



HAL
open science

Les biosimilaires en France, état des lieux et perspectives d'avenir

Marion Tano, Albane Degrossat-Théas, Pascal Paubel

► **To cite this version:**

Marion Tano, Albane Degrossat-Théas, Pascal Paubel. Les biosimilaires en France, état des lieux et perspectives d'avenir. Journal de droit de la santé et de l'assurance maladie, 2024, 39. hal-04685939

HAL Id: hal-04685939

<https://hal.science/hal-04685939v1>

Submitted on 3 Sep 2024

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Les biosimilaires en France, état des lieux et perspectives d'avenir

Marion Tano

AHU à l'Université Paris Cité - Faculté de pharmacie de Paris, et à l'agence générale des équipements et des produits de santé (AGEPS), Assistance publique hôpitaux de Paris (AP-HP), membre de l'Institut Droit et Santé, Inserm UMR_S 1145, Faculté de droit, d'économie et de gestion, Université Paris Cité.

Albane Degrossat-Théas

MCU-PH à l'Université Paris Cité - Faculté de pharmacie de Paris, et à l'agence générale des équipements et des produits de santé (AGEPS), Assistance publique hôpitaux de Paris (AP-HP), membre de l'Institut Droit et Santé, Inserm UMR_S 1145, Université Paris Cité.

Pascal Paubel

PU-PH à l'Université Paris Cité - Faculté de pharmacie Paris, chef du service Evaluations pharmaceutiques et bon usage, AGEPS, AP-HP, membre de l'Institut Droit et Santé, Inserm UMR_S 1145, Université Paris Cité.

Résumé

Les médicaments biosimilaires ont permis de réaliser d'importantes économies depuis leur introduction sur les marchés. Cependant en France, l'objectif de substitution à 80 %, inscrit dans la Stratégie nationale de santé 2018-2022, n'est pas atteint. Malgré des données de sécurité et d'efficacité rassurantes, certains médecins et patients ont encore des réticences à l'utilisation de ces produits. Cet article revient sur l'évolution des règles de prescription et de dispensation de ces médicaments biologiques similaires à leurs spécialités de référence, et fait l'état des lieux des mesures incitant à leur utilisation. Alors que la loi de financement de la sécurité sociale pour 2024 a réintroduit le droit de substitution des biosimilaires par le pharmacien, leurs perspectives d'avenir en France sont évoquées.

Abstract

The competition among biosimilars has resulted in significant savings. However, in France, the national target of 80 % substitution for 2018-2022 was not met. Despite reassuring data on safety and efficacy, some doctors and patients remain skeptical of these products' use. This article discusses the evolution of biosimilar prescription and dispensing rules, as well as the different measures that encourage their use. Recently, the national health insurance funding law for 2024 reinstated pharmacists' right to substitute biosimilars. In this context, their future use in France is discussed.

Introduction

En 2021, les médicaments biologiques en Europe représentaient 34 % des dépenses de médicaments pour un montant de 78,6 milliards d'euros¹. En 2022, ils représentaient 35 % des dépenses pharmaceutiques avec une croissance annuelle de +11,3 % en moyenne sur les cinq dernières années². Les médicaments biologiques similaires (ou biosimilaires) à des médicaments biologiques de référence présentent un intérêt économique majeur car ils peuvent entrer en concurrence avec ceux-ci. Ils permettent à la fois d'élargir l'accès des traitements biologiques

1 - IQVIA. *The Impact of Biosimilar Competition in Europe 2021. White paper online 2021, Dec.*

2 - IQVIA. *The Impact of Biosimilar Competition in Europe 2022. White paper online 2022, Dec.*

à un plus grand nombre de patients, mais aussi de contribuer au financement de nouveaux traitements souvent plus coûteux, par les systèmes de santé. Ainsi d'après ses analyses, IQVIA estime à plus de 30 milliards d'euros les économies réalisées depuis l'arrivée des premiers biosimilaires en Europe, et la possibilité de dépasser les 100 milliards de dollars d'économie dans le monde entier d'ici 2025^{2,3}.

En France en 2021, les médicaments constituaient 30,1 milliards d'euros de chiffre d'affaire⁴, et 2,24 milliards d'euros correspondaient à la part des médicaments biologiques dont au moins un biosimilaire était commercialisé⁵. Malgré une croissance dynamique du marché des biosimilaires ces dix dernières années, un fort ralentissement est observé depuis 2019. Le taux de croissance initialement supérieur à + 50 % en 2019 est de - 3 % en 2022 par rapport à 2021, à la fois en ville et à l'hôpital⁶.

Chaque année en France, la loi de financement de la sécurité sociale (LFSS) fixe l'objectif national de dépenses de l'assurance maladie (ONDAM), ainsi que des mesures d'efficacité sur les produits de santé pour limiter sa croissance. Favoriser la pénétration des biosimilaires est l'une des mesures phare inscrite dans la **Stratégie nationale de santé 2018-2022**, avec un **objectif de 80 %**, qui permettrait d'économiser plusieurs millions d'euros par an⁷. Pour 2024, ce sont plus de 1,2 milliards d'euros d'économie qui sont recherchés, dont environ 1 milliard d'euros sur le médicament⁸.

Depuis l'arrivée du premier biosimilaire en France, les pouvoirs publics ont mis en place des mesures incitatives pour l'utilisation de ces médicaments. Cependant, le contexte réglementaire a été modifié à de multiples reprises, entraînant probablement une certaine incompréhension de la position réelle des institutions. Cinq ans après le début d'une expérimentation mise en place dans le cadre de l'article 51 de la loi de financement de la sécurité sociale pour 2018, le bilan de l'incitation à la prescription de biosimilaires en ville (PHMEV⁹) reste mitigé. En effet, les molécules concernées par cette expérimentation (étanercept, insuline glargine et adalimumab) montrent un taux de pénétration autour de 40 % selon les groupes similaires dans les dispensations de ville, contre 0 à 92 % pour les autres molécules (tableau 1). En revanche, la pénétration intra-hospitalière des biosimilaires est beaucoup plus importante, atteignant jusqu'à 97 % (bevacimumab) (**tableau 1**).

Après avoir brièvement rappelé ce que sont les biosimilaires et décrit l'évolution des conditions réglementaires de leur prescription et de leur dispensation, nous revenons sur les différentes mesures qui visent à promouvoir leur utilisation. Nous nous attardons enfin sur les perspectives d'évolution du contexte réglementaire encadrant l'utilisation des biosimilaires en France, en lien avec les récentes propositions des parties prenantes et la LFSS pour 2024.

Médicaments biosimilaires, règles de prescription et de dispensation

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^{10,11}.

Initialement la prescription de biosimilaires était possible par le médecin uniquement en initiation de traitement. Le prescripteur devait alors préciser la dénomination commune de la substance en plus de du nom de spécialité, et en informer le patient qui devait donner son accord. Puis en 2016, un premier rapport favorable de l'Agence nationale

3 - IQVIA. Biosimilars reach inflection point – on track to reduce drug costs by \$100 bn over next five years. Newsroom online, 2020, Oct.

4 - Leem. Contexte économique 2021-2022. 23.01.23 [en ligne] consulté le 26/12/23.

5 - OMEDIT Hauts-de-France. My scenari. Économies réalisables grâce aux biosimilaires [en ligne]. Consulté le 26/12/2023

6 - Fort ralentissement du marché des biosimilaires en France depuis 2019, APM news, dépêche du 15 novembre 2023.

7 - Ministère des solidarités et de la santé. Stratégie nationale de santé 2018-2022.

8 - Sécurité sociale, Projet de loi de financement. Exercice 2024, Annexe 5.

9 - PHMEV : prescriptions hospitalières de médicaments *exécutées en ville*.

10 - ANSM. Médicaments-biosimilaires (définition).

11 - Article L5121-1 du code de la santé publique.

de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)¹² a permis d'assouplir les règles de dispensation en permettant l'interchangeabilité entre biosimilaires et médicaments de référence à n'importe quel moment du traitement¹³. Dans tous les cas, la surveillance clinique et la traçabilité des médicaments prescrits doivent être mises en œuvre dans le dossier médical du patient.

De même, la substitution par le pharmacien n'a pas été permise d'emblée comme ça l'a été pour les médicaments génériques, et reste aujourd'hui très restreinte en France, comme dans de nombreux pays. La substitution avait été introduite par l'article L.5125-23-3 du code de la santé publique et permettait alors la substitution par un biosimilaire à n'importe quel moment du traitement, à condition que le prescripteur n'ait pas exclu cette possibilité, et à l'intérieur d'un même groupe biologique similaire défini par l'ANSM. Cette mesure, initiée par la LFSS pour 2014¹⁴, n'avait finalement jamais été mise en œuvre en l'absence de décret d'application, et l'article a ensuite été abrogé par la LFSS pour 2020¹⁵. En 2022, l'article 64 de la LFSS¹⁶ a de nouveau permis la substitution des biosimilaires par le pharmacien de manière restreinte. Deux groupes biosimilaires, facteurs de croissance de la lignée cellulaire blanche, ont été autorisés à la substitution : le filgrastim (médicament de référence Neupogen®, biosimilaires : Accofil®, Nivestim®, Tevagrastim®, et Zarzio®), et le pegfilgrastim (médicament de référence : Neulasta®, biosimilaires : Cegfila®, Fulphila®, Grasustek®, Nyvepria®, Pelgraz®, Pelmag®, Stimufend®, et Ziextenzo®)¹⁷.

Au niveau européen, depuis 2006 l'Agence européenne du médicament (EMA) évalue la majorité des demandes d'autorisation de mise sur le marché des médicaments biosimilaires pour l'ensemble de l'Union européenne. Elle ne se prononçait pas sur des conditions d'interchangeabilité¹⁸ ou de substitution, laissant souverain chaque État membre. En septembre 2022, l'EMA ainsi que le réseau des responsables d'Agences du médicament des différents États membres (*Heads of Medicines Agencies* (HMA)) ont finalement publié ensemble un document prenant position en faveur de l'interchangeabilité entre médicaments biosimilaires autorisés¹⁹. Ce document a permis d'uniformiser une pratique déjà réalisée par plusieurs États membres.

Des mesures d'incitation à l'utilisation des biosimilaires

Dans ce contexte juridique mouvementé, les pouvoirs publics ont mis en place diverses mesures et incitations, principalement à destination du prescripteur, afin de favoriser la pénétration des biosimilaires en France et la réalisation d'économies au niveau national.

En effet, la concurrence faite par les biosimilaires entre eux ainsi qu'avec le médicament de référence permet une baisse des prix des traitements. Des économies substantielles peuvent être réalisées alors que des médicaments biologiques innovants arrivent régulièrement sur le marché. Ils sont développés dans des aires thérapeutiques qui permettent une revendication de prix généralement très élevés par les laboratoires pharmaceutiques (en comparaison des médicaments issus de la synthèse chimiques).

Lors de leur introduction sur le marché, les médicaments biosimilaires ont en moyenne un prix inférieur de 30 % à celui du médicament de référence. Depuis la signature de l'accord-cadre en 2021 entre le comité économique des produits de santé (CEPS) et les entreprises du médicaments (LEEM), la décote initiale est fixée à 40 % pour les biosimilaires délivrés en ville, et 20 % pour le médicament de référence, avec de nouvelles baisses de prix prévues par la suite²⁰. A l'hôpital, le niveau de décote atteint les 30 % aussi bien pour les produits de référence que pour les biosimilaires. Aussi, les économies estimées par la Cour des comptes en 2017, compte tenu des dépenses réalisées

12 - ANSM. État des lieux sur les médicaments biosimilaires. Mai 2016.

13 - [Loi n° 2016-1827 du 23 décembre 2016 de financement de la sécurité sociale pour 2017.](#)

14 - [Loi n° 2013-1203 du 23 décembre 2013 de financement de la sécurité sociale pour 2014.](#)

15 - [Loi n° 2019-1446 du 24 décembre 2019 de financement de la sécurité sociale pour 2020.](#)

16 - [Loi n° 2021-1754 du 23 décembre 2021 de financement de la sécurité sociale pour 2022.](#)

17 - [Arrêté du 12 avril 2022 fixant la liste des groupes biologiques similaires substituables par le pharmacien d'officine et les conditions de substitution et d'information du prescripteur et du patient telles que prévues au 2° de l'article L. 5125-23-2 du code de la santé publique.](#)

18 - L'interchangeabilité fait référence à l'acte de prescription réalisé sous la responsabilité du médecin, et la substitution d'un acte de délivrance réalisé par le pharmacien ([source OMEDIT ARA](#)).

19 - EMA. Statement on the scientific rationale supporting interchangeability of biosimilar medicines in the EU. Sept 2022.

20 - [Accord cadre du 5 mars 2021 entre le CEPS et le LEEM.](#)

en 2016 (1,5 milliards d'euros) étaient de 680 millions d'euros²¹. Plus récemment, une étude IQVIA réalisée pour le compte du laboratoire Sandoz en 2023²², estime à 3,8 milliards d'euros les économies réalisées en France grâce aux biosimilaires entre 2012 et juin 2023.

Les premières mesures d'incitation à l'utilisation des médicaments biosimilaires visaient les prescripteurs hospitaliers à travers le contrat de bon usage²³ (CBU), puis le contrat d'amélioration de la qualité et de l'efficacité des soins²⁴ (CAQES) qui fusionnent en 2018 plusieurs contrats dont le CBU et le CAQOS (contrat d'amélioration de la qualité et de l'organisation des soins). Ces différents contrats fonctionnent de manière semblable et sont signés entre un établissement de santé, l'agence régionale de santé (ARS), et la caisse d'assurance maladie dont dépend l'établissement. L'établissement s'engage alors à respecter les modalités du contrat évaluées par divers indicateurs en contrepartie du remboursement à 100 % par l'assurance maladie des dépenses liées aux produits de santé inscrits sur la liste en sus, dont font souvent partie les médicaments biologiques. En revanche jusqu'en 2022, en cas de non-respect, le taux de remboursement des dépenses pouvait être réduit jusqu'à 70 %. L'objectif est d'inciter les établissements à améliorer leurs pratiques, et à sécuriser le circuit des médicaments, et des produits et prestations pour le volet « produits de santé ».

En 2016, l'indicateur du CBU « part de dispensation de biosimilaires aux unités de soins » incitait à l'utilisation des biosimilaires en intra-hospitalier^{25,26}. Dans le CAQES 2018-2021²⁷, le volet obligatoire comprenait en plus de l'indicateur précédent, le taux de prescriptions de biosimilaires en intra-hospitalier, ainsi qu'un indicateur extra-hospitalier avec le taux de biosimilaires parmi les prescriptions hospitalières exécutées en ville (PHEV) sur un périmètre défini de groupes biosimilaires. Ces indicateurs sont autoévalués par l'établissement par rapport à l'année précédente (taux d'évolution), et permettent d'une part une information des tutelles sur l'utilisation des biosimilaires à l'hôpital, et d'autre part, d'ouvrir la discussion pour envisager des actions à mener selon les établissements et la fixation d'objectifs cibles chiffrés.

Par la suite, deux incitations visant plus spécifiquement l'insuline glargine (2018) et les anti-TNFα étanercept (2018) puis adalimumab (2019) ont été introduites. La première, destinée à tous les établissements ayant signé un CAQES, consiste à reverser à l'hôpital 20 % de l'économie réalisée avec les prescriptions hospitalières de biosimilaires délivrés en ville (PHEV) par rapport au médicament de référence²⁸. La deuxième était une expérimentation pour un nombre restreint d'établissements sélectionnés. Introduite dans le cadre de l'article 51 de la LFSS pour 2018, elle consistait à reverser 30 % de l'économie réalisée par la dispensation de biosimilaires en ville à partir d'ordonnances hospitalières directement aux services impliqués dans la prescription²⁹. Initialement prévue pour 3 ans, cette expérimentation a débuté en octobre 2018 et s'est arrêtée en janvier 2023. Un premier bilan de l'expérimentation réalisé pour l'étanercept après deux ans (octobre 2020) a montré une pénétration significativement plus importante des biosimilaires en comparaison des établissements incités dans le cadre du CAQES³⁰. Les pouvoirs publics n'ont, à notre connaissance, pas publié de bilan de l'expérimentation depuis sa fin. Aussi, se pose la question de son introduction dans le droit commun et de sa généralisation à d'autres substances actives.

21 - [Sécurité sociale, rapport de la cour des comptes, 20/09/2017.](#)

22 - [Les biosimilaires ont généré 3,8 milliards d'euros d'économies depuis 2012 \(étude Iqvia/Sandoz\). Dépêche APM News du 27/06/2023.](#)

23 - [Instruction DGOS/PF2/DSS n° 2013-404 du 10 décembre 2013 relative à la mise en œuvre du décret du 27 septembre 2013 relatif au contrat de bon usage des médicaments et produits et prestations mentionné à l'article L.162-22-7 du code de la sécurité sociale.](#)

24 - [OMEDIT Île-de-France. Contractualisation CAQES \[en ligne\], consulté le 26/12/23.](#)

25 - [ARS PACA Corse. Nouveau contrat de bon usage des médicaments & produits et prestations. Novembre 2013, présentation.](#)

26 - Arrêté du 18 novembre 2013 fixant le contrat type de bon usage des médicaments et des produits et prestations mentionné à l'article L. 162-22-7 du code de la sécurité sociale.

27 - [Instruction interministérielle n° DSS/A1/CNAMTS/2017/234 du 26 juillet 2017 relative à la mise en œuvre du contrat d'amélioration de la qualité et de l'efficacité des soins.](#)

28 - [Ministère des solidarités et de la santé. Instruction N°DSS/1C/DGOS/PF2/2018/42 du 19 février 2018 relative à l'incitation à la prescription hospitalière de médicaments biologiques similaires, lorsqu'ils sont délivrés en ville \[En ligne\]. circulaire.legifrance.gouv.fr, NOR SSAS1805085\] Feb 19, 2018.](#)

29 - [Arrêté du 3 août 2018 relatif à l'expérimentation pour l'incitation à la prescription hospitalière de médicaments biologiques similaires délivrés en ville \[Internet\]. JORF n°0188, NOR SSAS1821431A août, 2018.](#)

30 - Tano M, Paubel P, Ribault M, Degrasat-Théas A. What About Offering a Financial Incentive Directly to Clinical Units to Encourage the Use of Biosimilars? Results of a Two-Year National Experiment in France. *Appl Health Econ Health Policy*. 2023 Sep;21(5):799-811. doi: [10.1007/s40258-023-00812-w](#). Epub 2023 May 30. PMID: 37253898; PMCID: PMC10228890.

Les pouvoirs publics ont concentré leurs actions sur les prescripteurs hospitaliers. Cependant, des mesures incitatives plus récentes ont également été introduites pour les prescripteurs libéraux. La rémunération sur objectif de santé publique (ROSP) des médecins libéraux intègre depuis 2018 un intéressement pour la prescription de biosimilaires de l'insuline glargine³¹. L'avenant 9 à la convention médicale de 2016³² a introduit en janvier 2022 un dispositif d'intéressement à la prescription de biosimilaires par les prescripteurs libéraux pour cinq groupes biosimilaires (étanercept, adalimumab, follitropine alpha, énoxaparine, et insuline asparte), auxquels a été ajouté le ranibizumab (ophtalmologie) en 2023. La rémunération du prescripteur est calculée pour chaque substance active indépendamment des autres, en fonction notamment du nombre de patients initiés ou dont le traitement a été changé pour un biosimilaire, et de l'économie réalisée grâce au biosimilaire par rapport au prix du biologique de référence.

Enfin, outre la possibilité de substitution très restreinte donnée aux pharmaciens d'officine en 2022 (voir plus haut), d'autres mesures notables facilitent l'accès des patients aux biosimilaires, comme la simplification de l'évaluation des biosimilaires par la Haute autorité de santé (HAS) afin d'accélérer leur prise en charge³³. Ainsi, le décret n° 2019-818 du 1^{er} août 2019 relatif à l'évaluation des médicaments et des dispositifs médicaux pris en charge au titre de l'article L.162-17-2-1 du code de la sécurité sociale et des médicaments génériques et biologiques similaires, étend aux biosimilaires la présomption faite pour les médicaments génériques qu'ils partagent le même niveau de service médical rendu (SMR). Ainsi, l'avis de la commission de la transparence de la HAS n'est plus requis pour les biosimilaires dont le médicament de référence est déjà pris en charge par la solidarité nationale en vue de leur remboursement.

Des données de sécurité rassurantes acquises au fil des années

L'utilisation large des biosimilaires n'est pas possible sans la confiance des professionnels de santé et des patients sur le fait qu'ils permettent d'obtenir la même efficacité et la même sécurité d'utilisation que les médicaments biologiques de référence.

Au 20 décembre 2023, l'ANSM listait sur son site 91 biosimilaires autorisés par l'EMA depuis 2006, tous n'étant pas commercialisés dans tous les États membres. Dans son rapport de 2022³⁴, l'Agence française du médicament rappelait les conditions strictes auxquelles sont soumises les biosimilaires lors de leur demande d'autorisation de mise sur le marché. Ils doivent non seulement faire la preuve de leur équivalence pharmacologique avec le médicament de référence, mais aussi leur équivalence clinique afin de pouvoir être commercialisé. Ainsi, le dossier évalué par l'EMA selon une procédure centralisée doit contenir les trois volets de qualité, de sécurité et de l'efficacité clinique. De plus, une revue de la littérature est systématiquement réalisée par des États membres avant que le comité des produits à usage humain (CHMP) de l'EMA se prononce en faveur ou non d'une autorisation de mise sur le marché (AMM). Dans la plupart des cas, une AMM autorisée dans une indication commune au médicament de référence permet ensuite l'extrapolation aux autres indications. Cependant, en fonction du mécanisme d'action, si le biosimilaire ne fournit pas suffisamment de preuves d'efficacité et de tolérance, le nombre d'indications autorisées peut être restreint par rapport au médicament de référence. C'est le cas pour trois biosimilaires du rituximab (Mabthera®) qui ne disposaient pas de l'indication dans la polyarthrite rhumatoïde. Il est également rappelé que les biosimilaires sont soumis au suivi de pharmacovigilance comme tous les médicaments, mais sont généralement aussi sous surveillance renforcée (triangle noir sur le conditionnement primaire) au même titre que tout médicament biologique, afin de permettre le recueil de données complémentaires par les autorités de santé.

Les données de surveillance n'ont pas mis en évidence de différences dans les données de sécurité entre biosimilaires et spécialités de référence, et plusieurs études apportent les mêmes conclusions. Une récente

31 - [Améli.La Rosp du médecin traitant de l'adulte. \[en ligne\], dernière mise à jour décembre 2023, consultée le 26/12/2023.](#)

32 - [Arrêté du 22 septembre 2021 portant approbation de l'avenant n° 9 à la convention nationale organisant les rapports entre les médecins libéraux et l'assurance maladie signée le 25 août 2016.](#)

33 - Décret n° 2019-818 du 1^{er} août 2019 relatif à l'évaluation des médicaments et des dispositifs médicaux pris en charge au titre de l'article L. 162-17-2-1 du code de la sécurité sociale et des médicaments génériques et biologiques similaires.

34 - [ANSM. Etat des lieux des médicaments biosimilaires. Rapport du 11/05/22.](#)

publication du groupe d'intérêt scientifique EPI-PHARE³⁵ a notamment étudié les biosimilaires des trois anti-TNF alpha (infliximab, étanercept et adalimumab) entre 2015 et 2021 à partir des données de santé du système national (SNDS). Il analyse l'évolution de la pénétration des biosimilaires en terme d'initiation et d'interchangeabilité, donne des éléments sur la persistance des patients sous traitement, ainsi que la présence d'effets indésirables graves. Le taux de pénétration pour les biosimilaires de l'infliximab (82 %, délivrance hospitalière uniquement) apparaît plus important que pour l'étaanercept et l'adalimumab (40 %) avec un taux plus important de prescriptions en rhumatologie. Par ailleurs, l'étude ne révèle pas de différences entre les produits en ce qui concerne le nombre d'infections sévères, d'hospitalisations ou de décès. La persistance sous traitement est similaire, voire légèrement meilleure pour les biosimilaires dans les différents groupes³⁵.

Enfin, plus d'une vingtaine de revues systématiques de la littérature identifiées sur Pubmed[®] entre 2015 et 2023 avec l'association de mots clés *biosimilar, safety, and reference product* mettent en évidence un profil de sécurité rassurant des biosimilaires en comparaison de leurs spécialités de référence.

Quelles perspectives d'avenir pour les biosimilaires ?

Après le blockbuster adalimumab (Humira[®], AbbVie) en 2018 et le ranibizumab (Lucentis[®], Novartis) en 2023, de nombreux médicaments biologiques tels que les anti PD1 pembrolizumab (Keytruda[®], MSD) et nivolumab (Opdivo[®], BMS), mais aussi l'eculizumab (Soliris[®], Alexion), ou l'ustekinumab (Stelara[®], Johnson & Johnson) indiqué dans le psoriasis, vont perdre leur brevet dans les années à venir³⁶. Le développement de leurs biosimilaires devraient permettre de nouvelles économies pour l'assurance maladie, selon les taux de pénétration qu'ils pourront atteindre.

La stratégie nationale de santé 2018-2022 visait une pénétration des biosimilaires de 80 %⁷. Comme illustré par le tableau I, cet objectif n'est pas atteint en particulier en ville, alors qu'il est atteint pour la grande majorité des groupes biosimilaires à l'hôpital. Les biosimilaires restent un vrai sujet pour les pouvoirs publics. Aussi interrogeons-nous sur les perspectives d'évolution des incitations et des règles de prescription et de dispensation.

Le recul sur les données de sécurité et d'efficacité pour la plupart des biosimilaires commercialisés est plutôt très satisfaisant. Pourtant les patients mais aussi les prescripteurs selon leur spécialité, ne semblent pas encore totalement en confiance avec ces médicaments. Les multiples aller-retours de la loi pour permettre ou non l'interchangeabilité et la substitution en officine en est probablement un des facteurs. Leur définition précise que ce ne sont pas des copies conformes de leur médicament de référence. La volonté pour les patients d'avoir le choix (effet *nocebo* évoqué), pour les médecins de laisser le choix, et de rester dans une démarche pédagogique en sont probablement d'autres^{37,38}. Ainsi très récemment, des associations de patients et des syndicats de médecins, se sont élevés à deux reprises contre la substitution des biosimilaires : une première fois douze associations de patients se sont montrées contre la substitution des biosimilaires à l'officine dans le cadre des maladies chroniques³⁷ ; une deuxième fois en novembre 2023, par la signature commune d'une tribune avec les syndicats de médecins contre un amendement au PLFSS 2024 introduisant la substitution systématique des biosimilaires à l'officine³⁸.

L'assurance maladie dans son rapport annuel charges et produits a formulé plusieurs propositions pour l'année 2024³⁹, comme l'alignement du niveau de décote des biosimilaires sur celui des génériques lors de la fixation du prix par le CEPS (20 % pour le médicament de référence et 60 % pour le biosimilaire contre respectivement 20 % et 40 % actuellement). Elle suggère aussi d'élargir la liste des groupes biosimilaires substituables à l'officine, mais surtout recommande la mise en œuvre d'une nouvelle incitation à destination du patient « tiers payant contre biosimilaire », à l'instar de ce qui est déjà pratiqué pour les génériques. Ainsi, si le patient refuse la dispensation du biosimilaire proposé par le pharmacien, il serait contraint d'avancer les frais de ses traitements, et d'envoyer sa

35 - EPI-PHARE. Utilisation des biosimilaires des anti-TNF alpha en France. Rapport d'étude, novembre 2022.

36 - Zeliha Chaffin. De nombreux médicaments vont tomber dans le domaine public à partir de 2023 : pourquoi cela inquiète les groupes pharmaceutiques. Article le Monde publié le 14/07/2022, consulté en décembre 2023.

37 - Apm News. Douze associations de patients s'opposent à la substitution biosimilaire à l'officine pour les maladies chroniques. Dépêche du 4 octobre 2023.

38 - Apm News. Biosimilaires: associations de patients et syndicats de médecins s'opposent à la substitution «systématique» à l'officine. Dépêche du 21 novembre 2023.

39 - Améliorer la qualité du système de santé et maîtriser les dépenses. Propositions de l'Assurance Maladie pour 2024. Juillet 2023.

feuille de soins afin de se faire rembourser dans un second temps.

Un autre groupe de travail, constitué et missionné par la Première ministre en janvier 2023 pour identifier des pistes d'amélioration du système de financement et régulation des produits de santé, a rendu fin août son rapport et ses propositions⁴⁰. La mission régulation des produits de santé, constituée de six personnalités, s'est notamment attardée sur les biosimilaires afin d'augmenter leur taux de pénétration essentiellement en ville⁴¹. Elle propose, comme l'assurance maladie, la négociation de décotes supplémentaires sur les biosimilaires dans le prochain accord cadre, et suggère l'intégration de mécanismes plus contraignants pour inciter les prescripteurs libéraux. Elle recommande aussi une rémunération équivalente du pharmacien quel que soit le produit délivré (médicament de référence ou biosimilaire). En revanche, elle s'oppose à la mise en place d'un dispositif « tiers payant contre biosimilaire ».

Finalement, l'amendement en faveur de la substitution a bien été voté. En contradiction avec les avis des différentes parties prenantes précitées, la LFSS pour 2024⁴² parue le 27 décembre 2023 au journal officiel introduit la possibilité de substitution de l'ensemble des médicaments biosimilaires dans son article 54, deux ans après l'arrivée des biosimilaires dans le groupe concerné. Le texte permet cependant à l'ANSM de limiter la substitution automatique de certains groupes biosimilaires, d'émettre des recommandations sur les conditions de substitution, et de donner des informations ou de mettre en garde pour la substitution officinale. L'ANSM doit également rendre son avis concernant la substitution des anciens groupes biosimilaires avant le 31 décembre 2024. Ainsi l'Agence du médicament peut encore réellement encadrer l'application de la substitution des biosimilaires.

Une attention particulière sera portée à la mise en œuvre de cette nouvelle mesure en 2024-2025, ainsi qu'à l'évolution des précédentes incitations qui perdent leur intérêt pour les prescripteurs.

Marion Tano, Albane Degrossat-Théas et Pascal Paubel

40 - [Ministère de l'économie, des finances et de la souveraineté industrielle et numérique. Régulation des produits de santé. Communiqué de presse, 29/08/2023.](#)

41 - [Agnès Audier, Claire Biot, Frédéric Collet, Anne-Aurélien Epis de Fleurian, Magali Leo et Mathilde Lignot Leloup. Rapport de la mission régulation des produits de santé, août 2023.](#)

42 - [Loi n° 2023-1250 du 26 décembre 2023 de financement de la sécurité sociale pour 2024.](#)

Tableau I Part des biosimilaires (BS) dans les groupes biologiques similaires en volume en 2022 en France.

Source : rapport charges et produits 2023 propositions de l'Assurance maladie pour l'année 2024

Substance active	Délivrance en ville à partir des prescriptions hospitalières (PHMEV, nombre de boîtes)	Délivrance intra-hospitalière (liste en sus, nombre d'unités consommées)
Adalimumab	41,6 %	n/a
Bevacizumab ^{a,b}	n/a	97 %
Enoxaparine ^b	13,2 %	n/a
Epoiétine ^b	85,5 %	radié le 15/01/2021
Etanercept ^b	47,2 %	n/a
Filgrastim ^b	92,1 %	n/a
Follitropine alpha	68,5 %	n/a
Infliximab ^{a,b}	n/a	84,50 %
Insuline asparte ^b	0,6 %	n/a
Insuline glargine ^b	39,6 %	n/a
Pegfilgrastim ^b	78,2 %	n/a
Ranibizumab	1 ^{er} BS commercialisé en mai 2023 (Ranivisio®)	
Rituximab	0,0 %	84,30 %
Somatropine ^b	49,2 %	n/a
Tériparatide ^b	46,0 %	n/a
Trastuzumab ^a	n/a	57,50 %
Total	28,8 %	84,3 %

^amédicament de la réserve hospitalière, non disponible en ville ; ^bmédicament non inscrit sur ou retiré de la liste en sus depuis le 1^{er} mars 2021, d'où l'absence de données (n/a) ; en rouge les groupes retenus dans l'expérimentation à la prescription de BS en ville.