentif pour préserver l'observance dans les pathologies chroniques. De plus, la levée de la prescription initiale hospitalière obligatoire pour les médicaments biosimilaires, rend essentiel d'éduquer les prescripteurs libéraux aux spécificités des médicaments biologiques. Il est également important d'établir un réseau de coordination entre prescripteurs hospitaliers et de ville. Cela peut se faire notamment au sein des Communautés professionnelles territoriales de santé (CPTS), pour assurer la continuité et la sécurité de la prise en charge. Parallèlement, ce groupe d'expert recommande de valoriser le rôle des sociétés savantes et des Conseils nationaux professionnels dans l'organisation de formations continues et la diffusion des bonnes pratiques pour soutenir efficacement l'interchangeabilité. Afin de garantir l'efficience de cette interchangeabilité les pharmaciens d'officine devraient accompagner le patient dans ce processus. Pour cela, le groupe plaide pour un système comprenant un pharmacien « référent ». Il est chargé d'organiser la concertation avec le médecin prescripteur pour valider la substitution, d'informer le patient et d'assurer la traçabilité des traitements sur son espace santé, tout en garantissant la disponibilité constante du biosimilaire pour éviter les *switches* ultérieurs. Enfin, le patient doit jouer un rôle central dans ce processus de substitution. En effet, l'impliquer activement dans la décision partagée permet de prendre en compte ses préférences et ses préoccupations (notamment liées aux dispositifs d'injection),

d'améliorer son adhésion et de réduire le risque d'effet nocebo. D'un autre côté, les associations de patients et les patients experts apportent un soutien précieux par leur expérience, participent à l'éducation thérapeutique et collaborent avec les professionnels de santé pour garantir une prise en charge personnalisée et optimale.

Les experts recommandent de pérenniser et de simplifier les dispositifs de partage des économies générées que nous avons présentés dans la partie précédente, tels que l'EMI et l'Article 51 de la LFSS pour 2018 à l'hôpital, puisque ces mesures se sont révélées être positives dans l'accélération de l'adoption des biosimilaires. Ils proposent de procéder par étapes en élargissant et en faisant évoluer au cours du temps la liste des molécules éligibles. Ce groupe estime essentiel d'établir au niveau national des objectifs communs de taux d'utilisation des biosimilaires dans les établissements de santé *via* le système Caques. En ce qui concerne les prescripteurs libéraux, les experts proposent d'intégrer l'interchangeabilité des médicaments biologiques au système de Rémunération sur objectifs de santé publique (Rosp). Le Rosp est un moyen de rémunération des médecins et des pharmaciens libéraux français introduit par la convention médicale de 2011, qui vise à faire évoluer les pratiques pour atteindre les objectifs de santé publique définis par la convention (70). D'autre part, la Cnam devrait, selon les auteurs de ce rapport, diffuser des indicateurs comparant chaque praticien et service à la moyenne territoriale ou nationale, permettant ainsi aux médecins de mieux appréhender et, le cas échéant, d'améliorer leurs pratiques en matière de prescription de biosimilaires. Ils suggèrent également d'instaurer un système forfaitaire par patient traité par un biosimilaire. Cela permettrait à la fois de valoriser la mise en place d'un traitement en initiation ou en interchangeabilité. En parallèle cela favoriserait le suivi coordonné du patient, afin de garantir une adhésion durable. Enfin, une proposition d'intégrer les pharmaciens d'officine aux dispositifs d'incitation en leur attribuant des honoraires pour l'acte de substitution a été émise. Ces honoraires se justifieraient par le temps dédié à vérifier l'éligibilité du patient, à la concertation avec le prescripteur et à la traçabilité sur l'espace numérique du patient, ainsi qu'à la conduite d'un entretien pharmaceutique pour accompagner le patient à long terme. Cela permettrait de renforcer la coordination entre le médecin prescripteur et le pharmacien référent et ainsi de préserver un cadre thérapeutique sécurisé et centré sur le patient.

Pour poursuivre, ce groupe d'expertise suggère l'adoption d'un modèle économique national spécifique pour les médicaments biosimilaires afin de soutenir l'attractivité du marché des biosimilaires pour les acteurs industriels. En effet, ces médicaments représentent non seulement une source d'économie pour les systèmes de santé, mais sont également importants pour la souveraineté nationale et européenne et pour l'emploi en Europe. Il est ainsi suggéré de mettre en place des accords pluriannuels entre les pouvoirs publics européens et les acteurs industriels afin de favoriser le développement et la production

en Europe. Ces accords permettraient une assurance pour les laboratoires pharmaceutiques concernant le volume et la fréquence des commandes, en échange d'engagements de prix. L'attractivité industrielle pourrait également être stimulée par des subventions et/ou exonérations fiscales pour les entreprises investissant dans les biosimilaires stratégiques ou à haut risque. Par ailleurs, il convient de pérenniser les modalités de fixation et de régulation des prix définies dans l'accord-cadre CEPS-Leem de 2021, afin d'envoyer un signal de stabilité aux fabricants et d'inciter de nouveaux entrants, notamment sur des segments de patientèles restreintes. Au niveau du secteur hospitalier, il conviendrait d'adapter le système d'appels d'offres vers un mécanisme multi-attributaire qui permettrait de sélectionner plusieurs fournisseurs et d'assurer la disponibilité des produits pour les patients. D'autre part, les critères d'évaluation et de sélection sur lesquels s'appuient les centrales d'achats des groupes hospitaliers ne devraient pas uniquement se résumer au prix du produit. En effet, d'autres facteurs tels que la production locale ou européenne du principe actif et la capacité d'approvisionnement devraient accompagner la prise de décision.

De plus, dans le but de préserver l'efficience économique du secteur pharmaceutique et d'éviter une surcharge fiscale qui repose sur certains acteurs, il est essentiel de réguler certains mécanismes fiscaux. Il s'agit tout particulièrement de s'intéresser à la clause de sauvegarde qui s'élève au premier rang de ces mécanismes fiscaux. Ce dispositif impose aux entreprises pharmaceutiques une contribution financière lorsque les dépenses dépassent le budget national initialement fixé. Il avait été instauré dans l'espoir de maîtriser l'évolution des dépenses liées aux médicaments remboursés par la Cnam. Par conséquent, ce type de mécanismes rend le marché français moins attractif pour ces acteurs commerciaux. En pratique, ce mécanisme peut entraîner des reversements importants de la part des laboratoires, en particulier ceux dont les produits rencontrent un fort succès commercial. Dans cette optique, l'article 28 de la LFSS pour 2024 introduit un plafonnement de la contribution dite "M12", issue de la clause de sauvegarde, en la limitant à 2 % du chiffre d'affaires généré par les produits concernés. Cette mesure vise à éviter des prélèvements excessifs sur les laboratoires les plus performants, assurant ainsi un meilleur équilibre entre les impératifs de régulation des finances publiques et la nécessité de maintenir un environnement économique favorable à l'innovation et à l'investissement dans le secteur.

L'impérativité de concilier la soutenabilité financière des systèmes de santé, la souveraineté sanitaire et l'accès équitable aux traitements avaient été mis en exergue par la crise sanitaire de la Covid-19. Dans cette perspective, le développement d'une filière européenne publique de recherche, de développement et de production des médicaments biosimilaires apparaît comme une solution. Elle permettrait de renforcer l'indépendance sanitaire et de réduire les dépenses en santé associées à ces produits pour les pays membre de l'Union Européenne. En favorisant la concentration des efforts de R&D et de production

sur le territoire européen dans le cadre d'une stratégie industrielle claire et coordonnée, cette orientation pourrait accroître l'attractivité du secteur, stimuler les investissements, encourager la coopération entre acteurs publics et privés, et permettre une mutualisation des ressources et des connaissances. Le plan Innovation Santé 2030 s'inscrit dans cette démarche de maîtriser les dépenses en santé sans entraver l'innovation, l'accès aux soins et l'attractivité industrielle locale. Le plan 2030 est une stratégie visant à accélérer la R&D et la production des biothérapies en France.

Finalement l'ensemble de ces recommandations a pour but de libérer le potentiel économique des médicaments biologiques similaires. Elles révèlent l'importance du médecin prescripteur, la coordination entre professionnels de santé et l'implication active et éclairée du patient dans la stratégie thérapeutique. La réforme du modèle économique associé à la mise en place de nouvelles mesures incitatives permettront de soutenir l'adoption des médicaments biosimilaires (50).

VI. Conclusion

Notre réflexion s'inscrit dans une perspective plus large, il convient de rappeler que depuis ses origines, l'homme a sans cesse cherché à comprendre et maîtriser la nature qui l'entoure. Historiquement l'humanité s'est d'abord appuyée sur un savoir empirique, puis sur l'avènement de la biotechnologie dite "moderne", notamment après les découvertes fondamentales de Franklin, Watson et Crick dans les années 1950 et qui ont marqué un tournant décisif dans le domaine de la biologie. La recherche dans ce domaine a permis l'émergence d'une nouvelle génération de thérapies: les biomédicaments. Au cours des dernières décennies les médicaments biologiques ont pris une place prépondérante dans les schémas de prise en charge de nombreuses pathologies et sont parfois la seule alternative thérapeutique disponible. Ils marquent une étape majeure vers une médecine plus précise, ciblée, et pour certains cas, personnalisée. Cependant la nature biologique des biomédicaments rend leur développement, leur production et les processus réglementaires les encadrant plus exigeants que ceux des médicaments chimiques. Ainsi pour développer ce type de technologies les laboratoires doivent réaliser d'importants investissements financiers dans des infrastructures de pointe, avec du personnel hautement qualifié et dans les processus réglementaires. Finalement cela a une répercussion considérable sur le prix de ces médicaments, souvent très élevé. L'introduction progressive des biomédicaments dans les protocoles de soins a contribué à l'amélioration des traitements, mais aussi à l'augmentation significative des dépenses de santé. En parallèle la hausse des dépenses en santé est notamment amplifiée par des facteurs démographiques tels que le vieillissement de la population et la hausse des maladies chroniques. À la sortie de la pandémie mondiale liée à la Covid-19, marquée par un endettement public accru et une pression croissante sur les finances de la Sécurité sociale, la question de la soutenabilité du système de soins se pose avec une acuité nouvelle. C'est ainsi que les biosimilaires, des médicaments, équivalents en termes de qualité, de sécurité et d'efficacité aux biomédicaments de référence, semblent constituer une réponse stratégique à ces défis. Nous avons ainsi cherché à savoir si les médicaments biosimilaires permettraient d'offrir une opportunité d'améliorer l'efficience du système de santé tout en garantissant un accès équitable à des traitements de pointe.

Au cours de la première partie du développement, intitulé "le médicament biologique et le médicament biosimilaire", nous avons défini la qualité intrinsèque des biomédicaments et des biosimilaires. Nous avons tout d'abord observé que les biomédicaments sont constitués d'une substance active synthétisée à partir d'une source biologique, par des procédés complexes comme la technologie de l'ADN recombinant. Pour illustrer ce concept, nous sommes parti de l'exemple du rituximab, un anticorps monoclonal chimérique anti-CD20 exprimé par les cellules B. Le MABTHERA® est le médicament bioréférent du Rituximab développé et commercialisé par le laboratoire ROCHE. Il a été le premier anticorps monoclonal autorisé dans le domaine de l'oncohématologie. Sa bioproduction, comme celle

de l'ensemble des biomédicaments, engendre une microhétérogénéité inévitable entre les différents lots ou entre le produit de référence et ses éventuels biosimilaires, en raison des modifications post-traductionnelles qui influencent leur structure, leur stabilité et leur activité biologique. Nous avons poursuivi notre analyse par la définition du médicament biosimilaire en nous appuyant sur les définitions établies par l'EMA, l'ANSM et le Code de la santé publique. Contrairement aux médicaments génériques, les biosimilaires ne sont pas des copies strictes mais des produits hautement similaires, dont l'équivalence clinique, pharmacocinétique et pharmacodynamique doit être démontrée par un ensemble rigoureux d'études précliniques et cliniques. Ils partagent la même substance active, le même dosage et la même voie d'administration que leurs médicaments de référence, tout en pouvant présenter de légères variations liées au procédé de fabrication. À travers l'exemple du Rituximab, nous avons identifié trois biosimilaires actuellement disponibles en Europe : RIXATHON® (SANDOZ), TRUXIMA® (CELLTRION) ET RUXIENCE® (PFIZER), tous autorisés entre 2017 et 2020. Bien qu'ils partagent une séquence d'acides aminés identique à celle du MABTHERA®, de subtiles différences structurelles peuvent persister, rendant d'autant plus crucial le contrôle qualité tout au long de leur cycle de fabrication. Enfin pour conclure cette partie nous avons rappelé que les biomédicaments en raison de leur microhétérogénéité, ne sont pas identiques d'un lot à l'autre, se distinguant ainsi des médicaments chimiques. C'est ainsi la raison pour laquelle les médicaments biosimilaires ne sont pas des génériques. Cependant tout comme les génériques ils offrent une opportunité thérapeutique équivalente.

Dans un second temps nous avons analysé les processus réglementaires qui encadrent le développement, la commercialisation et l'utilisation en pratiques des médicaments biosimilaires. Tout d'abord nous avons vu que l'Union Européenne a établi dès 2004 un cadre réglementaire spécifique aux biosimilaires et a délivré la première autorisation de mise sur le marché pour un médicament biologique similaire en 2006. L'Europe a ainsi été pionnière dans le monde dans le développement des médicaments biosimilaires. Ce cadre solide et harmonisé s'applique à l'ensemble des États membres, positionnant l'Europe comme la région du monde ayant le plus d'expérience dans l'évaluation, l'utilisation et la surveillance des biosimilaires. L'autorisation de mise sur le marché des biosimilaires est encadrée par l'*European Medecine Agency*, à travers une procédure centralisée. Elle repose sur une approche comparative rigoureuse, propre aux biosimilaires, qui diffère du processus applicable aux biomédicaments de référence. En effet les essais menés pour l'obtention d'AMM ne sont pas des études cliniques d'efficacité à grande échelle. Les laboratoires doivent démontrer une forte similarité avec le biomédicament de référence, à travers une série d'études analytiques, non cliniques et cliniques. Cette démarche, fondée sur un « faisceau de preuves », permet à la fois de garantir la sécurité et l'efficacité des biosimilaires, tout en réduisant les coûts et les délais de développement. La France, conformément au droit européen, a adapté son dispositif réglementaire, notamment en matière de prescription, d'interchangeabilité et de substitution. Si les premières initiatives relatives à la substitution par le

pharmacien sont restées sans effet pratique, la LFSS 2022 puis la réforme introduite en 2024 ont marqué un tournant. Désormais, sauf avis contraire de l'ANSM, les biosimilaires peuvent faire l'objet d'une substitution après un délai de deux ans suivant leur remboursement, renforçant ainsi leur diffusion dans le circuit officinal. Cette évolution réglementaire s'accompagne d'exigences strictes en matière de traçabilité, d'information du patient et de suivi clinique. L'encadrement rigoureux de l'interchangeabilité et de la substitution vise à maintenir un haut niveau de sécurité tout en facilitant l'accès aux soins et en soutenant la maîtrise des dépenses de santé. Ainsi, les réglementations européenne et nationale s'efforcent de concilier deux impératifs fondamentaux : garantir la confiance des professionnels et des patients dans les biosimilaires, et favoriser leur intégration progressive dans les pratiques médicales pour optimiser l'efficience des systèmes de santé.

Dans la partie finale de ce travail, nous avons étudié la médico-économie des médicaments biosimilaires. Nous avons ainsi pu observer que l'essor des biomédicaments a ouvert la voie à une médecine de plus en plus ciblée et performante. En revanche cette innovation s'est accompagnée d'une explosion des dépenses dans le secteur de la santé. Cela participe à l'augmentation de la tension qui s'exerce sur les systèmes de santé, dans un contexte marqué par une transition démographique, l'augmentation des maladies chroniques et une pression budgétaire croissante. Les biosimilaires apparaissent alors comme une nouvelle solution permettant de concilier un accès à des soins de qualité et innovants tout en maîtrisant les dépenses. Leur introduction a permis de générer des économies substantielles, grâce à plusieurs mécanismes : baisse initiale des prix, effet de concurrence, et surtout un système de décote tarifaire progressif imposé aux biosimilaires et aux biomédicaments de référence. Ce dispositif, encadré par l'accord-cadre CEPS-Leem, favorise une convergence des prix au fil du temps, tout en soutenant la dynamique de réduction des coûts dans les secteurs hospitalier et officinal. Malheureusement notre revue de la littérature révèle que malgré ces leviers économiques les objectifs nationaux de diffusion des biosimilaires, notamment l'objectif de 80 % inscrit dans la stratégie nationale de santé 2018-2022, n'ont pas été atteints, en particulier en médecine de ville, où les taux de pénétration restent largement inférieurs à ceux observés à l'hôpital. Nous avons constaté la persistance de freins structurels limitant la diffusion des biosimilaires: réticences des prescripteurs et des patients, stratégies commerciales défensives des laboratoires princeps, rentabilité incertaine pour les industriels, et limites des politiques d'incitation actuelles. Des politiques publiques ont été mises en place dans l'espoir de répondre à ces obstacles. En effet des dispositifs ont été mis en place tels que le partage d'économies, les Caques, les expérimentations locales ou encore la réintroduction du droit de substitution par les pharmaciens. Si certaines mesures ont montré des effets encourageants, elles doivent désormais s'inscrire dans une stratégie globale, coordonnée, stable et adaptée aux réalités de terrain.

Nous avons observé que les biosimilaires ont incontestablement permis l'émergence d'une nouvelle forme de régulation économique et concurrentielle dans le marché des biomédicaments. Malheureusement force est de constater que leur potentiel reste aujourd'hui limité à une catégorie bien spécifique de médicaments biologiques. En effet, nous avons concentré notre analyse sur les biomédicaments disposant d'au moins un biosimilaires commercialisé ou en cours d'approbation, qui pour la plupart sont des protéines recombinantes ou des anticorps. Nous avons vu que malgré la complexité de ces produits, ils restent suffisamment standardisables pour permettre la démonstration de biosimilarité via des comparaisons analytiques, précliniques et cliniques encadrées par les autorités réglementaires.

Toutefois, aujourd'hui une nouvelle génération de médicaments voit le jour, il s'agit des médicaments de thérapie innovante (MTI). Cette nouvelle classe de médicaments inclue les thérapies géniques, cellulaires, et les produits issus de l'ingénierie tissulaire. Ces produits conçus pour être hautement personnalisés à la physiopathologie de leur receveur, présentent une variabilité intrinsèque et une microhétérogénéité bien plus marquées que les protéines thérapeutiques classiques. En raison de cette qualité il est extrêmement complexe, voire impossible de définir des critères objectifs et reproductibles pour établir l'équivalence clinique avec un produit de référence.

Par ailleurs, les coûts associés aux MTI sont considérables. À titre d'exemple, le prix d'entrée sur le marché d'un traitement de thérapie génique peut dépasser le million de dollars, comme ce fut le cas pour le GLYBERA® (Alipogene tiparvovec), commercialisé à plus de 1,2 million de dollars en Allemagne avant son retrait. En moyenne, les thérapies géniques commercialisées aux États-Unis entre 2015 et 2018 affichaient un prix de 357 000 à plus d'un million de dollars, sans compter les coûts indirects liés à la gestion, au stockage ou à la mise en œuvre de ces traitements dans des centres spécialisés. Ces chiffres posent un défi inédit au système de santé en France. Bien que les politiques de diffusion et d'incitation à l'utilisation des biosimilaires aient permis des économies substantielles, elles peinent à s'appliquer à ces nouvelles thérapies, pour lesquelles aucun "générique" ou "biosimilaire" n'est envisageable à court ou moyen terme.

Finalement, le concept de biosimilaire ne peut pas être généralisé à l'ensemble du spectre des biomédicaments. Cette limite doit être intégrée dans les réflexions futures des décideurs publics, notamment face à l'explosion attendue des MTI sur le marché. Si l'innovation doit être soutenue, elle doit aussi rester compatible avec les principes d'équité, d'accessibilité et de soutenabilité économique propres à nos politiques de santé. Il faudra, dès lors, inventer de nouvelles formes de régulation, à la croisée des logiques d'évaluation clinique, d'éthique de l'innovation et des stratégies industrielles (71).

Notre étude ne permet que partiellement d'estimer le potentiel économique généré par les biosimilaires. Les effets directs, tels que la baisse des prix ou la pression concurrentielle exercée sur les médicaments biologiques de référence, bien que sources d'économies, ne suffisent pas à rendre compte de l'ensemble des économies induites à l'échelle du système de santé. En effet, l'introduction des biosimilaires entraîne des répercussions structurelles plus profondes, qui sont souvent difficilement perceptibles dans les analyses strictement comptables.

La percée des biosimilaires sur leurs marchés incite les laboratoires titulaires des biomédicaments de référence à développer des médicaments hybrides dans une logique de différenciation. Ce mouvement, s'il vise à prolonger la durée de vie commerciale des produits d'origine, peut aussi améliorer la prise en charge clinique. Nous avons vu l'exemple du développement du TOUJEO® une insuline à cinétique prolongée. Il a permis de réduire les risques d'hypoglycémies nocturnes et d'hyperglycémies matinales, contribuant ainsi à prévenir des événements cliniques graves pouvant nécessiter une hospitalisation. De telles innovations, bien que motivées par la concurrence, ont des retombées positives sur la santé publique, en limitant les complications et les soins coûteux. Pour poursuivre, d'autres formes galéniques développées en réponse à la pression des biosimilaires, comme les dispositifs d'administration sous cutanée et se substituant aux perfusions intraveineuses, transforment profondément les parcours de soins. Ces nouvelles formes pharmaceutiques permettent de raccourcir les durées de présence à l'hôpital, de faciliter la transition vers des soins ambulatoires et d'optimiser les ressources humaines et logistiques. Cette restructuration organisationnelle permet un meilleur *turnover* des places en hôpital de jour, mais aussi des réductions indirectes de coûts. En effet ils sont notamment responsables de la diminution du recours aux consommables, de la diminution du risque d'infections nosocomiales liées aux dispositifs invasifs et du moindre recours aux anxiolytiques liés à l'attente ou à la pénibilité du soin.

Ces gains dits « indirects » sont difficilement évaluables mais ils sont bien réels. Ils concernent notamment la qualité de vie des patients, la fluidité des parcours, la prévention des effets indésirables et la soutenabilité du système hospitalier. Ils appellent à un changement de paradigme dans l'évaluation des biosimilaires. En effet, leur valeur ne se limite pas au prix de vente inférieur, mais s'étend à leur capacité à induire des dynamiques d'innovation secondaire, de réorganisation des soins et de maîtrise des risques iatrogènes. Ainsi les biosimilaires constituent un levier de réduction des dépenses, mais participent également de manière systémique, à la modernisation de l'offre de soins. Pour les pouvoirs publics, il est essentiel de mieux intégrer cette dimension dans les politiques de régulation, d'évaluation et de financement des innovations thérapeutiques.

De surcroît cet exposé s'est essentiellement concentré sur les enjeux économiques des biosimilaires sous l'angle du “*saving*”. Nous entendons par “*saving*”, les économies budgétaires, c'est à dire ce que leur

utilisation permet d'éviter en termes de dépenses publiques. Cependant la perspective d'économie se doit d'être élargie. En effet, les biosimilaires peuvent aussi constituer un levier stratégique d'investissement dans le paysage industriel français. Cela permettrait une relocalisation de la production, la structuration d'une industrie pharmaceutique nationale compétitive et la création d'emplois qualifiés. Par ses investissements dans l'industrie nationale de bioproduction, la France ne se limite pas à soutenir la prospérité du système de santé nationale, mais renforce également sa souveraineté sanitaire et économique. C'est dans cette logique que s'inscrit la stratégie « France 2030 », un programme de politiques d'investissement à échelle nationale, ayant pour ambition de faire de la France un leader européen de l'innovation en santé. À ce titre, 584 biomédicaments sont actuellement en développement en France, positionnant le pays au 2e rang européen derrière le Royaume-Uni. La bioproduction constitue également un pilier stratégique, avec 52 sites de production en propre et 31 CDMO (*Contract Development and Manufacturing Organizations*) recensés sur le territoire national.

Néanmoins l'économie n'est pas le seul enjeu, le développement des biosimilaires sur le sol national participe directement au renforcement de la souveraineté sanitaire. Une production locale permettrait de garantir un accès continu aux traitements en cas de tensions internationales, de ruptures d'approvisionnement ou de crises géopolitiques. Les crises mondiales comme la pandémie de COVID-19 ou la guerre en Ukraine, ont mis en lumière les vulnérabilités liées à la dépendance vis-à-vis de chaînes de production étrangères. Inscrite dans une stratégie Européenne, la France cherche à développer une capacité de production autonome afin de se prémunir contre les logiques de rareté, les blocages diplomatiques ou les politiques commerciales agressives. Elle se donne ainsi les moyens de protéger sa population, y compris dans un contexte international instable.

Ainsi, investir dans les biosimilaires ne se résume pas à limiter les dépenses : il s'agit aussi d'enclencher une dynamique vertueuse de réindustrialisation, d'innovation et de compétitivité. Cette dynamique est porteuse d'enjeux géopolitiques et commerciaux. Une filière robuste permettrait à la France de jouer un rôle prépondérant dans les négociations internationales et de s'affirmer comme un acteur clé du commerce pharmaceutique mondial. L'enjeu, dès lors, n'est pas seulement de réguler, mais de construire une stratégie industrielle de long terme, où le développement des biosimilaires participe pleinement à la souveraineté sanitaire nationale (16).

Pour terminer, il est important de rappeler que notre analyse médico-économique s'est appuyé sur une approche nationale. Or les décisions politiques internationales, peuvent générer des répercussions importantes au niveau national. Par exemple, la réduction des investissements fédéraux dans la santé et la renégociation des prix des médicaments par l'administration de D. Trump aux États-Unis, illustre bien cette tension. En effet cette politique pousse certains laboratoires à compenser leurs pertes de revenus et

d'aides à l'innovation par une augmentation des prix pratiqués sur d'autres marchés, dont la France. C'est ainsi que la France se retrouve, malgré elle, au cœur de stratégies économiques mondiales et exposée à des effets de répercussion tarifaire. Dans ce contexte, il convient d'étendre notre approche à une étude élargie à l'échelle européenne et internationale. Comprendre ces interdépendances permettrait d'élaborer des politiques de santé plus robustes, mieux anticipatrices, et capables de préserver la soutenabilité économique du système de santé français.

En définitive, les biosimilaires ne sont pas seulement une question de substitution thérapeutique ou d'économie de court terme : ils sont un révélateur puissant des tensions entre innovation, équité, régulation et souveraineté dans un marché pharmaceutique mondialisé. C'est à cette croisée des chemins que se joue l'avenir des politiques de santé en France.

VII. Bibliographie

1. Alimentarium. Les techniques de l’arboriculture [Internet]. Vevey : Fondation Nestlé ; n.d. [consulté le 31 janvier 2025]. Disponible : <https://www.alimentarium.org/fr/savoir/les-techniques-de-l-arboriculture>
2. Mark JJ. Bière en Égypte ancienne [Internet]. 2017 Mar 16 [consulté le 31 janvier 2025]. Disponible : <https://www.worldhistory.org/trans/fr/2-1033/biere-en-egypte-ancienne/>
3. Leem. Ces biotechnologies qui révolutionnent la santé [Internet]. 2018 Feb 2 [consulté le 31 janvier 2025]. Disponible : <https://www.leem.org/ces-biotechnologies-qui-revolutionnent-la-sante>
4. Hoch D, Tambourin P. Les biotechnologies, clés de l’innovation thérapeutique dans le domaine de la santé. Médecine/Sciences. 2009 Feb;25:13–7.
5. Article L5111-1 – Code de la santé publique [Internet]. 22 juin 2000 [consulté le 30 janvier 2025]. Disponible : https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000006689866/2000-06-22
6. Article L5121-1 – Code de la santé publique [Internet]. 17 août 2004 [consulté le 30 janvier 2025]. Disponible : https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000006689874/
7. Servier. Biomédicaments : le champ des possibles [Internet]. 2024 Jul 5 [consulté le 31 janvier 2025]. Disponible : <https://servier.com/newsroom/dossiers/biomedicaments-champ-possibles/>
8. Sandoz France. À propos des médicaments biologiques [Internet]. Oct 2014 [consulté le 31 janvier 2025]. Disponible : <https://www.sandoz.fr/notre-travail/produits-biopharmaceutiques/propos-des-medicaments-biologiques/>
9. Leem. Comment classe-t-on les médicaments ? [Internet]. 15 mai 2020 [consulté le 30 janvier 2025]. Disponible : <https://www.leem.org/100-questions/comment-classe-t-les-medicaments/>
10. Cusset PY, d’Albis H, Navaux J, Pelletan J. Protection sociale : qui paie le coût du vieillissement de la population ? [Internet]. Note d’analyse n° 103; 7 décembre 2021 [consulté le 18 février 2025]. Disponible : <https://www.strategie.gouv.fr/publications/protection-sociale-paie-cout-vieillissement-de-population>
11. DREES. L’aide et l’action sociales – Fiche 11 : Les personnes âgées et leurs ressources [Internet]. Décembre 2022 [consulté le 18 février 2025]. Disponible : <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/publications-communique-de-presse-documents-de-reference/panoramas-de-la-drees/laide-et-laction>
12. Direction de la recherche, des études, de l’évaluation et des statistiques (DREES). Les dépenses de santé en 2023 : résultats des comptes de la santé – Édition 2024 [Internet]. Paris : DREES ; 21 novembre 2024 [consulté le 18 février 2025]. Disponible : <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/publications-communique-de-presse-documents-de-reference/panoramas-de-la-drees/241120-Panorama-CNS24>

13. Lechat P. Médicaments biosimilaires : enjeux réglementaires et impacts médicoéconomiques. Bull Acad Natl Med. 2020 Oct;204(8):877–83.
14. Troein P, Newton M, Stoddart K, Arias A. The impact of biosimilar competition in Europe [Internet]. White paper. IQVIA; Dec 2022 [consulté le 25 avril 2024]. Disponible : <https://www.iqvia.com/-/media/iqvia/pdfs/library/white-papers/the-impact-of-biosimilar-competition-in-europe-2022.pdf>
15. Tano M, Degrassat-Théas A, Paubel P. Les biosimilaires en France, état des lieux et perspectives d'avenir [Internet]. J Droit Santé Assur Mal. 2024 Apr [consulté le 31 janvier 2025];(39). Disponible : <https://hal.science/hal-04685939>
16. Gouvernement français. Biomédicaments – Plan Innovation Santé 2030 [Internet]. 2024 Apr [consulté le 30 janvier 2025]. Disponible : <https://www.info.gouv.fr/upload/media/content/0001/10/5b39672e17f1df44d7766055d9b89e2d76a633cd.pdf>
17. European Medicines Agency (EMA). Biosimilar medicines: Overview [Internet]. 2017 May 5 [consulté le 3 février 2025]. Disponible : <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/biosimilar-medicines-overview>
18. European Medicines Agency (EMA). MabThera – product information [Internet]. 30 October 2009 [révisé 6 May 2025; consulté le 11 février 2025]. Disponible : https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/mabthera-epar-product-information_fr.pdf
19. Boye J, Elter T, Engert A. An overview of the current clinical use of the anti-CD20 monoclonal antibody rituximab. Ann Oncol. 2003 Apr;14(4):520–35.
20. ResearchGate. Fig 1. Schematic illustration of the mechanism of action of rituximab [Internet]. n.d. [consulté le 11 février 2025]. Disponible : https://www.researchgate.net/figure/Schematic-illustration-of-the-mechanism-of-action-of-rituximab-The-antibody-labels-B_fig1_44578445
21. Joubert S, Dodelet V, Béliard R, Durocher Y. La bioproduction des anticorps monoclonaux. Médecine/Sciences. 2019 Dec;35(12):1153–9.
22. European Medicines Agency (EMA). Eudra GMP – Public Layout [Internet]. n.d. [consulté le 11 février 2025]. Disponible : <https://eudragmdp.ema.europa.eu/inspections/mia/searchMIA.do?ctrl=searchMIAResultControlList&action=Drilldown¶m=91777>
23. Académie nationale de médecine. Comment sécuriser les traitements par les biomédicaments ? [Internet]. 2011 [consulté le 19 février 2025]. Disponible : <https://www.academie-medecine.fr/comment-securiser-les-traitements-par-les-biomedicaments/>

24. Ministère du Travail, de la Santé, des Solidarités et des Familles. ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé) [Internet]. Mis à jour le 6 août 2024 [consulté le 12 février 2025]. Disponible : <https://sante.gouv.fr/ministere/acteurs/agences-et-operateurs/article/anasm-agence-nationale-de-securite-du-medicament-et-des-produits-de-sante>
25. ASK biosimilars [Internet]. n.d. [consulté le 4 février 2025]. Disponible : <https://ask-biosimilars.com/>
26. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Autorisation – Accueil [Internet]. n.d. [consulté le 11 février 2025]. Disponible : <https://agence-prd.anasm.sante.fr/php/ecodex/index.php#result>
27. Feroyard A. Constitution d'un dossier d'autorisation de mise sur le marché d'un médicament à usage humain et ses différentes procédures d'enregistrement en Europe [thèse de master]. Angers (FR) : Université d'Angers; 2014 [Internet]. [consulté le 4 février 2025]. Disponible : <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01064013v1>
28. EuroGCT; L.-S. Gilbert & A. Mahalatchimy. Autorisation de fabrication des médicaments de thérapie innovante [Internet]. Juin 2024 [consulté le 11 février 2025]. Disponible : <https://www.eurogct.org/fr/research-pathways/manufacturing/autorisation-de-fabrication-des-medicaments-de-therapie-innovante/>
29. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Autorisation de mise sur le marché pour les médicaments [Internet]. Publié 19 février 2021 ; mis à jour 27 juin 2025 [consulté le 11 février 2025]. Disponible : <https://ansm.sante.fr/page/autorisation-de-mise-sur-le-marche-pour-les-medicaments>
30. European Medicines Agency (EMA). ICH Q6B: Specifications – test procedures and acceptance criteria for biotechnological/biological products [Internet]. Londres : EMA; adopted 1 September 1999 [consulté le 11 février 2025]. Disponible : <https://www.ema.europa.eu/en/ich-q6b-specifications-test-procedures-acceptance-criteria-biotechnological-biological-products-scientific-guideline>
31. ASK biosimilars. Chapter 6 slide deck [Internet]. Nov 2021 [consulté le 3 février 2025]. Disponible : https://ask-biosimilars.com/wp-content/uploads/2021/11/ASK_chapter-6-slide-deck_FR_v4.pdf
32. International Council for Harmonisation (ICH) / European Medicines Agency (EMA). ICH E6(R3) Guideline for Good Clinical Practice (GCP) [Internet]. Draft version 19 May 2023 [consulté le 13 février 2025]. Disponible : https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_E6%28R3%29_DraftGuideline_2023_0519.pdf

33. Haute Autorité de Santé (HAS). Ruxience (rituximab) [Internet]. Mis en ligne le 5 juin 2020 [consulté le 27 février 2025]. Disponible : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3187849/fr/ruxience-rituximab
34. Article L5121-1-2 – Code de la santé publique [Internet]. Version en vigueur depuis le 28 janvier 2016 [consulté le 17 février 2025]. Disponible :
https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000031930429#
35. Modalités de prescription et de dispensation [Les médicaments biosimilaires] [Internet]. n.d. [consulté le 19 février 2025]. Disponible : https://mdegraaf.scenario-community.org/Les%20m%C3%A9dicaments%20biosimilaires/co/Les_medicaments_biosimilaires_24.html
36. Arrêté du 31 octobre 2024 portant modification de 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 stipulées au 2° de l'article L. 5125-23-2 du Code de la santé publique [Internet]. JORF n° 0261 du 3 novembre 2024, texte n° 9 [consulté le 17 février 2025]. Disponible : <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000050429728>
37. Assurance Maladie (Ameli). Règles de prescription des médicaments biologiques (de référence ou biosimilaires) [Internet]. Mis à jour le 6 mai 2025 [consulté le 17 février 2025]. Disponible :
<https://www.ameli.fr/pharmacien/exercice-professionnel/delivrance-produits-sante/regles-delivrance-prise-charge/medicaments-biosimilaires/regles-de-prescription>
38. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Nos missions – Médicaments biosimilaires [Internet]. n.d. [consulté le 17 février 2025]. Disponible :
<https://ansm.sante.fr/qui-sommes-nous/notre-perimetre/les-medicaments/p/medicaments-biosimilaires>
39. Loi n° 2021-1754 du 23 décembre 2021 de financement de la sécurité sociale pour 2022 [Internet]. JORF n° 0298 du 24 décembre 2021 [consulté le 17 février 2025]. Disponible :
<https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000044553428>
40. Haute Autorité de Santé (HAS). Les médicaments biosimilaires [Internet]. Mis en ligne le 4 décembre 2017 [consulté le 17 février 2025]. Disponible : https://www.has-sante.fr/jcms/c_2807411/fr/les-medicaments-biosimilaires
41. Sénat. Les médicaments biosimilaires [Internet]. Rapport n° 439 (2014-2015); déposé le 12 mai 2015. Mis à jour le 3 avril 2023 [consulté le 18 février 2025]. Disponible :
<https://www.senat.fr/rap/r14-439/r14-439.html>
42. Loi n° 2023-1250 du 26 décembre 2023 de financement de la sécurité sociale pour 2024 [Internet]. JORF n° 299 du 27 décembre 2023 [consulté le 18 février 2025]. Disponible :
<https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000048668665>

43. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Nos missions – Médicaments biosimilaires [Internet]. n.d. [consulté le 17 février 2025]. Disponible : <https://ansm.sante.fr/qui-sommes-nous/notre-perimetre/les-medicaments/p/medicaments-biosimilaires>
44. Économies réalisables grâce aux biosimilaires [Les médicaments biosimilaires] [Internet]. n.d. [consulté le 19 février 2025]. Disponible : https://mdegraaf.scenari-community.org/Les%20m%C3%A9dicaments%20biosimilaires/co/Les_medicaments_biosimilaires_29.html
45. Haute Autorité de Santé (HAS). Comprendre l'évaluation des médicaments [Internet]. Mis en ligne le 18 juin 2019 ; mis à jour le 16 septembre 2021 [consulté le 26 février 2025]. Disponible : https://www.has-sante.fr/jcms/c_412115/fr/comprendre-l-evaluation-des-medicaments
46. Haute Autorité de Santé (HAS). Commission d'évaluation économique et de santé publique (CEESP) [Internet]. Mis en ligne le 6 mars 2024 [consulté le 17 février 2025]. Disponible : https://www.has-sante.fr/jcms/c_419565/fr/commission-d-evaluation-economique-et-de-sante-publique-ceesp
47. CEESP; CT. Circuit d'évaluation des médicaments : procédure CT/CEESP (v13ok-circuit_medicament_ct_ceesp-160317) [Internet]. Mars 2017[consulté le 17 février 2025]. Disponible : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-03/dir4/v13ok-circuit_medicament_ct_ceesp-160317.pdf
48. Direction de la Sécurité sociale. Objectif n°5 : Renforcer l'efficience du système de soins et développer la maîtrise médicalisée des dépenses. In : Rapports d'évaluation des politiques de sécurité sociale (REPSS) [Internet]. [consulté le 16 mai 2025]. Disponible : <https://evaluation.securite-sociale.fr/home/maladie/2105-taux-de-penetration-des-bio.html>
49. Leem. Prix, résultats et fiscalité des entreprises [Internet]. 06 mars 2025 [consulté le 16 mai 2025]. Disponible : <https://www.leem.org/prix-resultats-et-fiscalite-des-entreprises>
50. Abecassis P, Coutinet N, Fautrel B, Maillère B. Les Médicaments Biosimilaires, une Réponse aux Défis du Financement du Système de Santé [Internet]. France: IQVIA; 2025 fév 10. [consulté le 23 mai 2025]. Disponible: <https://www.iqvia.com/locations/france/library/brochures/les-medicaments-biosimilaires>
51. Code de la santé publique – Article L567-6 [Internet]. Crée le 4 janvier 1993. [consulté le 22 mai 2025]. Disponible: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000006693587/1994-01-19
52. Bristol Myers Squibb (BMS). L'hôpital, un circuit de financement spécifique ? [Internet]. 2024 juin. [consulté le 22 mai 2025]. Disponible: <https://www.parlemoisante.fr/univers-du-medicament/acces-derogatoire1/l-hopital-un-circuit-de-financement-specifique.html>

53. Code de la sécurité sociale – Article L162-22 [Internet]. Modifié par la loi n°2023-1250 du 26 décembre 2023, en vigueur depuis le 1er janvier 2024. [consulté le 22 mai 2025]. Disponible: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000048702956
54. Ministère du Travail, de la Santé, des Solidarités et des Familles; Direction générale de l'offre de soins (DGOS); Michel C. Référentiel des indications des spécialités pharmaceutiques inscrites sur la liste en sus [Internet]. Publié le 03 juillet 2025. [consulté le 22 mai 2025]. Disponible: <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/professionnels-de-sante/autorisation-de-mise-sur-le-marche/la-liste-en-sus/article/referentiel-des-indications-des-specialites-pharmaceutiques-inscrites-sur-la>
55. Groupement pour l'Élaboration et la Réalisation de Statistiques (GERS). GERS [Internet]. 2025. [consulté le 16 mai 2025]. Disponible: <https://www.gie-gers.fr/>
56. Assurance Maladie – Base des Médicaments et Informations Tarifaires (BdM IT) [Internet]. Mise à jour en mai 2025. [consulté le 16 mai 2025]. Disponible: http://www.codage.ext.cnamts.fr/codif/bdm_it/index.php
57. Assurance Maladie – Caisse nationale de l'Assurance Maladie (CNAM). Améliorer la qualité du système de santé et maîtriser les dépenses : les propositions de l'Assurance Maladie pour 2025 [Internet]. Juillet 2024. [consulté le 18 février 2025]. Disponible : https://www.assurance-maladie.ameli.fr/sites/default/files/2024-07_rapport-propositions-pour-2025_assurance-maladie.pdf
58. IMS Institute for Healthcare Informatics. Delivering on the Potential of Biosimilar Medicines [Internet]. Parsippany (NJ): IMS Institute for Healthcare Informatics; 31 mars 2016. [consulté le 31 mai 2025]. Disponible: <https://www.medicinesforeurope.com/wp-content/uploads/2016/03/IMS-Institute-Biosimilar-Report-March-2016-FINAL.pdf>
59. Assurance Maladie – Caisse nationale de l'Assurance Maladie (Cnam). Améliorer la qualité du système de santé et maîtriser les dépenses : les propositions de l'Assurance Maladie pour 2022 [Internet]. Publié le 2 juillet 2021. [consulté le 31 mai 2025]. Disponible: <https://www.assurance-maladie.ameli.fr/presse/2021-07-02-cp-rapport-charges-et-produits-pour-2022>
60. Smart Pharma Consulting. The French Biosimilars Market – Situation Analysis & 2027 Perspectives [Internet]. Paris: Smart Pharma Consulting; février 2024. [consulté le 31 mai 2025]. Disponible: <https://smart-pharma.com/wp-content/uploads/2024/06/The-French-Biosimilars-Market-2027-Perspectives-VF.pdf>
61. Durand-Zaleski I, Thomas T; IQVIA pour Sandoz. Mesures d'Incitations à l'Usage des Médicaments Biosimilaires en France et en Europe : analyse, bilan et perspectives [Internet]. Avril 2023. [consulté le 31 mai 2025]. Disponible: <https://www.iqvia.com-/media/iqvia/pdfs/france/white-paper/incentives-for-using-biosimilars-in-france-and-europe.pdf>

62. F Fassanaro C, Faiz S, Carpentier O, Arib I, Mortier L. Utilisation du rituximab sous-cutané dans les lymphomes B primitivement cutanés de bas grade. Ann Dermatol Vénéréol FMC. 2023 déc;3(8 Suppl 1):A170. doi: 10.1016/j.fander.2023.09.314.
63. Favier M, Le Goc-Sager F, Vincent-Cantini I, Launay V, Giroux EA, Lièvremont K, Bonnet I, Barbe C, Duval E, Loric N, Delbaldo C. Bénéfices médicoéconomiques des formes sous-cutanées de trastuzumab et de rituximab en hospitalisation de jour (étude SCuBA). Bull Cancer (Paris). 2018 oct;105(10):862–72. doi: 10.1016/j.bulcan.2018.07.014.
64. Owens DR. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of insulin glargine 300 U/mL in the treatment of diabetes and their clinical relevance. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2016 août;12(8):977–87. doi: 10.1080/17425255.2016.1202916.
65. Chen Y, Monnard A, da Silva JS. An inflection point for biosimilars [Internet]. McKinsey & Company; 2021 juin 7 [consulté le 16 juin 2025]. Disponible : <https://www.mckinsey.com/industries/life-sciences/our-insights/an-inflection-point-for-biosimilars>
66. Ranbhor R, Kulkarni P. Evaluating biosimilar development projects: an analytical framework utilizing net present value. Biol Targets Ther. 2025;19:125–35. doi: 10.2147/BTT.S514767.
67. Pharmafield Groupe. Les Biosimilaires : opportunités et défis pour l’industrie pharmaceutique [Internet]. 30 mai 2024 [consulté le 16 juin 2025]. Disponible : <https://www.pharmafield.fr/actualites/les-biosimilaires-opportunities-et-defis-pour-l-industrie-pharmaceutique>
68. Bahiaoui A. Rapport d’évaluation des politiques de sécurité sociale – Maladie. Paris : Direction de la Sécurité Sociale (DSS), Service des Politiques de Santé (SD6), Réseau d’Évaluation des Politiques de Sécurité Sociale (REPSS) ; 2024. Disponible : <https://www.securite-sociale.fr/la-secu-en-detail/gestion-financement-et-performance/repss>
69. Sandoz. Mesures d’incitations à l’usage des médicaments biosimilaires en France et en Europe – Analyse, bilan et perspectives [Internet]. Paris : Sandoz ; 2023 oct. [consulté le 31 mai 2025]. Disponible : https://www.csmf.org/wp-content/uploads/2023/10/89016_P16-17-SEPMF_Pub-Sandoz1364.pdf
70. Assurance Maladie. La rémunération sur objectifs de santé publique (Rosp) pour le médecin [Internet]. 26 fév 2025 [consulté le 4 juin 2025]. Disponible : <https://www.ameli.fr/bas-rhin/medecin/exercice-liberal/facturation-remuneration/remuneration-objectifs/nouvelle-ros>
71. Seoane-Vazquez E, Shukla V, Rodriguez-Monguio R. Innovation and competition in advanced therapy medicinal products. EMBO Mol Med. 2019 mar;11(3):e9992. doi: 10.15252/emmm.201809992.

VII. Annexes

Annexe 1 : autorisation de fabrication et d'importation octroyé au laboratoire Roche Pharma AG pour son site de Grenzach-Wyhlen en Allemagne (22)

Autorisation du fabricant/importateur

1. Numéro d'autorisation	DE-BW-01-MIA-2024-0094
2. Nom du titulaire de l'autorisation	Roche Pharma AG (ORG-100001151 / LOC-100004781)
3. Adresse(s) de(s) établissement(s) de fabrication/importation	Roche Pharma AG (ORG-100001151 / LOC-100004781), Emil-Baillif-Straße 1, Grenzach, Grenzach-Wyhlen, Baden-Württemberg, 79639, ALLEMAGNE
Détails supplémentaires sur les unités inspectées du (des) site(s) de fabrication admis(s)	
4. Siège social du titulaire de l'autorisation	Emil-Baillif-Straße 1, Grenzach, Grenzach-Wyhlen, Baden-Württemberg, 79639, ALLEMAGNE
4.a Additional details on units inspected or legally registered address	
5. Champ d'application de l'autorisation et formes pharmaceutiques ¹	ANNEXE 1 / ANNEXE 2
6. Base légale de l'autorisation	Art. 46 de la Directive 2001/83/CE Article 61 du règlement (UE) n° 536/2014
7. Nom de la personne autorisée de l'autorité compétente de l'état membre accordant l'autorisation de fabrication	confidential
8. Signature:	
9. Date:	2024-10-11
10. Annexes jointes	Annexe 1 et/ou Annexe 2 Annexes optionnelles : Annexe 3(Adresse de(s) établissement(s) de fabrication sous-traitant(s)) Annexe 4(Adresse des laboratoires de contrôle sous-traitant(s)) Annexe 5(Nom de la personne qualifiée) Annexe 6(Nom des personnes responsables) Annexe 7(Date de l'inspection ayant permis la délivrance du l'annulation du champ de la dernière inspection) Annexe 8(Produits autorisés fabriqués / importés) ¹

¹L'autorisation visée au paragraphe 40, point 2, de la directive 2001/81/CE, telle que modifiée, et à l'article 88, paragraphe 1, du règlement (UE) 2018/849 est également requise pour les importations en provenance de pays tiers dans un Etat membre.

²Des conseils sur l'interprétation de ce modèle peuvent être trouvés dans l'Interprétation du format de l'Union pour l'autorisation de fabrication/importation.

³L'autorité compétente est responsable de l'établissement d'un lien approprié entre l'autorisation et la demande du fabricant (article 17, paragraphe 1, de la directive 2001/81/CE modifiée et article 101, paragraphe 1, du règlement (UE) 2018/849).

CHAMP DE L'AUTORISATION

ANNEXE 1

Nom et adresse de l'établissement: Roche Pharma AG, Emil-Barell-Straße 1, Grenzach,
Grenzach-Wyhlen, Baden-Württemberg 79639,
ALLEMAGNE

Additional Details:

Médicaments à usage humain

Opérations autorisées

OPERATIONS DE FABRICATION (selon la partie 1)

IMPORTATION DE MEDICAMENTS (selon la partie 2)

Partie 1 - OPERATIONS DE FABRICATION

1.1	Produits stériles
	1.1.3 Certification des lots
1.2	Produits non stériles
	1.2.2 Certification des lots
1.3	Médicaments biologiques (liste des types de produits)
	1.3.2 Certification des lots (liste des types de produits) 1.3.2.4 Produits de thérapie génique 1.3.2.5 Produits de biotechnologies

Restrictions ou clarifications liées au champ de ces opérations de fabrication (grand public)

This authorisation is based on plans dated January 31, 2024. Includes storage of medicinal products at the address Warmbacher Str. 80, D-79618 Rheinfelden.

Diese Erlaubnis basiert auf den Lageplänen vom 31. Januar 2024. Eingeschlossen ist die Lagerung von Arzneimitteln an der Adresse Warmbacher Str. 80, 79618 Rheinfelden.

Partie 2 - IMPORTATION DE MEDICAMENTS

2.1	Certification de lots de médicaments importés
	2.2.1 Produits stériles
	2.2.1.1 Préparés de manière aseptique

	2.2.1.2 Stérilisés dans leur récipient final
	2.2.2 <i>Produits non stériles</i>
	2.2.3 <i>Médicaments biologiques</i> <ul style="list-style-type: none"> 2.2.3.2 Produits immunologiques 2.2.3.4 Produits de thérapie génique 2.2.3.5 Produits de biotechnologies
2.3	Autres activités d'importation
	2.3.1 <i>Etablissement d'importation physique</i>

Restrictions ou clarifications liées au champ de ces opérations d'importation (grand public)

ad 2.2.3.2: limited to authorised medicinal products sourced from the EU-market which have been repacked (secondary packaging only) in a non-EU/EEA-country ad 2.3.1: relates to the storage areas at the address Warmbacher Str. 80, D-79618 Rheinfelden

ad 2.2.3.2: beschraenkt auf zugelassene Arzneimittel, die vom EU-Markt bezogen und anschliessend im non-EU/EWR-Drittland umverpackt (nur Sekundärverpackung) wurden ad 2.3.1: betrifft das Lager in der Warmbacher Str. 80, 79618 Rheinfelden.

CHAMP DE L'AUTORISATION**ANNEXE 2**

Nom et adresse de l'établissement : Roche Pharma AG, Emil-Barell-Strasse 1, Grenzach,
 Grenzach-Wyhlen, Baden-Württemberg, 79639,
ALLEMAGNE

Additional Details:

Médicaments expérimentaux à usage humain

Opérations autorisées

OPERATIONS DE FABRICATION (selon la partie 1)

IMPORTATION DE MEDICAMENTS (selon la partie 2)

Partie 1 - OPERATIONS DE FABRICATION**1.1 Produits stériles***1.1.3 Certification des lots***1.2 Médicaments expérimentaux non stériles***1.2.2 Certification des lots***1.3 Médicaments biologiques (liste des types de produits)***1.3.2 Certification des lots (liste des types de produits)*

1.3.2.4 Produits de thérapie génique

1.3.2.5 Produits de biotechnologies

Restrictions ou clarifications liées au champ de ces opérations de fabrication (grand public)

Includes storage of medicinal products at the address Warmbacher Str. 80, D-79618 Rheinfelden.

Eingeschlossen ist die Lagerung von Arzneimitteln an der Adresse Warmbacher Str. 80, 79618
Rheinfelden.**Partie 2 - IMPORTATION DE MEDICAMENTS****2.2 Certification de lots de médicaments importés***2.2.1 Produits stériles*

2.2.1.1 Préparés de manière aseptique

2.2.1.2 Stérilisés dans leur récipient final

*2.2.2 Produits non stériles**2.2.3 Médicaments biologiques*

2.2.3.4 Produits de thérapie génique

2.2.3.5 Produits de biotechnologies

2.3 Autres activités d'importation

2.3.1 Etablissement d'importation physique

Restrictions ou clarifications liées au champ de ces opérations d'importation (grand public)

Ad 2.3.1: relates to the storage areas at the address Warmbacher Str. 80, D-79618 Rheinfelden.

Ad 2.3.1: betrifft das Lager in der Warmbacher Str. 80, 79618 Rheinfelden.

Annexe 2 : Liste des groupes biosimilaire homologué en Europe

Substance active	Médicament référent	Médicament biosimilaire	Conditions de prescription (1)
Anti TNF alpha			
Adalimumab	Humira	Amgevita Ampalny Hulcyntra Hulio Hyrizo Idacio Inmraldi Yuflyma	Liste I – Médicament d'exception Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en dermatologie, hépato-gastro-entérologie, médecine interne, ophtalmologie, pédiatrie et rhumatologie.
Etanercept	Entrel	Banepal Enelix Nepento	Liste I – Médicament d'exception Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en dermatologie, médecine interne, pédiatrie, et rhumatologie.
Infliximab	Rumicade	Flixabi Infectra Remsima (2) Zesaty	Liste I Réservé à l'usage hospitalier.
Facteurs de croissance			
Filgrastim (À noter : molécule substituable par le pharmacien.)	Neupogen	Accofit Nivestim Ratiograstim Tevagrastim Zarzio	Liste I Prescription initiale hospitalière trimestrielle.
Pegfilgrastim (À noter : molécule substituable par le pharmacien.)	Neulasta	Cegfia Fulphila Grasustek Nyvapsa Palgaz Palmeg Stimufend Ziedenzo	Liste I Prescription initiale hospitalière trimestrielle.
Gonadotrophines			
Follitropine alpha	Gonal-F	Bemfola Ovalesep	Liste I Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement. Prescription réservée aux spécialistes et services en endocrinologie, gynécologie, gynécologie obstétrique, maladies métaboliques ou urologie.

Insulines lentes

Insuline glargin	Lantus	Atozinaglar	Liste II
-------------------------	--------	-------------	----------

Insulines rapides

Insuline asparte	NovoRapid	Insuline asparte sanofi	Liste II
-------------------------	-----------	-------------------------	----------

Hormones de croissance

Somatropine	Genotropin	Omnitrope	Liste I – Médicament d'exception Prescription initiale hospitalière annuelle réservée aux spécialistes et services en endocrinologie, maladies métaboliques et pédiatrie.
--------------------	------------	-----------	---

Anticancéreux

Bevacizumab	Avastin	Abermy Alymyas Avibantic Mvasi Vegezima Zirabev	Liste I Réservé à l'usage hospitalier. Prescription réservée aux spécialistes en cancérologie et oncologie médicale.
Rituximab	Mabthera 1400mg, sol. pr inj. sc. n'a pas de médicament biosimilaire associé	Rixathon Rixience Truxima	Liste I Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement. Prescription hospitalière. Première administration en milieu hospitalier. Prescription réservée aux médecins compétents en maladies du sang ou aux spécialistes en hématologie, en rhumatologie, en médecins internes, en néphrologie, en pédiatrie ou en dermatologie.
Trastuzumab	Herceptin 600mg, sol. inj. en fl. pr inj. sc. n'a pas de médicament biosimilaire associé.	Herzuma Kanjinti Ogivri Ontruzant Trazimera Zercepac	Liste I Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement. Prescription hospitalière. Première administration en milieu hospitalier. Prescription réservée aux spécialistes et services en cancérologie ou en oncologie médicale.

Osteoporose

Teriparatide	Forsteo	Livogiva Movymia Sondibay Terosa	Liste I – Médicament d'exception
--------------	---------	---	----------------------------------

Antithrombotiques

Enoxaparine sodique	Lovenox	Enoxaparine amne Enoxaparine becat Enoxaparine biogaran Enoxaparine cruska Enoxaparine teva Inhixa	Liste I
---------------------	---------	---	---------

Anti-VEGF

Ranibizumab (A noter : molécule substituable par le pharmacien depuis JO 03/11/2024)	Lucentis	Byooviz Raniviso Rimmyrah	Liste I – Médicament d'exception Prescription réservée aux spécialistes et services en ophtalmologie.
--	----------	---------------------------------	--

Immunosuppresseur

Eculizumab	Soliris	Bekamvr (3) Epygenli (3)	Liste I – Réservé à l'usage hospitalier. Prescription réservée aux spécialistes en hématoologie, en médecine interne, en néphrologie, en pédiatrie ou en neurologie.
------------	---------	-----------------------------	--

Anti-interleukines

Tocilizumab	Roactemra	Tysenm	Dosage 162 mg : Liste 1 – Médicament d'exception. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement. Prescription réservée aux spécialistes en médecine interne, en pédiatrie ou en rhumatologie. Dosage 20 mg/ml : Liste 1 - Réserve à l'usage hospitalier. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.
Ustekinumab	Stelara	Uziravo Pyzchiva Wezenis	Dosage 45 et 90 mg : Liste 1 – Médicament d'exception. Prescription réservée aux spécialistes et services en dermatologie, en hépato/gastro-entérologie, en médecine interne ou en rhumatologie. Dosage 130 mg : Liste 1 - Réserve à l'usage hospitalier. Prescription réservée aux spécialistes et services en hépato/gastro-entérologie ou en médecine interne.
Traitement de la sclérose en plaques			
Natalizumab	Tysabri	Tyrukt	Liste 1 Réserve à l'usage hospitalier. Prescription réservée aux spécialistes en neurologie

Titre : Biosimilaires et politiques de santé en France : entre régulation, incitations économiques et concurrence – une analyse à partir du Rituximab

Résumé en français :

À travers une analyse centrée sur le rituximab, nous explorons le positionnement des médicaments biosimilaires au sein du système de santé français. Tout d'abord nous avons défini d'un point de vue pharmacologique les biomédicaments et les biosimilaires. Dans un second temps nous avons détaillé les étapes de leur développement et de leur autorisation en Europe. Notre analyse se poursuit avec l'étude de la réglementation française encadrant l'interchangeabilité et la substitution. La dernière partie est quant à elle consacrée à l'évaluation médico-économique des biosimilaires. Nous y avons abordé les mécanismes de fixation des prix, les économies potentielles et les freins à leur adoption. Enfin, les politiques publiques actuelles sont passées en revue et des pistes d'amélioration sont proposées pour renforcer leur diffusion. Ainsi cette analyse du cycle de vie du biosimilaire, met en exergue le rôle pivot des biosimilaires dans la maîtrise des dépenses de santé et dans l'accès durable à l'innovation thérapeutique.

Mots-clés :

- Biosimilaire
 - Réglementation
 - Économie
 - France
 - Politiques
 - Rituximab
-

Title: Biosimilars and Health Policies in France: Between Regulation, Economic Incentives, and Competition – An Analysis Based on Rituximab

Abstract:

Through an analysis centered on Rituximab, this work explores the positioning of biosimilar medicines within the French healthcare system. We begin by defining biologic and biosimilar drugs from a pharmacological perspective. In a second step, we detail the stages of their development and regulatory approval within the European framework. Our analysis then focuses on French regulations governing interchangeability and substitution. The final section is dedicated to the medico-economic evaluation of biosimilars, examining pricing mechanisms, potential cost savings, and barriers to their adoption. Lastly, we review current public policies and propose recommendations to enhance the diffusion of biosimilars. This comprehensive analysis of the biosimilar life cycle highlights their pivotal role in controlling healthcare expenditures and ensuring sustainable access to therapeutic innovation.

Key words:

- Biosimilar
- Regulation
- Economy
- France
- Policies
- Rituximab