



ÉDITO

Le CVAO prescrit les biosimilaires

Il y a encore une dizaine d'années lorsque les premiers biosimilaires (hormones de croissance puis EPO et hormone de croissance de la lignée blanche) étaient commercialisés, le recul de nos connaissances sur leurs efficacités comme leurs profils de risque expliquaient certaines réticences. Aujourd'hui le principe d'interchangeabilité ne fait pratiquement plus débat. A contrario le pharmacien de ville semble revivre les préventions qui ont retenu si longtemps le législateur à lui octroyer un droit de substitution élargie; alors même que les dossiers d'AMM des biosimilaires répondent aux scepticismes. Le CVAO engage une réflexion rigoureuse sur le rôle du pharmacien dans la dispensation des biosimilaires à l'officine et sur le droit à la substitution donné au moins pour certains d'entre-eux. En cherchant à identifier les critères de bonnes pratiques de la mise en œuvre de la substitution des biosimilaires à l'officine, le CVAO se veut utile à un débat constructif. L'objet, de sa réflexion est d'estimer les conditions de la mise œuvre d'une substitution sécurisée à l'officine et d'envisager le rôle spécifique du pharmacien dans son accompagnement. Ce travail s'achèvera à l'automne lors de notre colloque annuel de fin d'année. Nous y exposerons des recommandations pour la prise en charge par le pharmacien de la substitution des biosimilaires. Il est temps que le pharmacien de ville soit un acteur exigeant des évolutions des thérapeutiques, afin d'accompagner en toute transparence les patients chroniques.

Jean Michel Mrozovski



MISE AU POINT

Interchangeabilité — substitution

Ces deux notions sont à la fois connexes et bien différentes. L'interchangeabilité est en relation avec la prescription : elle est « (...) un acte médical qui consiste, à l'initiative du prescripteur, à remplacer un médicament biologique par un autre similaire. » La LFSS de 2017 a autorisé le médecin à prescrire à n'importe quel moment dans des conditions spécifiques le biosimilaire à la place de son princeps (article L. 5125 — 23-2 du code de la santé publique). La substitution s'applique à la délivrance du traitement. Elle ne peut être pratiquée que si la molécule prescrite est inscrite au répertoire des médicaments génériques. Le 17 septembre l'ANSM a édité la première liste des groupes biologiques similaires. Celle-ci ouvre la possibilité à une substitution officinale ; mais reste virtuelle tant que le décret d'application de l'article 47 autorisant la substitution par le pharmacien d'un princeps par son biosimilaire en inauguration de traitement et avec l'accord du prescripteur attend sa parution.

À LIRE DANS CE NUMÉRO

Les biosimilaires

Comme pour tous les médicaments biologiques, les biosimilaires ne sont pas tous d'un même type.

Pas de bioéquivalence pour les biosimilaires

Une protéine n'est pas une molécule chimique. Elle s'en différencie par des spécificités qui tiennent à ses conditions de synthèse.

Diversités du marché des biosimilaires

Le marché des biosimilaires est très divers. Il est encore difficile d'en esquisser les contours.

Avenir des biosimilaires

La liste émise par l'ANSM n'est pas une fin en soi, mais le début d'un processus qui sera vraisemblablement marqué par une baisse des prix

LES BIOSIMILAIRES

Comme pour tous les médicaments biologiques, les biosimilaires ne sont pas tous d'un même type. Les tailles des protéines qui les composent sont très différentes. Celles des anticorps monoclonaux sont sans commune mesure avec celles de l'insuline ou d'une héparine de bas poids moléculaire (HBPM).

Les anticorps monoclonaux

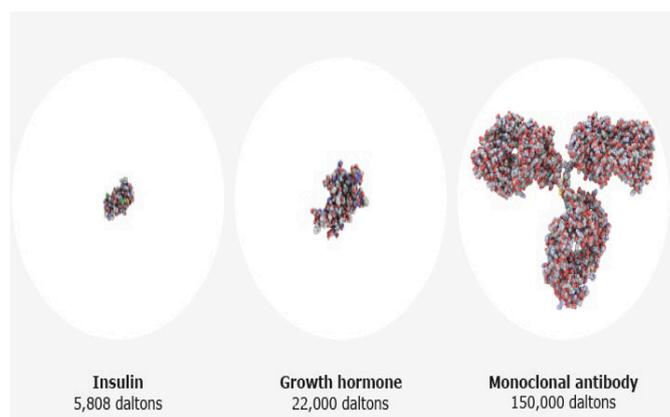
Ce sont des macromolécules dont la forme spécifique permet de s'attacher à des récepteurs ou à des antigènes cibles. L'influximab est le premier des biosimilaires commercialisés. Son mode d'administration ne le rend disponible qu'à l'hôpital. Cet anti TNF alpha n'est plus le seul biosimilaire de ce type, il a été rejoint par l'entarccept. Celui-ci est disponible en ville. À ces biomédicaments vient de s'ajouter un anticancéreux indiqué en outre dans les leucémies : le rituximab.

Les hormones

Ce sont des molécules beaucoup moins complexes. Leurs biosimilaires se subdivisent selon que le médicament biologique est une copie de la protéine humaine (somatotropine, epoétine, filgastrim, follitropine alpha) ou qu'il en soit un analogue c'est-à-dire une protéine ayant subi plusieurs échanges d'acides aminés (insuline glargine).

Les divers

Les HBPM depuis longtemps commercialisés ont avec l'énoxaparine leurs premiers biosimilaires. La teriparatide est le médicament de référence à avoir rejoint liste des groupes biologiques similaires éditée en septembre



par l'ANSM. À la lecture de la liste des biosimilaires aujourd'hui disponible, il apparaît que les biosimilaires intègrent des marchés à forte prescription. Ce qui rend crédible l'hypothèse d'une substitution à l'officine.

DCI	Médicament de référence	Biosimilaire
Adalumimab	Humira	Amgevita (NC) — Solymbic (NC)
Enoxaparine	Lovenox	Inhixa (NC) — Thorinane (NC)
Epoétine	Eprex	Epoetin alfa Hexal (NC) — Binocrit - Abseamed (NC) — Silapo (NC) — Retacrit
Etanercept	Enbrel	Benapali - Lifmior (NC)
Filgastrim	Neupogen	Tevagastrim - Ratiograstim - Filgastrim Hexal (NC) — Zarzio - Nivestim - Grastofil (NC) - Accofil
Follitropine alpha	Gonal-F	Ovaleap - Bemfola
Influximab	Remicade	Remsima - Inflectra - Flixabi
Insuline Glargine	Lantus	Abasaglar - Lusduna (NC)
Rituximab	Mabthera	Truxima
Somatropine	Genotonorm	Omnitrope
Teriparatide	Forsteo	Movymia (NC) — Terrosa (NC)

NC : Non encore commercialisé Vidal Pro consulté le 2 mai 2018 Source ANSM

PAS DE BIOÉQUIVALENCE POUR LES BIOSIMILAIRES

Une protéine n'est pas une molécule chimique. Elle s'en différencie par des spécificités qui tiennent à ses conditions de synthèse. Ce qui crée son activité est complexe et mérite que l'on s'y intéresse si l'on veut comprendre la notion de biosimilarité.



Une question de taille

Une molécule chimique a un poids moléculaire d'une centaine de daltons. La plus petite protéine dépasse le millier et un anticorps une centaine de milliers. La complexité est donc bien au rendez-vous des anticorps monoclonaux alors qu'elle l'est moins pour les petites protéines comme l'insuline ou l'héparine. La connaissance chimique est essentielle mais ne résout pas le problème de l'identité.

Ce qui fait l'activité d'une protéine

La conformation de la protéine dans l'espace est la clé de son activité. Une légère différence d'environnement dans la synthèse d'une protéine conduira ou non à son activité. Lors de sa production les acides aminés d'une protéine s'apparient selon une suite de conformation qui en feront une hormone, un enzyme ou un anticorps actif.

Une protéine prend potentiellement dans l'espace quatre grands types de structure. La structure primaire est la plus simple puisque plane. La secondaire (plissée, glomérulaire...) permet de créer des structures répétitives comme la kératine, le collagène ... La tertiaire donne à la protéine son activité. La protéine devient compacte et s'enroule sur elle-même en constituant des zones spé-

cifiques gage de son efficacité. La quaternaire se définit par la création de sous unités appareillé entre-elles par des liaisons faibles.

Ce processus de condensation est bien évidemment complexe et dépend de l'environnement de sa structuration, de plus à l'interaction des différents acides aminés entre eux s'ajoute la répartition par glycation d'oses complémentaires.

Brevet et biomédicament

Un biomédicament est issue du choix d'une bactérie ou d'une cellule dont l'ADN a été modifié à dessein de produire une protéine spécifique. La typicité de cette cellule ou bactérie bénéficie d'un brevet qui interdit toutes utilisations par un autre acteur. La protéine produite est un biomédicament et son brevet échoit bien plus rapidement dans le domaine public. Il est alors possible de rechercher les moyens de produire cette même protéine médicament mais selon des moyens différents c'est-à-dire principalement une souche bactérienne ou cellulaire différente et des méthodes de fabrication non brevetés par le laboratoire du biomédicament de référence.

Ce qui fait l'identité des biomédicaments

La copie obtenue par le laboratoire qui n'a pas découvert le biomédicament peut affirmer que la structure de la protéine à des critères très proche de sa référence et une bioéquivalence pharmacologique c'est-à-dire des concentrations sanguines équivalentes. Pour autant, il en faut plus pour affirmer une biosimilarité. Deux critères sont convoqués à en faire la démonstration : l'efficacité clinique et l'immunogénicité.

Le biosimilaire devra faire la preuve de sa non-infériorité par des études cliniques contre le biomédicament de référence pour au moins une indication voire plus si nécessaire.

Des différences acceptables

L'EMA considère que l'appariement différent des oses sur les acides aminés est acceptable bien évidemment s'il n'a pas de conséquence sur l'efficacité clinique ou l'immunogénicité du biomédicament produit. Ces différences peuvent aussi être constatées entre deux lots de fabrication d'un même biomédicaments.

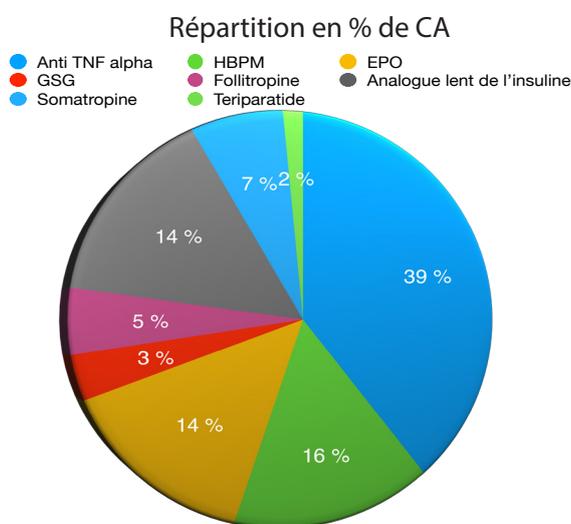


DIVERSITÉ DU MARCHÉ DES BIOSIMILAIRES

Le marché des biosimilaires est très divers. Il est encore difficile d'en esquisser les contours. Les raisons de cette complexité sont plus particulièrement dû à l'hétérogénéité des statuts des différents biomédicaments et de la jeunesse de la liste des biosimilaires émise par l'ANSM.

Un marché de près de 2,5 milliards d'euros en ville

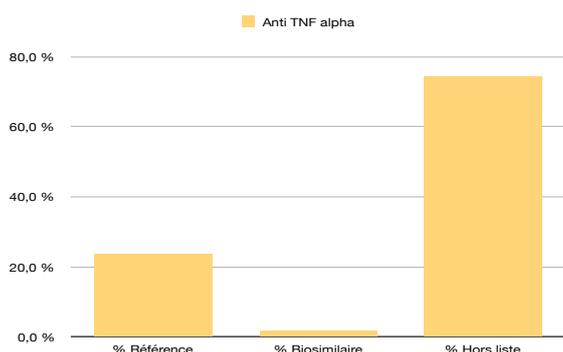
Sur la base des domaines thérapeutiques considérés dans la liste de l'ANSM, le potentiel des médicaments biosimilaires avoisinerait un peu plus de 10 % du chiffre d'affaire de l'ensemble des médicaments remboursés en ville.



Les classes thérapeutiques les plus impliquées sont les anti TNF alpha, les héparines de bas poids moléculaire, les EPO et les analogues lents de l'insuline.

Les anti TNF alpha

Avec plus d'un milliard d'euros de chiffre d'affaires, il représente près de 40 % du potentiel. Aujourd'hui un seul biosimilaire (Benapali) est commercialisé et ne représente qu'un peu moins de 2 % du CA total de la classe. Son biomédicament de référence (Enbrel) absorbe un peu moins d'un quart des dépenses de la classe. Le leader du marché (Humira) est inscrit dans la liste de l'ANSM, mais ses deux biosimilaires ne sont pas encore commercialisés.

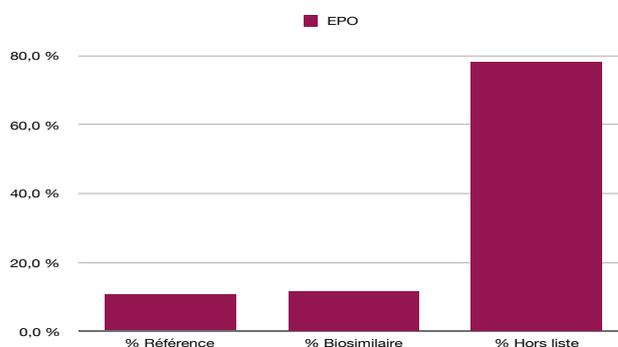


Les héparines de bas poids moléculaire

La commercialisation de cette classe thérapeutique a un quart de siècle. Son chiffre d'affaires est de l'ordre des 375 millions d'euros en ville. Les biosimilaires de l'énoxaparine (Lovenox) ne sont pas encore commercialisés.

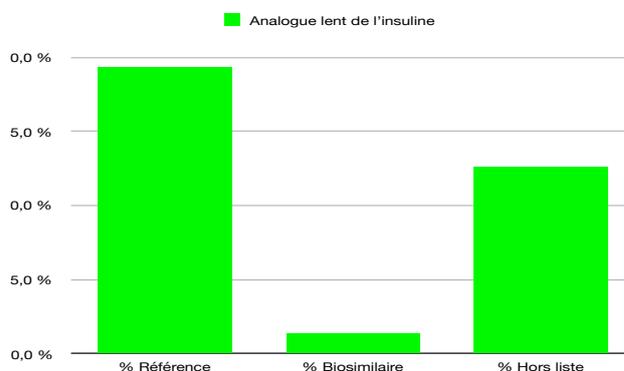
Les EPO

Les biosimilaires de l'époétine ont été commercialisés il y a maintenant près de 10 ans et ne représentent que 11 % des ventes en CA pratiquement à égalité avec le biomédicament de référence (Eprex) si l'on s'en tient à la liste de l'ANSM.



Les analogues lents de l'insuline

Dans cette classe l'insuline glargine (Lantus) reste un leader avec près de 60 % du CA. L'Abasaglar lancé depuis moins d'un an représente un peu plus de 4 % des ventes en CA. Le Levemir n'a pas jusqu'à aujourd'hui de biosimilaire. Un nouveau dosage d'insuline glargine (Toujeo : 300 UI vs 100 UI) vient d'être commercialisé.



Aujourd'hui aucun biosimilaire des analogues rapide d'insuline ou d'un incrétinomimétique ne sont à notre connaissance en voie de commercialisation, alors que ce domaine thérapeutique est appelé à une très forte croissance dans les années à venir.

AVENIR DES BIOSIMILAIRES

La liste émise par l'ANSM n'est pas une fin en soi, mais marque le début vraisemblable d'un processus de baisses des prix d'autant plus important que des biomédicaments simples et fréquemment prescrit en ville comme les HBPM par exemple l'ont intégré.

Un marché encore marqué par la notion de princeps

Aujourd'hui la totalité des biosimilaires ont un nom de marque et sont donc redevables d'une fixation de prix uniquement fonction de la date de leur demande. Leur ASMR (amélioration du service médical rendu) est par définition nul puisqu'ils sont considérés comme des copies d'un biomédicament de référence.

L'impossibilité actuelle de la substitution permet au laboratoire d'en faire la promotion auprès du corps médical et d'en tirer un intérêt commercial.

rait être allégé par rapport à celle de protéines beaucoup plus complexes comme les anticorps monoclonaux.

Pour le pharmacien de ville la rotation des ventes d'une HBPM s'apparente à celle d'un médicament chimique et autorise à un achat en quantité. Bien que cela soit moins vrai pour l'insuline glargine dont le stockage est plus risqué et la rotation plus faible, l'intérêt d'un achat groupé peut avoir du sens. Le risque financier d'un stockage en quantité à l'officine l'interdit par contre pour les anticorps monoclonaux.

Il semble évident que la substitution des biosimilaires conduira les laboratoires pharmaceutiques à des stratégies commerciales différentes en fonction des classes thérapeutiques.

L'introduction importante des honoraires dans la rémunération des pharmaciens ouvre aussi à de nouvelles hypothèses de travail.



L'impact potentiel de la liste des groupes biologiques

À l'exemple du répertoire des génériques, la liste de l'ANSM définit les biomédicaments similaires et donc potentiellement substituables. Cette liste ne revendique pas l'ensemble des biosimilaires des biomédicaments de référence. Elle reste tout du moins un élément de référence dont il ne faudrait pas limiter l'importance politique. Elle marque la volonté des pouvoirs publics de se donner les moyens d'inscrire dans un avenir plus ou moins proche les biosimilaires dans la substitution, et de renforcer les baisses de prix, à l'image de ce qui se passe déjà à l'hôpital.

Dès que la substitution quelqu'en soit la forme sera inscrite dans les faits les critères commerciaux évolueront fortement, et le choix de leurs interlocuteurs par les laboratoires aussi.

Les hypothèses officinales

L'existence dans la liste des biosimilaires de l'ANSM d'une HBPM et de l'insuline glargine montre tout l'intérêt que porte les pouvoirs publics aux biosimilaires de bas poids moléculaire dont la démonstration de biosimilarité pour-

Vers une vision qualitative

Le principe de l'interchangeabilité et l'obligation renforcé d'un plan de gestion du risque démontrent l'intérêt que porte les institutions de santé publique au suivi des patients sous biosimilaires complexes (anticorps monoclonaux) ou potentiellement à risque pour l'avenir du patient (somatropine par exemple).

La proximité avec son patient et sa relation avec le prescripteur font du pharmacien de ville l'acteur de soin du suivi des patients. Ces atouts sont d'autant plus précieux pour des patients expérimentant la prescription d'un biosimilaire. Mis en oeuvre selon un protocole défini, ce suivi pourrait être récompensé par un honoraire spécifique.

Une rétribution collective ou individuelle des laboratoires pour un travail d'étude de l'amélioration des conditions d'administration, de l'adhésion au traitement ou encore de la stabilisation du traitement est imaginable. Les données recueillies sont désormais particulièrement utiles à l'établissement du profil médico-économique des biomédicaments.



Adhérer au CVAO !

C'est construire avec nous un acte officinal valorisant

C'est dialoguer ensemble sur l'évolution de nos pratiques

C'est permettre de créer des ateliers et des événements en région

Devenez membre du CVAO en remplissant le bulletin d'adhésion et en adressant **20 euros par chèque à**

CVAO
Pharmacie de l'Assemblée
7 rue de bourgogne 75007 Paris

ou en réglant 19 euros sur le site par Paypal*. Le montant de la cotisation est de 40 euros pour les anciens adhérents.

* Paypal prend 1 euros par paiement