Les Colloques de. PHARMACEUTIQUES



Le colloque organisé par *Pharmaceutiques* le 2 octobre a permis de réunir industriels du médicament, économistes, professionnels de santé et représentants des patients pour discuter des enjeux des médicaments biosimilaires. Tous croient en leur potentiel, mais s'interrogent sur un modèle économique viable sur le long terme. L'article 47 de la LFSS 2014 sur la substitution des médicaments biosimilaires en initiation de traitement, dont les décrets sont toujours en attente, avait suscité de nombreux débats. Le député Jean-Pierre Door, vice-président de la Commission des affaires sociales, qui a accueilli le colloque au sein de l'Assemblée nationale, a ouvert les échanges sur l'actualité autour de la publication de ces décrets.

Jean-Pierre Door, député UMP (Loiret)



La publication du décret d'application de l'article 47 de la loi de financement de la sécurité sociale pour 2014, ouvrant un droit limité de substitution par le pharmacien en faveur des biosimilaires, n'interviendra pas avant l'année prochaine. Les travaux relatifs à l'établissement de la liste de référence au sein de l'ANSM sont toujours en cours. La parution des décrets prend du retard en raison de discussions en cours entre les pouvoirs publics et les industriels, dans le cadre du Comité stratégique de filière (CSF) des industries et technologies de santé*. Vos débats permettront aujourd'hui de faire avancer la question. Que faut-il faire de cet article 47 de la LFSS 2014 : réintroduction dans le PLFSS 2015 ? Publication prochaine d'un décret ? »



200 composés issus des biotechnologies autorisés dans le monde

Un marché mondial des biologiques de 250 milliards de dollars en 2020

biologiques parmi les 10 médicaments les plus coûteux pour l'assurance maladie

10 biologiques majeurs vont perdre leur brevet dans les cing ans

De quoi parle-t-on?

Le biosimilaire est médicament similaire à un composé biologique ayant perdu son brevet.

Il est un médicament à part entière avec un coût et un temps de développement importants.







Adrian van Den Hoven, directeur général de l'FGA 1

Avec l'arrivée massive des médicaments biologiques et la tombée des brevets sur des biomédicaments majeurs, comment les industriels vont-ils affronter le défi des biosimilaires ?

Frédéric Collet: Les biosimilaires nécessitent un développement complet : 7 à 8 ans et 200 à 300 millions d'euros d'investissement. Pour les industriels, leur arrivée sur le marché est un énorme pari. Les biosimilaires d'aujourd'hui ne sont pas les mêmes que ceux de demain avec l'arrivée des copies d'anticorps monoclonaux notamment en oncologie. Si un laboratoire fait le choix d'investir, il prend un risque, puisque les modalités d'accès au marché, prix et remboursement, de ces produits ne sont pas encore définies.

Malgré ces contraintes le marché du biosimilaire se développe en Europe...

Adrian van Den Hoven: Les biosimilaires existent depuis 2006 en Europe. Différents modèles ont été adaptés pour les promouvoir. L'Allemagne est leader, grâce à des directions régionales proactives envers les médecins. Des seuils ont été imposés afin de favoriser le développement des biosimilaires. En Espagne, des débats ont été organisés avec la participation du ministre de la

Santé pour promouvoir ces médicaments. On observe quelques vrais succès : en Europe, le biosimilaire du filgrastim est davantage utilisé que le princeps et a amélioré l'accès des patients à ce traitement. Dans l'Europe des 5 (France, Allemagne, Italie, Espagne et Royaume-Uni), sa prescription a permis des économies de 318 millions d'euros depuis 2009. En Allemagne, 551 millions d'euros d'économies ont été réalisées sur les EPO biosimilaires qui représentent 57 % en valeur du marché. En Italie, la mise en place d'une politique de prescription des biosimilaires pour les patients naïfs a significativement amélioré leur pénétration. Les incitations vers les prescripteurs et l'alignement de la position des autorités sont essentiels. Des actions sont à mettre en œuvre afin que des économies puissent être atteintes dès le lancement des biosimilaires d'anticorps.

Frédéric Collet: Les biosimilaires ont un développement soutenu en France grâce à l'implication des laboratoires qui ont pris le sujet à leur charge. Le CSIS² a permis de réaliser un état des lieux de la situation et montré qu'il y avait un travail de pédagogie à mener pour augmenter la pénétration sur le marché. Accorder le droit de substitution aux pharmaciens ne semble pas apporter la confiance nécessaire. Si le biosimilaire n'est pas un générique, nous avons toutefois des enseignements à tirer de son histoire, notamment sur la notion de confiance.

Où en est le développement dans les pays anglosaxons ?

Adrian van Den Hoven: L'Europe a une certaine longueur d'avance sur le développement des biosimilaires, du point de vue industriel et réglementaire. L'EMA a construit le modèle d'autorisations de mise sur le marché en collaboration avec les industriels. Le Canada s'est doté d'un texte similaire. Les Etats-Unis sont en

attente de l'approbation des premiers biosimilaires, dans les prochains mois.

Quels enseignements tirer des années d'expériences accumulées en Europe ?

Adrian van Den Hoven: Les biosimilaires représentent plus de 400 millions de jours de traitement dans le monde et permettent d'avoir un retour d'expérience qui s'appuie sur des études post-approbation fournies par le fabricant. La production de données est nécessaire pour former les médecins et convaincre les associations de cliniciens.

Frédéric Collet : Sandoz, premier laboratoire à mettre sur le marché un biosimilaire, a rassemblé des données sur 100 millions de jours de traitements. Il faut tirer les enseignements des dernières années et s'inspirer des modèles voisins.

Quels enjeux pour les systèmes de santé ?

Adrian van Den Hoven: Les biosimilaires représentent une opportunité majeure d'économies et seront une occasion de favoriser l'accès aux traitements biologiques. Dans le domaine de la polyarthrite rhumatoïde, seuls 10 à 30 % des patients sont traités par des biomédicaments, avec des différences significatives entre pays. Les économies dégagées grâce aux biosimilaires pourront et devront être réinvesties dans l'accès aux soins.

Frédéric Collet: Les biosimilaires sont encore relativement méconnus, mais tout le monde s'accorde à dire qu'ils auront une place importante dans l'économie du médicament. Les industriels ont une question commune: comment assurer l'accès au plus grand nombre à un prix raisonnable? Au-delà de l'effet net du niveau du prix du biosimilaire, il y a aussi les effets induits de la concurrence.

(1) EGA : Association européenne des médicaments génériques (2) CSIS : Comité stratégique des industries de santé

Quel cadre pour un developpement durable ?

Différentes politiques d'utilisation des médicaments biosimilaires ont été testées en Europe, avec des résultats plus ou moins probants. Le cabinet GfK s'est attelé à une étude visant à déterminer quels seraient les facteurs nécessaires à la viabilité du marché européen.



Caroline Conti, senior consultante au cabinet GfK.

Le cabinet GfK a été mandaté par l'EGA pour faire une évaluation indépendante des facteurs nécessaires à la viabilité d'un marché européen prospère des biosimilaires. Quelles en sont les conclusions ?

Caroline Conti : La viabilité du marché des biosimilaires en Europe dépendra de la politique d'éducation, de l'utilisation des produits, d'une politique de prix pérenne et de la prise de décisions transparentes et rationnelles. L'utilisation des biosimilaires s'appuie sur trois schémas possibles : une décision initiée principalement par le médecin, prise par

le pharmacien ou une approche à intervenants multiples. Une politique de prix pérenne implique d'éviter la pression à la baisse artificielle des prix, d'encourager la concurrence, de créer une marge de croissance pour les futures biothérapies et de respecter les marges et la rentabilité. Plusieurs scenarii combinant les différentes politiques ont été envisagés. La combinaison de politiques favorables à la viabilité du marché inclut un programme intensif d'éducation, des politiques de collecte des données de vie réelle, des tarifs concurrentiels durables, un principe d'extrapolation aux indications bien compris et bien accepté, et une politique d'utilisation principalement prise par le médecin. Il a été démontré que la combinaison optimale de politiques favorisant la viabilité d'un marché de biosimilaires était la même quels que soit les trois anticorps étudiés (Herceptin®, Humira® et Avastin®). Au contraire, le scénario où les prix sont très bas semble attractif pour les patients et les organismes payeurs mais n'est pas viable sur le long terme parce que les industriels n'investiront pas dans ces conditions.

Chiffres clés sur l'étude GfK

71 entretiens téléphoniques sur 7 grands thèmes

4 axes prioritaires : éducation et compréhension, expérience et utilisation, politique de prix pérenne et prise de décisions rationnelles

7 pays d'Europe

Tous les groupes d'intervenants : professionnels de santé, organismes payeurs, patients et décideurs politiques Une modélisation économique sur **3** anticorps



Gérard de Pouvourville, professeur titulaire de la Chaire Essec Santé.

Gérard de Pouvourville : L'étude est intéressante et on ne peut qu'applaudir cette recherche de consensus entre toutes les parties prenantes. Le partage du surplus dégagé par les biosimilaires semble réparti de manière équitable. Elle pose cependant des questions économiques parce qu'il existe un certain paradoxe : comment stimuler la concurrence qui doit avoir pour effet de faire baisser les prix et conserver une politique de prix pérenne ? Je n'ai pas trouvé l'équation magique pour répondre à cette question. Une chose est sûre, beaucoup de biologiques vont tomber dans

le domaine public dans les prochaines années et a priori il n'y aura pas d'industriel capable de produire, à lui seul, l'ensemble des copies de ces produits. Il y aura de fait un contexte de concurrence. Reste à déterminer quel en sera le mécanisme de régulation des prix.

Erick Roche : L'étude de GfK apporte beaucoup d'enseignements et montre que les biosimilaires pourront contribuer à la pérennité de notre système de santé tout en favorisant l'accès des patients aux médicaments onéreux. Je plaide en faveur d'une politique qui instaurerait un climat de confiance chez les professionnels et les patients, en s'appuyant prioritairement sur la prescription des médecins. On ne peut pas reproduire avec le biosimilaire les mêmes erreurs qu'avec le générique. C'est pourquoi on ne peut pas agir sans les médecins. Il faudra mettre en place une politique incitative pour y arriver, parallèlement à une politique d'éducation et d'information des prescripteurs. Il faut que la France regarde ce qui se passe chez ses voisins.

L'étude GfK montre donc que la substitution n'apporte pas la réponse à la bonne pénétration des biosimilaires sur les marchés...

Erick Roche : Le Gemme¹-Biosimilaires est très réservé à la substitution des biosimilaires. On ne peut pas appliquer un remède de génériques à un marché de biosimilaires. On peut saluer l'initiative de la France, qui se veut novatrice, sur cet article 47 de la LFSS 2014 mais il y a des risques et des contraintes à mesurer. Il y a tout d'abord des limitations pratiques à la substitution, notamment celle de l'accord du prescripteur et de la traçabilité de la délivrance. Je crains aussi une arrivée massive des mentions NS (non substituable). La substitution amène enfin à un risque de désinvestissement dans l'éducation des médecins.



Catherine Lemorton, députée PS (Haute-Garonne) et présidente de la Commission des affaires sociales de l'Assemblée nationale

Je suis pour une politique adaptée en matière de biosimilaires afin de ne pas "se faire avoir" comme avec les génériques, qui font l'objet d'un débat récurrent en France sur leur qualité et leur efficacité. Il y a un vrai débat culturel. Je vous rappelle que je m'étais abstenue lors du vote de l'article 47 de la LFSS 2014. Contrairement aux génériques, le pharmacien ne peut pas porter à lui seul la politique du biosimilaire, même si on l'y incite financièrement. D'abord parce que ça sera un "one shot", c'est-à-dire que ça marchera ou ça ne marchera pas. Et ensuite, le "malade générique" n'est pas le "malade biosimilaire", notamment parce

que les pathologies sont plus lourdes, qu'elles impliquent plus de professions médicales ainsi que l'entourage du patient. C'est à l'initiative du médecin que le biosimilaire doit être prescrit. Ce n'est pas parce que les pharmaciens n'en sont pas capables, loin de moi l'idée, mais parce que nous sommes en présence d'une population de malades qui est complètement différente.

Quand aux revendications des industriels, je m'interroge sur ce qu'est un prix pérenne ? J'espère que ce n'est pas à vie, sinon nos systèmes de soins ne vont pas s'y retrouver. La réflexion ne peut pas se limiter aux produits innovants. On ne peut pas remettre en cause le remboursement de l'ensemble des soins courants pour la prise en charge de produits innovants très coûteux destinés à une petite partie de la population. C'est une chose à laquelle je suis très attachée.

J'appelle à la mise en œuvre de mesures incitatives à la prescription de biosimilaires, gérées par les pouvoirs publics avec des gens indépendants, pour créer un climat de confiance envers les biosimilaires et ne pas replonger dans la « folie » des propos tenus sur les génériques. Il faut sécuriser le système des biosimilaires d'emblée pour que ça marche. Il faut que la France se les approprie et prenne du temps pour que ce type de médicaments soit bien ancré dans la tête des prescripteurs et de la population. On ne passera pas en force. Il y a beaucoup d'acteurs à persuader!

Quelle visibilité attendent les laboratoires pour investir dans les biosimilaires ?

Frédéric Collet : Les laboratoires ont besoin de pérennité et de visibilité. Si on regarde les comptes d'exploitation des producteurs de biosimilaires, je ne pense pas qu'un seul d'entre eux gagne de l'argent au regard des investissements massifs qui sont réalisés. Il faut prendre en compte la notion de cycle de vie. On ne sait pas au moment où se fait le développement, quelle sera la concurrence au moment de l'arrivée sur le marché. Une stabilité à un horizon de 5 à 10 ans est nécessaire.

Avec 900 produits en développement, nous aurons besoin de capacités pour les produire. Quelle visibilité peut-on leur proposer pour s'implanter en France ?

Frédéric Collet : La question doit en effet se poser dès aujourd'hui. Si la France dispose historiquement de fortes capacités de fabrication, la grande majorité est dédiée aux produits matures. Nous avons clairement des efforts à faire pour être un territoire attractif pour des produits de dernières générations et notamment les biosimilaires. La notion de visibilité est aussi indispensable sur un plan industriel.



Erick Roche, président de Teva France.

Erick Roche : C'est un combat quotidien de convaincre nos maisons-mères à cause du manque total de visibilité en France. Je dois faire face à deux baisses de prix additionnelles en France au 1er octobre sur des produits majeurs. La problématique de la flexibilité du travail se pose aussi, ouvrant à un long débat.

Adrian van Den Hoven : Le problème ne se pose pas seulement pour la France, mais pour l'ensemble de l'Europe. L'exclusivité des produits tombe souvent aux

Etats-Unis avant l'Europe en raison de la protection supplémentaire apportée par les CPC (certificats complémentaires de protection). Il existe donc naturellement une forte incitation juridique à produire aux Etats-Unis. L'industrie européenne du biosimilaire fait face à un réel défi. Il faudra soulever le sujet auprès de la Commission européenne, sans que cela ne porte préjudice aux laboratoires princeps.

(1) Gemme : Générique même médicament

LE PROFIL TYPE DES ACTEURS DES MÉDICAMENTS BIOSIMILAIRES

« Le biosimilaire est un "sport" de très haut niveau, rappelle Frédéric Collet, président de Sandoz France. La puissance capitaliste qui faut mettre en œuvre est colossale. On n'a pas encore trouvé le design idéal pour faire du biosimilaire. » Certains acteurs développent, fabriquent et commercialisent; d'autres sont des développeurs et travaillent avec des fabricants; certains fabriquent mais cèdent pour la commercialisation. « Tout le monde se cherche. C'est un pari colossal », conclut-il. Didier Laloye, directeur général d'Hospira France, rappelle que certains acteurs, qui n'appartiennent pas au monde du médicament, ni du générique, ont décidé d'entrer sur le marché des biosimilaires. « Samsung est une entreprise incroyablement créative, riche, et qui a décidé d'investir dans le domaine avec des experts du développement, des études cliniques et de la fabrication, cite-t-il pour exemple. Des structures s'organisent avec des expertises complémentaires. Les biosimilaires créent une nouvelle économie mondiale. »



nia Trope, directrice inérale de l'ANDAR.

qu'on pouvait soigner le même nombre de patients avec 35 % de dépenses en moins grâce à des mécanismes de concurrence et de gestion dynamique des prix des EPO Le Gemme Biosimilaires a fait 9 propositions concrêtes aux autorités pour favoriser le développement des médi-

caments biosimilaires.

Claude Le Pen: L'arrivée des biosimilaires est un problème passionnant du fait de sa dimension sociale, économique et technologique. C'est une "sous-économie" avec la création d'un nouveau modèle économique qui a sa propre logique. Les biosimilaires se développeront quoi qu'il arrive, et c'est une bonne nouvelle. L'éducation seule sera nulle. Les incitations seules seront nulles. Il faut les deux et ainsi donner un sens aux contraintes.

Il y a de la concurrence à l'intérieur des hôpitaux sur les appels d'offres. La thèse en cours de François Bocquet ² analyse les appels d'offres de l'Ageps (Agence générale des équipements et produits de santé de l'AP-HP). Les études montrent que le critère "Prix" compte pour 30 ou 35 %. Les marchés sont gérés de manière efficace, avec des analyses au cas par cas. La qualité compte pour les deux tiers restants. Grâce à cette thèse nous avons enfin des critères quantitatifs. Les biosimilaires, et copies de biomédicaments qui n'ont pas le statut de biosimilaires parce qu'ils sont arrivés avant la mise en place du cadre d'enregistrement dédié, sont devenus les premiers sur chacun de leurs mar-

r Laloye, directeur ral d'Hospira France.

chés respectifs. Et cela sans aucune politique. La France est aujourd'hui le 4º ou 5º marché mondial du biosimilaire. Pourquoi ? Parce qu'à l'hôpital nous sommes déjà sous une contrainte budgétaire. Ceci dit je ne milite pas pour le laisser-faire. Mais la politique envisagée par l'article 47 de la LFSS 2014 est la pire qui soit. La

substitution n'est ni nécessaire, ni suffisante.

Gérard de Pouvourville : Le débat est très cen-

tré sur l'hôpital. Pourtant bientôt les biosimilaires arriveront sur le marché de ville, notamment avec les insulines. Nous allons donc tomber sur les mêmes problématiques que celles des génériques. Si nous nous cantonnons au domaine hospitalier, plusieurs dispositifs de régulation ont été mis en place pour générer des économies à l'hôpital : contrat de bon usage et ONDAM (Objectif national des dépenses d'assurance maladie) sur

les médicaments de la liste en sus, sanctions financières, objectif sur les prescriptions hospitalières exécutées en ville. Il faut donc gérer des enveloppes fléchées pour que les médecins voient la couleur de leurs efforts sur la prescription des biosimilaires. Et pour cela il faut une intervention réglementaire de la DGOS (Direction générale de l'offre de soins). Depuis la mise en place de la T2A (Tarification à l'activité), il y a une sensibilisation des hospitaliers sur les économies.

Dans les appels d'offres des hôpitaux, les princeps offrent parfois des prix inférieurs aux biosimilaires. Comment imposer des quotas ou des sanctions ?

Didier Laloye : Le modèle des EPO en oncologie est un modèle particulier. Dans 80 % des cas, il y a une prescription hospitalière et



Claude Le Pen, économiste, professeur à l'Université Paris Dauphine.

une délivrance en ville avec un prix administré. Les laboratoires princeps pratiquent donc des prix très bas pour conserver les marchés. Si on parle des anticorps monoclonaux où 100 % du chiffre d'affaires est réalisé à l'hôpital, le modèle est différent. La négociation ne se fera qu'à l'hôpital.

Gérard de Pouvourville : Avec les biosimilaires on redonne du choix aux hôpitaux et aux pres-

cripteurs sur les produits disponibles.

Didier Laloye: Il faut qu'il y ait une incitation à ce que les hôpitaux référencent un biosimilaire par classe. De nouveaux acteurs arrivent avec une vision complémentaire de celle des laboratoires d'origine, apportent des aides supplémentaires et poursuivent les études sur des produits anciens, contrairement aux génériques. Vous observerez les seringues des princeps et celles de leurs biosimilaires et vous serez étonnés de voir laquelle est la copie! Les biosimilaires peuvent bénéficier des avancées technologiques et des connaissances accumulées depuis le lancement du produit de référence.

- (1) ANDAR : Association nationale de défense contre l'arthrite rhumatoride
- (2) Doctorant en 3° année en sciences économiques à l'Université Paris Dauphine – Thèse : « Biosimilaires : quels enjeux économiques et politiques ? »

LES 9 PROPOSITIONS DU GEMME-BIOSIMILAIRES

- 1- Diffuser une information objective et officielle auprès des professionnels de santé, des décideurs en santé et des patients afin de créer un climat de confiance.
- 2- Créer et diffuser une liste de référence des médicaments biologiques similaires, définie par l'ANSM, afin de disposer d'une information complète sur les alternatives thérapeutiques.
- 3- Favoriser la mise à disposition précoce des médicaments biosimilaires dans le cadre strict défini par l'AMM européenne.
- 4- Etablir un processus d'évaluation spécifique simplifié au sein de la HAS, qui tienne compte des spécificités de développement des biosimilaires.
- 5- Réaliser et diffuser des recommandations médico-économiques par classe (HAS) favorisant l'utilisation la plus efficiente des médicaments ayant les mêmes bénéfices thérapeutiques.
- 6- Inciter les établissements hospitaliers à référencer au moins un biosimilaire par classe.
- 7- Mettre en place des objectifs de prescriptions des médicaments biosimilaires au sein de chaque classe en s'appuyant sur les recommandations de la HAS.
- 8- Inclure ces objectifs de prescriptions dans le Contrat de bon usage des établissements de soins ou dans la ROSP (Rémunération sur objectif de santé publique) en médecine libérale.
- 9- Réinvestir de façon précise et fléchée une partie des économies réalisées grâce à l'utilisation des biosimilaires afin de favoriser la recherche, la formation et l'éducation thérapeutique.