



**RÉPUBLIQUE
FRANÇAISE**

*Liberté
Égalité
Fraternité*

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE
Faculté de santé

DEPARTEMENT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNEE : 2025

THESE 2025 TOU3 2064

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
par

AXEL-ROMAIN CHERDO

**ÉVOLUTION DU CADRE JURIDIQUE DE LA SUBSTITUTION DES MÉDICAMENTS
BIOSIMILAIRES : ILLUSTRATION AVEC L'ADALIMUMAB**

Date de soutenance : 16 juin 2025

Directeur de thèse : Pr TABOULET Florence

JURY

Président : Pr TABOULET Florence
1er assesseur : Dr JUILLARD-CONDAT Blandine
2ème assesseur : Dr GHEDIN Damien

PERSONNEL ENSEIGNANT
du Département des Sciences Pharmaceutiques de la Faculté de santé
au 22/01/2025

Professeurs Emérites

Mme BARRE A.	Biologie Cellulaire	M. PARINI A. Physiologie
M. BENOIST H.	Immunologie	
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie	
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire	
M. SALLES B.	Toxicologie	

Professeurs des Universités

Hospitalo-Universitaires

Mme AYYOUB M.	Immunologie
M. CESTAC P.	Pharmacie Clinique
M. CHATELUT E.	Pharmacologie
M. DELCOURT N.	Biochimie
Mme DE MAS MANSAT V.	Hématologie
M. FAVRE G.	Biochimie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie
M. PASQUIER C.	Bactériologie – Virologie
M. PUISSET F.	Pharmacie Clinique
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie
Mme SALLERIN B. (Directrice-adjointe)	Pharmacie Clinique
M. VALENTIN A.	Parasitologie

Universitaires

Mme BERNARDES-GENISSON V.	Chimie thérapeutique
M. BOUAJILA J.	Chimie Analytique
Mme BOUTET E.	Toxicologie – Sémiologie
Mme COLACIOS C.	Immunologie
Mme COSTE A.	Parasitologie
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Doyen-directeur)	Physiologie
Mme DERA EVE C.	Chimie Thérapeutique
Mme ECHINARD-DOUIN V.	Physiologie
M. FABRE N.	Pharmacognosie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
M. GUIARD B.	Pharmacologie
M. LETISSE F.	Chimie pharmaceutique
Mme MULLER-STAU MONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme REYBIER-VUATTOUX K.	Chimie analytique
M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
Mme SIXOU S.	Biochimie
Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique
Mme TOURRETTE-DIALLO A.	Pharmacie Galénique
Mme WHITE-KONING M.	Mathématiques

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires		Universitaires	
Mme CHAPUY-REGAUD S. (*)	Bactériologie - Virologie	M. ANTRAYGUES Kevin	Chimie Thérapeutique
Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie	Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique	Mme AUTHIER H.	Parasitologie
Mme KELLER L.	Biochimie	M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme ROUCH L. (*)	Pharmacie Clinique	Mme BON C. (*)	Biophysique
Mme ROUZAUD-LABORDE C	Pharmacie Clinique	M. BROUILLET F. (*)	Pharmacie Galénique
Mme SALABERT A.S.	Biophysique	Mme CABOU C.	Physiologie
Mme SERONIE-VIVIEN S. (*)	Biochimie	Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie	Mme COMPAGNE Nina	Chimie Pharmaceutique
		Mme EL GARAH F.	Chimie Pharmaceutique
		Mme EL HAGE S.	Chimie Pharmaceutique
		Mme FALLONE F.	Toxicologie
		M. FARGE Thomas	Physiologie
		Mme FERNANDEZ-VIDAL A.	Toxicologie
		Mme GADEA A.	Pharmacognosie
		Mme HALOVA-LAJOIE B.	Chimie Pharmaceutique
		Mme LEFEVRE L.	Physiologie
		Mme LE LAMER A-C. (*)	Pharmacognosie
		M. LE NAOUR A.	Toxicologie
		M. LEMARIE A. (*)	Biochimie
		M. MARTI G.	Pharmacognosie
		Mme MONFERRAN S. (*)	Biochimie
		M. PILLOUX L.	Microbiologie
		Mme ROYO J.	Chimie Analytique
		M. SAINTE-MARIE Y.	Physiologie
		M. STIGLIANI J-L.	Chimie Pharmaceutique
		M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
		Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
		Mme VANSTEELANDT M.	Pharmacognosie

(*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires		Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche (ATER)	
Mme CLARAZ P.	Pharmacie Clinique	Mme CROSSAY E.	Pharmacognosie
Mme CHAGNEAU C.	Microbiologie	Mme GRISETI H.	Biochimie
Mme DINTILHAC A.	Droit Pharmaceutique	Mme MONIER M.	Microbiologie
Mme GERAUD M.	Biochimie	M. SAOUDI M.	Pharmacie Galénique
M. GRACIA M.	Pharmacologie		
Mme PETIT A-E.	Pharmacie Clinique		
Mme PEREZ P.	Hématologie		
Mme STRUMIA M.	Pharmacie Clinique		

Remerciements :

Je tiens à exprimer ma profonde gratitude à toutes les personnes qui ont contribué à la réalisation de ce travail de thèse.

Tout d'abord, je souhaite remercier ma directrice de thèse, Madame Taboulet, pour le temps accordé à ce travail et pour sa bienveillance. Un grand merci pour sa disponibilité, ses conseils avisés et sa réactivité tout au long de ce parcours.

Je remercie également les membres du jury pour leur précieuse contribution. Madame Juillard-Condat, je vous suis particulièrement reconnaissant pour votre aide au début de mon travail, notamment pour la bibliographie très complète que vous m'avez partagée. Monsieur Ghedin, je vous remercie d'avoir relu mon manuscrit et de continuer à accompagner vos anciens étudiants jusqu'à l'accomplissement de leurs études.

Un grand merci à ma famille pour leur soutien inconditionnel. Mes parents, qui m'ont toujours poussé à vivre de nouvelles expériences, et dont je sais qu'ils seront toujours là pour me soutenir. Ma sœur Clara et mes frères Etienne et Nelson, même si la distance et le temps nous éloignent parfois, je sais que je peux toujours compter sur vous.

Merci à ma compagne Alyssa, qui continue de m'inspirer et m'apporte tant. Merci pour chaque moment partagé et pour tous ceux à venir.

Enfin, je remercie toutes les personnes qui m'ont accompagné au cours de mes études et qui m'ont permis d'en arriver là. Un merci particulier à l'équipe enseignante de la faculté et à l'ensemble du personnel pour leur dévouement et leur soutien.

Table des matières

Liste des abréviations :	6
Liste des figures :	7
Liste des tableaux :	8
Introduction.....	9
I. Définition et cadre légal	10
A. Les médicaments biologiques	10
B. Les médicaments biosimilaires.....	12
1. Définition	12
2. Autorisation de mise sur le marché (AMM).....	13
3. Extrapolation	15
4. Un levier économique pour la sécurité sociale.....	16
C. Modalités de prescription et de dispensation des médicaments biologiques.....	17
1. Ouverture à l'initiation des prescriptions en ville	17
2. Interchangeabilité	17
3. Substitution	18
II. Les médicaments biosimilaires : parcours réglementaire et mesures incitatives	19
A. La substitution des médicaments biologiques : un long parcours réglementaire.....	19
B. Mesures incitatives pour les biosimilaires.....	22
1. Information et promotion	22
2. Incitation à la prescription hospitalière de médicaments délivrés en ville.....	23
3. Incitation à la prescription des médecins libéraux.....	23
4. Incitation à la substitution des pharmacies d'officine	24
III. Illustration avec l'adalimumab.....	25
A. Présentation de l'adalimumab et de ses biosimilaires	25
1. L'adalimumab	25
2. Adoption des premiers biosimilaires : une réticence des médecins	25
3. La bataille du prix	27
B. Etude de sécurité et d'efficacité d'un des biosimilaires de l'adalimumab : Yuflyma (CT-P17) ..	28
1. Études de phase I	28
2. Études de phase III	29
C. Etude en vie réelle	30
Conclusion.....	32
Bibliographie.....	33

Liste des abréviations :

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

ARS : Agence Régionale de Santé

CSP : Code de la Santé Publique

EMA : European Medicines Agency

EPO : Érythropoïétine

G-CSF : Granulocyte Colony Stimulating Factor

LFSS : Loi de Financement de la Sécurité Sociale

OMÉDIT : Observatoires des Médicaments, Dispositifs médicaux et Innovations Thérapeutiques

Anti-TNF : Anti Tumor Necrosis Factor

UE : Union Européenne

Liste des figures :

Figure 1 : Exemples et tailles des protéines retrouvées dans les médicaments biologiques

Figure 2 : Exemples de variabilité entre différents lots d'un médicament biologique

Figure 3 : Taux de pénétration des médicaments biosimilaires

Figure 4 : Comparaison de l'évolution du prix de l'Humira à celle de son premier biosimilaire (Amgevita)

Figure 5 : Conception de l'étude de phase III du Yuflyma

Figure 6 : Diagramme de flux de la satisfaction des patients de T0 (sous traitement précédent par adalimumab) à T4 (3 mois après la première injection de Yuflyma)

Liste des tableaux :

Tableau 1 : Principales différences entre médicaments génériques et médicaments biosimilaires

Tableau 2 : Taux de décote du médicament biologique de référence et du biosimilaire selon ses parts de marché

Introduction

Les médicaments biologiques occupent une place de plus en plus importante dans nos systèmes de santé. Ces médicaments, issus de procédés biotechnologiques complexes, offrent des solutions thérapeutiques innovantes pour de nombreuses maladies chroniques et graves. Ce sont des molécules particulièrement sophistiquées dans leur structure, leur production et leurs modes d'action. Ils représentent une part importante et en forte croissance du marché pharmaceutique. Leur prix est bien supérieur à celui des médicaments issus de la synthèse chimique, ce qui pose la question de la soutenabilité pour notre modèle social.

Comme tout médicament, la période d'exclusivité des médicaments biologiques est protégée par un brevet. Avec l'expiration des brevets des premiers médicaments biologiques, leurs concurrents directs, les médicaments biosimilaires, ont fait leur apparition. Cette concurrence favorise une baisse des prix, un enjeu toujours plus important pour garantir un large accès à l'innovation pour tous les patients. Grâce à leur moindre coût, les médicaments biosimilaires améliorent l'accès aux soins tout en apportant les garanties nécessaires quant à la sécurité et à l'efficacité des produits.

De plus, les spécificités de fabrication des médicaments biologiques peuvent entraîner des ruptures d'approvisionnement. En acceptant plus d'un produit et en autorisant la mise sur le marché de biosimilaires, les autorités rendent le marché du médicament moins sensible aux tensions, accidents de production et aux éventuelles ruptures de stock. Ainsi, l'autorisation de mise sur le marché (AMM) de médicaments biosimilaires permet la mise à disposition des patients d'une gamme plus large de médicaments innovants et assure une continuité des soins.

La mise en place de la substitution par le pharmacien a été relativement simple pour les médicaments génériques, issus de la synthèse chimique, mais elle s'est révélée plus complexe pour les médicaments biologiques et les médicaments biosimilaires associés. Les résistances ont été plus nombreuses, de la part des patients, mais aussi de la part des professionnels de santé.

Cette thèse vise à expliquer l'intérêt des médicaments biosimilaires pour notre système de santé, en détaillant le processus qu'ils doivent suivre avant d'arriver sur le marché. Nous explorerons également les mesures incitatives mises en place par les autorités pour encourager l'usage des biosimilaires ainsi que le parcours réglementaire qui a finalement permis leur substitution. Les pharmaciens jouent un rôle clé dans l'atteinte des objectifs de santé publique. Cette étude sera illustrée à travers l'exemple des médicaments biologiques contenant de l'adalimumab, des médicaments largement utilisés dans de nombreuses aires thérapeutiques.

I. Définition et cadre légal

A. Les médicaments biologiques

Le médicament biologique est défini par l'article L5121-1 du code de la santé publique comme "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".

Un médicament biologique peut avoir une origine humaine, animal, végétal ou avoir comme source des micro-organismes. Il regroupe plusieurs catégories spécialisées : les médicaments immunologiques (vaccins, toxines, sérums, antigènes), les médicaments dérivés du sang et du plasma humain, les médicaments de biotechnologie, et les médicaments de thérapie innovante (thérapie génique, thérapie cellulaire somatique, ingénierie tissulaire) (1).

La plupart des médicaments biologiques ont pour substance active des protéines. Celles-ci peuvent varier en taille et en complexité, allant de protéines simples comme l'insuline, à des plus complexes comme les anticorps monoclonaux.

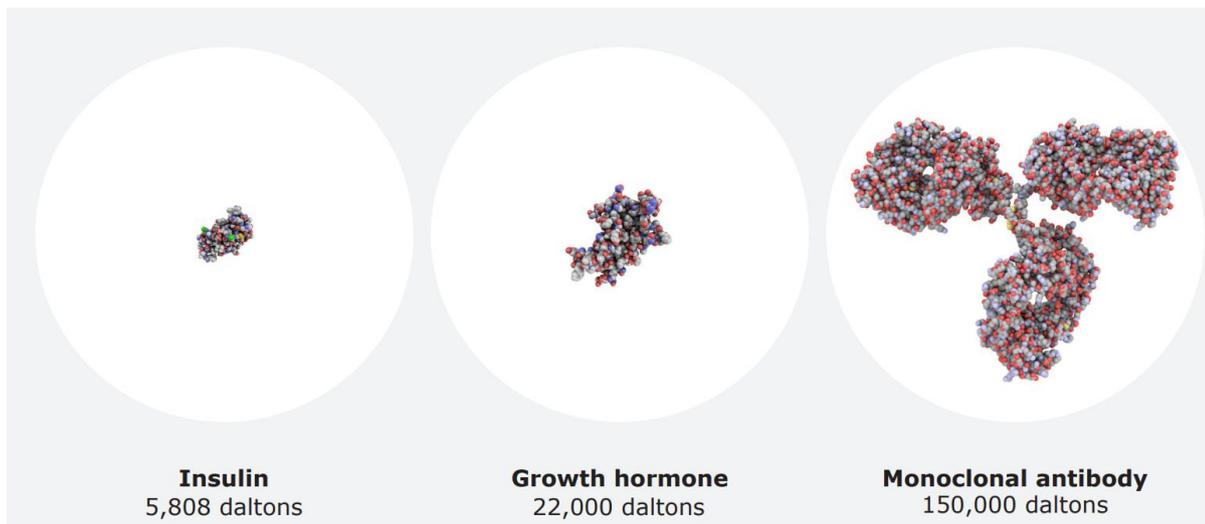


Figure 1 : Exemples et tailles des protéines retrouvées parmi les médicaments biologiques (2)

Les médicaments biologiques sont des molécules complexes qui présentent une grande variété de tailles. Par exemple, l'insuline, avec une masse moléculaire d'environ 5808 daltons, contraste fortement avec un anticorps monoclonal, qui peut atteindre jusqu'à 150 000 daltons. Cette diversité de tailles et de structures illustre la complexité et la variabilité des médicaments biologiques.

La structure d'un médicament biologique issu de l'utilisation d'organismes vivants est bien plus complexe que celle d'un médicament issu de la synthèse chimique. Les protéines composant les médicaments biologiques ont une structure primaire (enchaînement d'acides aminés), une structure secondaire (repliement d'acide aminé en feuillet ou en hélice), une structure tertiaire (configuration en trois dimensions des différentes hélices et feuillet) et une structure quaternaire (organisation des différentes unités d'un complexe protéique). La protéine subit ensuite des modifications post-traductionnelles telles que la méthylation, l'oxydation et la glycosylation.

Ces molécules sont complexes et ne peuvent généralement pas être obtenues par synthèse chimique, c'est pourquoi il est nécessaire de passer par un système de production biologique, c'est-à-dire des organismes vivants. Contrairement à la synthèse chimique, le système de production biologique ne permet pas d'obtenir un produit final identique et homogène.

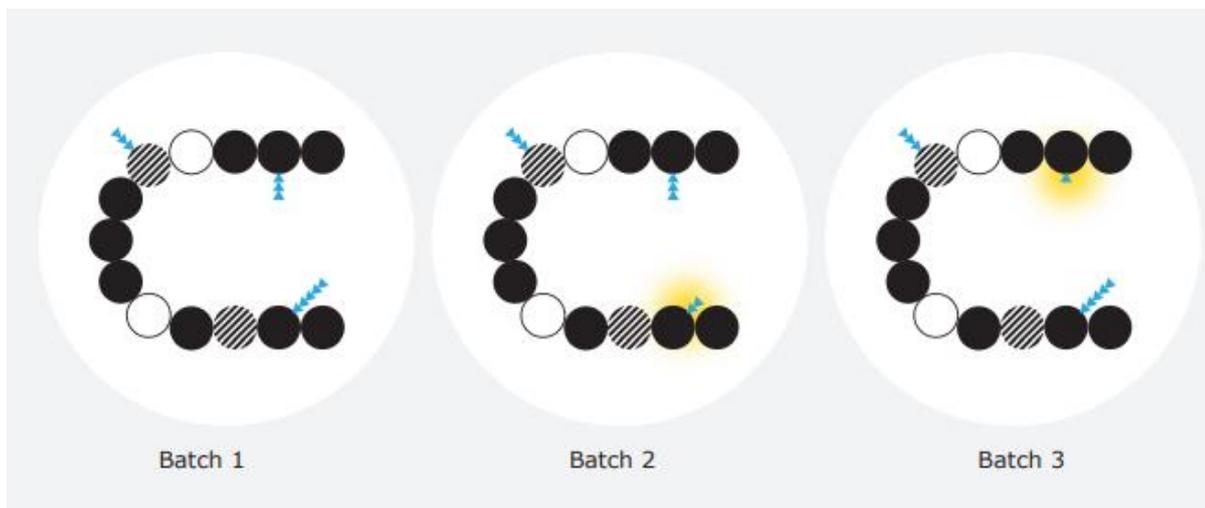


Figure 2 : Exemples de variabilité entre différents lots d'un médicament biologique (2)

Les lots successifs d'un même médicament biologique peuvent présenter un léger degré de variabilité (ombre jaune) dans les plages acceptées, par exemple dans la glycosylation (molécules de sucre attachées à la protéine, représentées par de petits triangles bleus). La séquence d'acides aminés (représentée par des cercles) et l'activité biologique de la protéine restent les mêmes dans tous les lots, même en présence de ces légères différences dans les chaînes de sucres.

Les médicaments biologiques peuvent être immunogènes, c'est-à-dire qu'ils peuvent être reconnus par le système immunitaire : des anticorps peuvent alors cibler les médicaments biologiques, affectant leur efficacité et leur sécurité. Cette réponse dépend du type de médicament, de son origine (microbienne ou animale) et du patient.

Les médicaments biologiques représentent un marché en forte expansion avec plus d'un tiers des innovations en développement actuellement issus des biotechnologies. Bien que de nombreux produits biotechnologiques soient protégés par des brevets et des certificats complémentaires de protection, un nombre croissant de médicaments de référence issus de la biotechnologie tombent régulièrement dans le domaine public (3).

B. Les médicaments biosimilaires

1. Définition

Un médicament biosimilaire est un médicament biologique qui est fortement similaire mais pas identique à un autre médicament biologique déjà approuvé dans l'Union européenne. L'article L5121-1 du code de la santé publique le définit 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 ne remplissant 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 [...]"

La complexité moléculaire des médicaments biologiques en fait des molécules difficiles à copier. La structure primaire (enchaînement d'acides aminés) sera identique mais les autres niveaux de structure sont plus difficiles à maîtriser. Les médicaments biologiques similaires ne remplissent jamais toutes les conditions pour être considérés comme des médicaments génériques, en raison notamment des caractéristiques des procédés de fabrication. Il est impossible de garantir la même composition qualitative et quantitative entre un médicament biosimilaire et son médicament biologique de référence.

L'Union européenne a donc développé une nouvelle approche pour évaluer les "copies" des médicaments biologiques, appelés "médicament biologique similaire à un médicament de référence". C'est donc en 2004 qu'une nouvelle réglementation a été mise en place pour permettre le développement et l'enregistrement de médicaments biologiques similaires à des médicaments biologiques de référence. Cette législation a permis l'approbation du premier médicament biosimilaire en 2006 dans l'Union européenne (2,3).

2. Autorisation de mise sur le marché (AMM)

Bien qu'il existe des similitudes avec le médicament générique, le médicament biosimilaire présente des différences. Le médicament générique est une spécialité qui a la même composition qualitative et quantitative en principes actifs que sa spécialité de référence, et dont la bioéquivalence a été prouvée par des études de bioéquivalence chez le sujet sain. Il n'est pas nécessaire pour un médicament générique de démontrer cliniquement son efficacité et sa sécurité, seule la bioéquivalence suffit.

Pour les médicaments biosimilaires, en plus des études de bioéquivalence chez le sujet sain, le régulateur demande des études de sécurité mais aussi des études cliniques d'efficacité (3).

Tableau 1 : Principales différences entre médicaments génériques et médicaments biosimilaires (4)

	Médicament générique	Médicament biosimilaire
Procédé de fabrication	Synthèse chimique	Synthèse biologique
Concept	Bioéquivalence	Bioéquivalence et similarité en termes d'efficacité et de sécurité
Taille et poids moléculaire	Petite taille, poids faible (exemple aspirine : 21 atomes, 180 Da)	Grande taille, poids élevé (exemple : anticorps monoclonal : 25 000 atome, 150 000 Da)
Complexité	Structure simple et bien définie	Structure de haute complexité, hétérogène
Durée de développement	Courte (1-3 ans)	Longue (5-6 ans)
Coût de développement	1 à 3 millions d'euros	100 à 300 millions d'euros
Dossier de demande d'AMM	Dossier bibliographique et étude de bioéquivalence	Dossier préclinique comportant des études de pharmacodynamie et de toxicologie Dossier clinique comportant des études de phase I et de phase III

a. Dossier d'autorisation de mise sur le marché

L'autorisation de mise sur le marché de médicament biosimilaire se fait par une demande centralisée : le laboratoire fait une seule demande auprès de l'EMA qui aboutit à une seule AMM commune pour les 27 États membres de l'UE permettant l'accès direct à l'ensemble du marché européen.

Le dossier de demande d'autorisation doit contenir :

- Des informations sur la qualité pharmaceutique du produit : les caractéristiques de qualité du biosimilaire candidat seront comparées à celles du médicament de référence pour détecter d'éventuelles différences en termes de structure moléculaire, de propriétés physico-chimiques ou biologiques.

- Le profil de sécurité et de toxicologie du biosimilaire, comparé à celui du médicament de référence via des études in vitro et in vivo, notamment pharmacodynamiques et pharmacocinétiques.
- Un dossier clinique prouvant l'efficacité et la tolérance du biosimilaire, en démontrant son équivalence thérapeutique avec le médicament de référence (3).

b. Evaluation de la demande d'AMM

Le dossier est ensuite examiné par le Comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'EMA. Deux États membres sont sélectionnés pour l'évaluation du dossier, qu'ils présenteront en séance plénière, au cours de laquelle une liste de questions peut être demandée au demandeur de l'AMM.

Si le CHMP émet un avis positif, il propose alors un RCP, une notice et un étiquetage pour le médicament biosimilaire. L'EMA adresse ensuite cet avis à la Commission européenne qui a deux mois pour donner ou non une AMM centralisée pour les 27 États membres de l'UE (3).

3. Extrapolation

L'extrapolation des indications pour les médicaments biosimilaires est un principe scientifique et réglementaire qui permet d'étendre l'utilisation d'un biosimilaire à toutes les indications thérapeutiques déjà approuvées pour son médicament de référence, sans nécessiter d'études cliniques spécifiques pour chacune de ces indications.

Pour qu'un médicament biosimilaire puisse être utilisé pour les mêmes indications que son médicament original sans faire de nouvelles études pour chaque indication, plusieurs conditions doivent être remplies :

- Le biosimilaire doit agir de la même manière que l'original dans toutes les maladies concernées. Sinon des études supplémentaires sont demandées.
- La comparabilité entre le biosimilaire et son médicament de référence doit être faite dans une indication clé, chez une population permettant de détecter d'éventuelles différences de performance clinique.
- Les données d'une indication peuvent ne pas être applicables à une autre indication en termes de sécurité ou d'efficacité. Le mécanisme d'action, la posologie ou la pharmacocinétique peuvent différer. On peut alors demander des études supplémentaires (2).

4. Un levier économique pour la sécurité sociale

Quand le brevet d'un médicament biologique tombe dans le domaine public, il devient possible de produire et de commercialiser des médicaments biosimilaires qui vont entrer en concurrence avec le médicament biologique de référence. A leur introduction sur le marché, les médicaments biosimilaires affichent en moyenne un prix inférieur de 30 % à celui du médicament de référence.

Selon l'accord-cadre du 5 mars 2021 entre le comité économique des produits de santé (CEPS) et les entreprises du médicaments (LEEM), l'arrivée d'un médicament biosimilaire entraîne :

- Pour le marché de ville, une décote de 40% pour le médicament biosimilaire et de 20% pour le médicament biologique de référence.
- Pour le marché hospitalier, une décote de 30 % pour le médicament biosimilaire et le médicament biologique de référence.

Des nouvelles régulations des prix sont ensuite prévues à 24 mois et à 42 mois en fonction des taux de part de marché du médicament de référence selon les seuils mentionnés dans le tableau suivant.

Tableau 2 : Taux de décote du médicament biologique de référence et du biosimilaire selon ses parts de marché

Taux de part de marché du biologique de référence	Taux de décote du biologique de référence	Taux de décote du biologique similaire
0% - 40%	5%	15%
40% - 60%	10%	10%
60% - 100%	15%	5%

Une étude IQVIA estime à 3,8 milliards d'euros les économies réalisées en France grâce aux biosimilaires entre 2012 et juin 2023 (5,6).

A titre de comparaison, pour les génériques, en ville, la baisse de prix est de 20 % pour le princeps à l'arrivée des génériques et une décote de 60 % pour les génériques par rapport au tarif initial du princeps. À l'hôpital, ce taux est uniforme et atteint 40 % aussi bien pour le princeps que pour le générique (7).

C. Modalités de prescription et de dispensation des médicaments biologiques

1. Ouverture à l'initiation des prescriptions en ville

Initialement, la prescription et le renouvellement des médicaments biologiques étaient soumis à prescription hospitalière. C'est en juillet 2019 que l'ANSM autorise le renouvellement d'une ordonnance initiale hospitalière par un spécialiste de ville (seulement pour certains médicaments biologiques : adalimumab, etanercept, golimumab, certolizumab, anakinra) (8).

La prescription initiale hospitalière obligatoire sera ensuite supprimée en avril 2024, permettant aux spécialistes de ville d'initier un traitement par médicament biologique. Les médicaments concernés sont les spécialités composées d'adalimumab, de certolizumab pegol, d'etanercept, de golimumab, d'infliximab (seul Remsima, qui peut être initié par voie sous-cutanée, est concerné), d'anakinra, de canakinumab, de tocilizumab, de sarilumab, de bimekizumab, de brodalumab, d'ixékizumab, de sécukinumab, de guselkumab, de mirikizumab, de risankizumab, de tildrakizumab, d'ustékinumab, d'abatacept, de benralizumab, de mépolizumab, de reslizumab, de lébrikizumab, de tralokinumab, de dupilumab et d'omalizumab (9).

2. Interchangeabilité

La notion d'interchangeabilité diffère selon la zone géographique. Aux Etats-Unis, cela désigne la caractéristique d'un produit : si un médicament biologique est reconnu biosimilaire d'un produit de référence, la substitution est automatiquement autorisée. En France, l'interchangeabilité est définie comme une pratique médicale du prescripteur pour échanger un médicament biologique par un autre appartenant au même groupe biologique similaire. Ce principe peut intervenir en initiation de traitement ou en milieu de traitement. Il peut s'agir de remplacer le médicament de référence par un biosimilaire ou inversement, ou de remplacer un médicament biosimilaire par un autre biosimilaire (10).

Les conditions suivantes doivent être respectées :

- le patient doit être informé et donner son accord
- le patient doit recevoir une surveillance clinique appropriée
- la traçabilité des produits doit être assurée (3).

3. Substitution

Après un long parcours législatif qui sera détaillé dans une deuxième partie, le pharmacien a aujourd'hui le droit de substituer certains médicaments biologiques par un biosimilaire différent de celui prescrit. L'article L5125-23-2 du Code de la santé publique détaille les conditions de substitution :

- Le médicament biologique similaire délivré appartient au même groupe biologique similaire [...] que le médicament biologique 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 pris après avis de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ;
- Le prescripteur n'a pas exclu la possibilité de cette substitution par une mention expresse et justifiée portée sur l'ordonnance [...].
- Cette substitution ne doit pas entraîner une dépense supplémentaire pour l'assurance maladie supérieure à la dépense qu'aurait entraînée la délivrance du médicament biologique similaire le plus onéreux du même groupe.
- Le pharmacien inscrit le nom du médicament qu'il a délivré sur l'ordonnance et informe le prescripteur et le patient de cette substitution.

II. Les médicaments biosimilaires : parcours réglementaire et mesures incitatives

A. La substitution des médicaments biologiques : un long parcours réglementaire

Bien qu'officiellement autorisée en France en 2014, l'autorisation de la substitution des biosimilaires a connu de nombreux obstacles législatifs et réglementaires.

En 2014, le répertoire des groupes biologiques similaires est créé (art L5121-10-2 du CSP) et la Loi de Financement de la Sécurité Sociale (LFSS) 2014 pose le droit de substitution des médicaments biosimilaires par les pharmaciens avec un encadrement strict.

La substitution est réalisée en initiation de traitement ou afin de permettre la continuité d'un traitement initié par un médicament biologique similaire. Lorsque le pharmacien substitue par un médicament biosimilaire, il doit en informer le prescripteur et inscrire sur l'ordonnance le nom du biosimilaire délivré. De plus, le même médicament biosimilaire doit être prescrit pendant toute la durée du traitement. Enfin, le prescripteur peut exclure la substitution par la mention "non substituable sur l'ordonnance" (11).

Cependant le décret détaillant les modalités d'application de cette loi n'a jamais été publié (12).

Le décret du 12 juillet 2016 décrit la procédure d'inscription du médicament biologique similaire sur la liste de référence des groupes biologiques similaires. Cette liste précise donc pour chacun de ses médicaments : son nom, son dosage, sa forme pharmaceutique, le nom du titulaire de l'AMM ou le nom de l'entreprise/organisation exploitant le médicament, ses indications thérapeutiques, sa posologie et les excipients à effet notoire qu'il contient. Lorsqu'un médicament biologique est susceptible d'être identifié comme un médicament biologique similaire, le directeur général de l'ANSM doit le notifier au titulaire de l'AMM dans un délai d'un mois et l'inscrire sur la liste de référence des groupes biologiques similaires dans un délai de deux mois après notification (13).

La loi de modernisation de notre système de santé du 26 janvier 2016 précise que l'ordonnance doit inclure la dénomination commune du médicament, ainsi que le nom de marque ou de fantaisie (14).

La LFSS 2017 introduit l'obligation du prescripteur d'informer le patient de la spécificité des médicaments biologiques à leur initiation et de la possibilité de substitution. Contrairement à la LFSS 2014, la substitution n'est plus restreinte à l'initiation du traitement et peut se faire à tout moment. Mais comme en 2014, le décret permettant l'application de cette loi n'est pas publié (15).

En 2017, le gouvernement publie sa stratégie nationale de santé 2018-2022 qui fixe un objectif de 80% de pénétration des médicaments biosimilaires sur leur marché (16). Ce qui est bien loin des chiffres observés : en 2018, les médicaments biosimilaires représentent 45% des parts de marché à l'hôpital et 17% des médicaments biologiques délivrés en ville (17).

Pourtant, malgré cet objectif, la LFSS 2020 abroge l'article L5125-23-2 du CSP relatif à la possibilité de substitution en raison de l'impossibilité, " pour des raisons de traçabilité et de sécurité sanitaire de mettre en œuvre une substitution au moment de la délivrance du produit " (18–20).

Cet article L5125-23-2 sera finalement réintroduit grâce à la LFSS 2022. Dans cet article de loi, les conditions permettant la substitution sont plus détaillées :

- 1° Le médicament biologique similaire délivré appartient au même groupe biologique similaire que le médicament biologique prescrit ;
- 2° Ce groupe biologique similaire figure sur une liste fixée par un arrêté conjoint des ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale pris après avis de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Cette liste contient éventuellement les conditions de substitution et des informations pour le prescripteur et le patient, pour garantir la continuité du traitement avec le même médicament ;
- 3° Lorsqu'elles existent, les conditions mentionnées au 2° du présent article peuvent être respectées ;
- 4° Le prescripteur n'a pas exclu la possibilité de cette substitution par une mention expresse et justifiée portée sur l'ordonnance
- 5° La substitution ne doit pas engendrer de coûts supplémentaires pour l'assurance maladie au-delà de ceux qui auraient été engagés par la délivrance du médicament biologique similaire le plus coûteux du même groupe (19).

L'arrêté du 12 avril 2022 fixe la liste des groupes biologiques similaires substituables par le pharmacien d'officine et les conditions de substitution. Mais les groupes biologiques substituables sont ainsi restreints au filgrastim et au pegfilgrastim alors que ceux-ci avaient déjà un des taux de pénétration des biosimilaires les plus élevés (92 % pour le premier et 78 % pour le second) (5,21). La substitution reste donc limitée pour les pharmaciens officinaux, car les médecins prescrivent déjà largement des médicaments biosimilaires pour ces deux groupes (22).

La LFSS 2024 contenait un amendement permettant d'élargir la substitution à l'ensemble des biosimilaires à l'image des médicaments génériques, il s'appuyait sur la prise de position de l'EMA d'avril 2023 en faveur d'une automaticité de l'interchangeabilité entre les médicaments biologiques de référence et leur biosimilaire dès l'obtention de leur AMM (23).

Cet amendement a finalement été rejeté (24). En revanche l'article 54 du PLFSS 2024 marque une évolution en faveur de la substitution :

“A défaut d'inscription sur la liste mentionnée au premier alinéa du présent 2° deux ans après la publication de l'arrêté d'inscription sur la liste prévue [...] du premier médicament biologique similaire, un arrêté [...] autorise le pharmacien à délivrer par substitution au médicament biologique de référence un médicament biologique similaire appartenant à ce groupe, sauf avis contraire de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé publié avant la fin de cette période.

Pour la mise en œuvre [...] l'avis de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé aux ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale est rendu avant le 31 décembre 2024 ” (25).

C'est une solution intermédiaire dans laquelle l'ANSM donne un avis pour chaque médicament biosimilaire. Le premier avis, publié en septembre 2024 concerne le ranibizumab et l'aflibercept et est positif : l'ANSM ne s'oppose pas à la substitution par le pharmacien pour ces produits (26). Les avis suivants concernant le teriparatide, l'étanercept, l'adalimumab, la follitropine alfa, époétine, l'énoxaparine sont eux aussi positifs (27,28).

En revanche, l'avis concernant l'insuline asparte, l'insuline glargine, et l'insuline lispro est négatif. L'ANSM justifie sa décision car ces spécialités peuvent présenter des différences sur les modalités d'utilisation du dispositif d'administration. En cas d'erreur d'administration, les effets indésirables peuvent être graves, voire fatals. De plus, il est impossible de mettre à disposition des pharmaciens un tableau exhaustif, actualisé et facilement accessible répertoriant les informations sur la compatibilité entre les différentes insulines et les pompes à insulines.

L'ANSM a donc décidé de ne pas autoriser la substitution pour les spécialités appartenant aux groupes biologiques similaires insuline asparte, insuline glargine et insuline lispro (29).

Suite aux avis de l'ANSM, les médicaments biosimilaires sont ensuite autorisés à la substitution par arrêté. Le pharmacien d'officine peut substituer le ranibizumab depuis novembre 2024, et le teriparatide, l'étanercept, l'adalimumab, l'énoxaparine, la follitropine alfa et l'époétine depuis février 2025 (30,31).

B. Mesures incitatives pour les biosimilaires

1. Information et promotion

En 2017, le gouvernement a publié sa stratégie nationale de santé 2018-2022 dans laquelle l'objectif de pénétration des biosimilaires est de 80% pour 2022 (16).

Dans une instruction du ministère chargé de la santé du 3 août 2017, il a été demandé aux Agences Régionales de Santé (ARS), aux Observatoires des Médicaments, Dispositifs médicaux et Innovations Thérapeutiques (OMéDITs), aux établissements de santé et aux organismes locaux d'assurance maladie d'établir des actions d'information et de promotion de l'utilisation des biosimilaires.

Trois objectifs sont définis pour le circuit ambulatoire :

- 70% des initiations de médicaments biologiques doivent être faites par des biosimilaires,
- en cours de traitement, encourager le switch d'un médicament biologique vers un biosimilaire,
- favoriser la stratégie thérapeutique la plus efficiente d'un point de vue médico-économique lorsqu'il existe un biosimilaire.

Pour le circuit hospitalier, l'objectif est de favoriser la mise en concurrence des médicaments appartenant au même groupe biologique similaire.

Plusieurs actions à mettre en place sont citées en exemple :

- créer de brochures d'information à destination des professionnels de santé ;
- organiser des formations « développement professionnel continu » ;
- relayer les campagnes d'information de l'Assurance maladie concernant les EPO, les biothérapies en rhumatologie et gastro-entérologie, les G-CSF, et les insulines ;
- créer une plaquette d'information sur les biosimilaires à destination des patients ;
- demander aux établissements de santé d'établir une stratégie commune favorisant le recours aux biosimilaires ;
- accompagner les acheteurs hospitaliers pour favoriser la concurrence entre médicaments d'un même groupe biologique similaire ;
- mettre à disposition des établissements des outils pour calculer les économies réalisées grâce aux biosimilaires ;
- contractualiser avec les établissements sur des objectifs de recours aux biosimilaires et des actions spécifiques à mener (32).

2. Incitation à la prescription hospitalière de médicaments délivrés en ville

Une instruction du 19 février 2018 met en place un dispositif incitatif permettant de valoriser les efforts des établissements de santé qui augmentent le taux de recours à certains médicaments biosimilaires pour les prescriptions hospitalières exécutées en ville. L'intéressement est proportionnel, d'une part, au taux de prescription de médicaments biosimilaires et, d'autre part, à la rémunération marginale liée à la prescription d'un médicament biosimilaire à la place du médicament de référence, c'est-à-dire la différence de prix entre le biosimilaire et le médicament biologique de référence.

Deux groupes de médicaments sont retenus : le groupe etanercept des anti-TNF α et le groupe de l'insuline glargine (33).

Un arrêté du 29 mai 2019 indique que le groupe adalimumab des anti-TNF α est lui aussi retenu dans le dispositif d'intéressement (34).

3. Incitation à la prescription des médecins libéraux

Les médecins libéraux sont incités à prescrire des biosimilaires dans le cadre de la rémunération sur objectifs de santé publique (ROSP). En 2017, l'objectif de prescription des biosimilaires était de 20% et ne concernait que l'insuline glargine. Cet objectif est monté à 40% en 2020 et les autres biosimilaires ont été intégrés à partir de 2022 (35).

En 2020, l'Assurance maladie propose dans son rapport au gouvernement et au Parlement de mettre en place un dispositif d'intéressement des prescripteurs libéraux incitant à la prescription des biosimilaires. Trois groupes biosimilaires sont alors concernés : l'etanercept, l'adalimumab, et la follitropine alfa. L'Assurance maladie propose de reverser 30% des économies réalisées aux prescripteurs (36).

Ce dispositif sera mis en place grâce à l'arrêté du 22 septembre 2022 portant sur la convention nationale organisant les rapports entre les médecins libéraux et l'assurance maladie. Six substances actives sont alors concernées : l'étanercept, l'adalimumab, la follitropine alpha, l'enoxaparine, le tériparatide, et l'insuline asparte (37).

Dans la nouvelle convention médicale 2024-2029, on passe de 30% à 50% des économies réalisées qui sont reversées au prescripteur, avec un plafond annuel de 7000 euros versés(38). Trois nouvelles molécules sont alors ajoutées aux six cités ci-dessus : le ranibizumab, l'ustekinumab et le tocilizumab. Le potentiel d'économie réalisé grâce aux biosimilaires est estimé à 200 millions d'euros par an (39).

Les derniers chiffres de l'Assurance maladie indiquent une progression de la prescription des biosimilaires de 5,7 points pour s'établir à 44,2% de boîtes de médicaments biologiques prescrite en 2024 (40).

4. Incitation à la substitution des pharmacies d'officine

Un avenant à la convention pharmaceutique signé le 10 juin 2024 prévoit une rémunération forfaitaire exceptionnelle de 100 euros pour la substitution d'un hybride et d'un biosimilaire pour 2024 (41). Il est important de noter que, peu importe le nombre de substitutions effectuées, la pharmacie ne recevra qu'un montant unique de 100 euros. Les pharmaciens d'officine sont aussi incités à substituer les médicaments biologiques par des biosimilaires dans le cadre de la rémunération sur objectifs de santé publique (ROSP) (42). Toutefois les syndicats de pharmaciens estiment que cette incitation n'est pas suffisante : "aucune incitation économique n'est effective à ce jour, et la ROSP dédiée est proche de zéro" (43).

Pour atteindre un taux de pénétration de 80%, l'Assurance maladie propose dans son rapport pour 2024 de mettre en place un dispositif de « tiers payant contre biosimilaires » s'inspirant du dispositif "tiers payant contre générique". Pour les médicaments génériques, cette disposition a permis d'assurer une meilleure pénétration des médicaments génériques sur le marché. Elle demande au pharmacien de réserver le tiers payant aux seuls assurés acceptant la substitution par un médicament générique. En cas de refus par l'assuré de la substitution, l'assuré doit ensuite adresser à sa caisse d'assurance maladie une feuille de soin et son ordonnance pour se faire rembourser. Le remboursement sera décalé mais aussi, selon les cas, minoré (40,44).

Les mesures incitatives, qu'elles concernent l'information et la promotion, la prescription hospitalière, les médecins libéraux ou les pharmacies d'officine, visent toutes à favoriser l'adoption des biosimilaires. Cependant, ces mesures se heurtent souvent à des réticences et des craintes pour la sécurité des patients, illustrées par les nombreux revirements et ajustements des lois de financement de la sécurité sociale. La partie III, en se concentrant sur l'exemple de l'adalimumab et de ses biosimilaires, permettra d'illustrer concrètement ces enjeux.

III. Illustration avec l'adalimumab

A. Présentation de l'adalimumab et de ses biosimilaires

1. L'adalimumab

L'adalimumab est un médicament biologique utilisé principalement pour traiter diverses maladies inflammatoires. Il appartient à la classe des anti-TNF (facteur de nécrose tumorale), qui sont des médicaments conçus pour bloquer l'action du TNF, une protéine impliquée dans l'inflammation. Ses indications sont nombreuses :

- Arthrite juvénile idiopathique
- Polyarthrite rhumatoïde
- Spondyloarthrite axiale
- Rhumatisme psoriasique
- Psoriasis
- Hidrosadénite suppurée
- Maladie de Crohn
- Rectocolite hémorragique
- Uvéite (45)

En 2002, l'adalimumab est devenu le premier anticorps humain à obtenir une autorisation de mise sur le marché sous le nom Humira, Il est ensuite devenu le médicament le plus lucratif au monde notamment grâce à ses nombreuses indications (46). Humira a occupé la première place des médicaments les plus vendus en 2015 avec 14,012 milliards de dollars de ventes et en 2016 avec 16,078 milliards de dollars (47). En 2019, l'Humira a enregistré des ventes allant jusqu'à 19,7 milliards de dollars, et en 2020 les ventes sont montées à 20,4 milliards de dollars (48).

Ces chiffres astronomiques expliquent la course aux biosimilaires dans laquelle se sont lancés de nombreux laboratoires, ce qui justifie le nombre important de biosimilaires de l'adalimumab présents sur le marché aujourd'hui. L'arrêté du 20 février 2025 paru au JO du 27 février 2025 permet dorénavant la substitution par le pharmacien d'officine des médicaments appartenant au groupe biologique similaire de l'adalimumab. Ces médicaments sont au nombre de treize (49).

2. Adoption des premiers biosimilaires : une réticence des médecins

Peu avant l'arrivée des premiers biosimilaires de l'adalimumab, le laboratoire commercialisant l'Humira a modifié sa formule pour créer une nouvelle formule avec un volume d'injection réduit, une plus forte concentration, et sans citrate. Cette nouvelle formulation a permis de réduire l'effet indésirable le plus fréquent de l'adalimumab : la douleur au point d'injection (50).

Les premiers biosimilaires sont ensuite arrivés à partir de 2017, mais ils se sont basés sur l'ancienne formulation de l'Humira, à savoir un plus grand volume d'injection contenant du citrate, responsable de douleur à l'injection (51). Ces douleurs sont peut-être à l'origine des réticences de certains médecins à prescrire des biosimilaires de l'adalimumab : en 2021 le produit princeps représentait 61%

de l'utilisation totale de l'adalimumab en France. Par comparaison, le produit princeps de l'infliximab ne représentait plus que 18% de l'utilisation totale à la même période (52). En 2023, les biosimilaires de l'adalimumab ont atteint un taux de pénétration de plus de 50%, ce qui reste bien loin de l'objectif 2024 de 80% de pénétration.

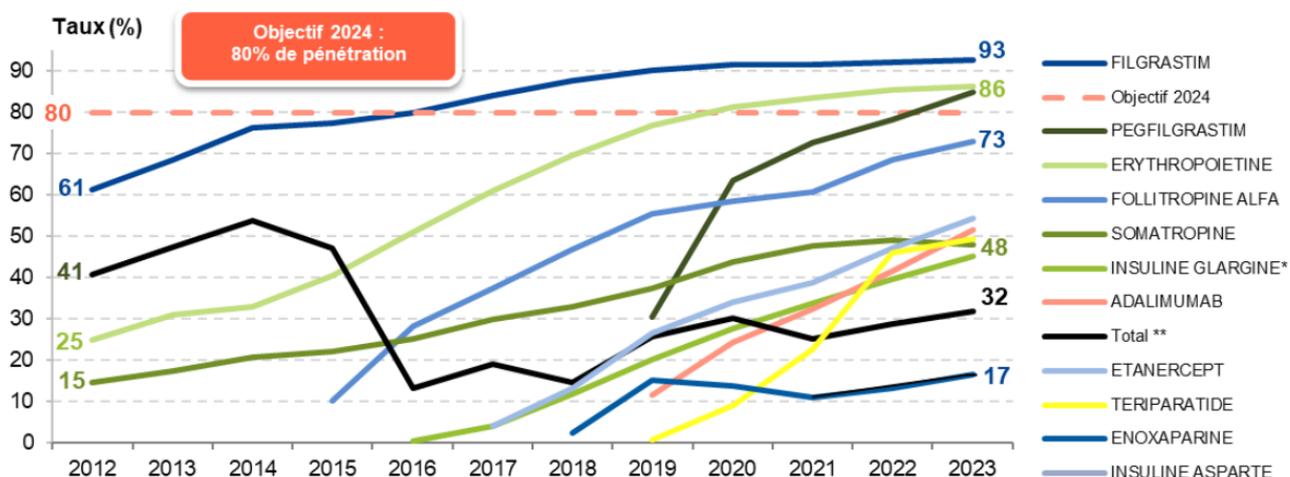


Figure 3 : Taux de pénétration des médicaments biosimilaires (53)

Cette figure montre les taux de pénétration de divers médicaments biosimilaires de 2012 à 2023. Chaque courbe représente un médicament spécifique, avec des taux exprimés en pourcentage. L'objectif pour 2024, indiqué par une ligne rouge en pointillés, est fixé à 80% de pénétration. La ligne noire représente le total global, montrant une tendance générale à la hausse malgré quelques fluctuations.

Ce n'est qu'en 2022 qu'est arrivé le premier biosimilaire de l'adalimumab avec une formule sans citrate et un faible volume d'éjection : le Yuflima (CT-P17) (51).

3. La bataille du prix

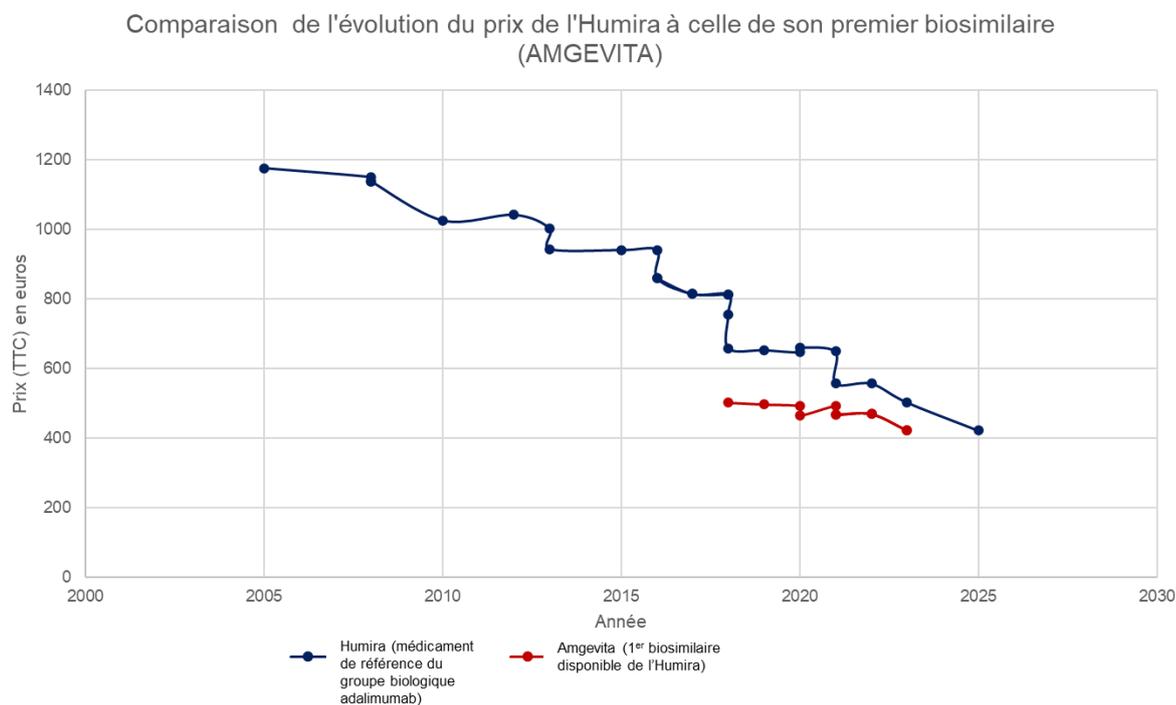


Figure 4 : Comparaison de l'évolution du prix de l'Humira à celle de son premier biosimilaire (Amgevita) (54)

Avant l'arrivée des biosimilaires, on peut observer la diminution du prix du médicament de référence Humira. Cette diminution s'accélère en 2018 avec l'arrivée des premiers biosimilaires pour finalement atteindre le même prix en 2025.

On observe aujourd'hui que le prix du médicament de référence a maintenant atteint le prix de ses biosimilaires. On peut alors se demander s'il est toujours pertinent de favoriser les médicaments biosimilaires. Est-ce que l'objectif de 80% de pénétration des biosimilaires de l'adalimumab doit rester d'actualité ? Pour rappel, en 2023, les biosimilaires de l'adalimumab ont conquis 50% du marché.

Du point de vue de l'Assurance maladie sur le court terme, les dépenses resteront identiques que l'on prescrive l'adalimumab de référence ou un biosimilaire de l'adalimumab. Mais il faut tenir compte du coût élevé de développement d'un biosimilaire qui varie entre 90 et 200 millions de dollars. Par comparaison, les coûts de développement d'un médicament générique se situent généralement entre 1 et 3 millions d'euros. Encourager la prescription de médicament biosimilaire, même s'ils finissent par avoir le même prix que le médicament de référence, est une incitation pour les entreprises de biosimilaires à continuer d'investir dans cette voie. Il a été observé qu'une forte concurrence au sein d'un même groupe biologique entraînait des baisses de prix plus importantes.

En 2025, il existe déjà 24 groupes biologiques similaires et d'ici 2031, 21 nouveaux médicaments biologiques perdront leurs brevets. Encourager et récompenser les entreprises qui investissent dans le développement des biosimilaires est une bonne stratégie pour réduire le coût des médicaments biologiques actuels et favoriser l'arrivée de nouveaux biosimilaires (55).

B. Etude de sécurité et d'efficacité d'un des biosimilaires de l'adalimumab : Yuflyma (CT-P17)

Pour obtenir une AMM, un médicament biosimilaire doit prouver sa bioéquivalence avec le médicament de référence, ainsi que sa sécurité et son efficacité.

1. Études de phase I

La bioéquivalence entre le biosimilaire Yuflyma (CT-P17) et le médicament de référence Humira a été prouvée chez des sujets sains dans une étude de phase 1 en double aveugle. Ce sont 312 sujets qui ont été inclus et répartis dans trois bras de traitements différents :

- 103 patients traités par Yuflyma
- 103 patients traités par Humira produit en Europe
- 106 patients traités par Humira produit aux Etats-Unis

Il existe deux usines de production d'Humira, une en Europe et une aux Etats-Unis. En raison de la variabilité inhérente à un processus de production utilisant le vivant, les deux usines ne produisent pas exactement le même produit final. Afin d'obtenir une AMM pour ces deux zones géographiques, l'Humira US et l'Humira EU ont été inclus dans l'étude. Difficile de ne pas voir un argument de plus en faveur des biosimilaires si le médicament de référence est lui-même son propre biosimilaire.

Les critères d'évaluation principaux étaient la bioéquivalence pharmaceutique entre le Yuflyma, et les deux Humira en termes de :

- concentration sérique maximale d'adalimumab (Cmax)
- aire sous la courbe de la concentration d'adalimumab dans le sang après injection.

Les critères d'évaluation secondaires comprenaient :

- le temps jusqu'à la concentration sérique maximale (Tmax)
- la demi-vie d'élimination terminale ($t_{1/2}$)
- la constante de vitesse d'élimination terminale (λ_z)
- la sécurité et l'immunogénicité.

A l'issue de l'étude, les trois traitements ont été jugés bioéquivalents : avec un intervalle de confiance à 90%, le ratio des moyennes pharmacocinétiques du Yuflyma (CT-P17) par rapport à l'Humira se situe dans la marge d'équivalence 80% - 125%. De plus, les profils de sécurité et d'immunogénicité sont comparables entre les groupes de traitement (56).

Cette étude portait sur les seringues préremplies ; une seconde étude concernant les stylos auto-injecteurs a également conclu à une bioéquivalence (57).

2. Études de phase III

La bioéquivalence aurait suffi à obtenir une AMM pour un médicament générique, mais pour un médicament biosimilaire, il faut ensuite apporter une preuve d'efficacité clinique. Pour cela, une étude de phase III en double aveugle comparant le Yuflyma (CT-P17) à l'Humira a été menée chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde active. Cette étude a été menée en deux parties :

- une première partie où l'on compare l'efficacité du Yuflyma à l'Humira à la semaine 24
- une seconde partie où l'on induit un changement de l'Humira vers le Yuflyma à la semaine 26 pour une partie des patients.

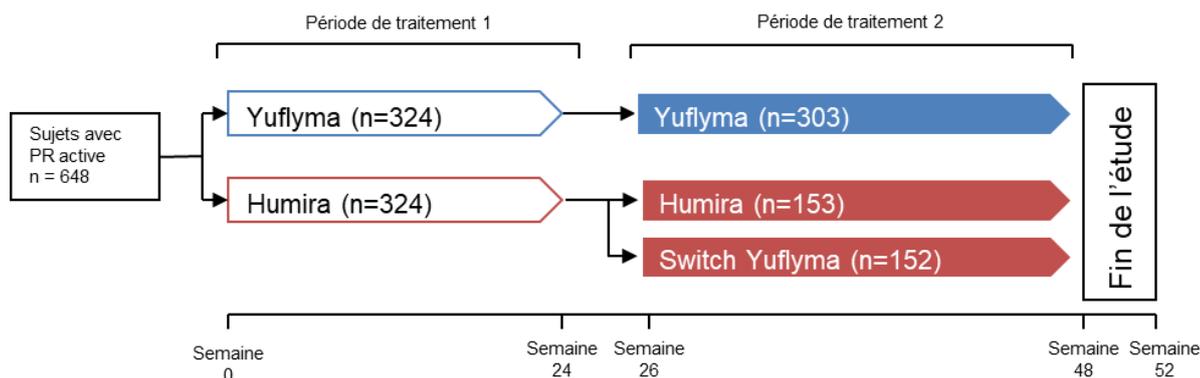


Figure 5 : Conception de l'étude de phase III du Yuflyma
PR : Polyarthrite Rhumatoïde

a. Période de traitement 1 : semaine 0 à 24

Le critère d'évaluation principal était un taux de réponse d'amélioration de 20 % de la polyarthrite rhumatoïde selon les critères de l'American College of Rheumatology (ACR20) à la semaine 24. Il s'agit d'un score clinique qui dépend du nombre d'articulation atteinte, de la présence de marqueur de l'inflammation, de la durée de l'inflammation, et de la présence de facteur rhumatoïde ou d'anticorps anti-peptides/protéines citrulliné(e)s dans la sérologie.

À la semaine 24, le taux d'ACR20 est statistiquement équivalent entre les patients traités par Yuflyma et les patients traités par Humira. De plus, les profils de sécurité et d'immunogénicité sont comparables entre les deux groupes (58).

b. Période de traitement 2 : semaine 26 à 52

La première partie de l'étude a montré que le médicament de référence et son biosimilaire sont équivalents en cas d'initiation de traitement. Mais l'adalimumab étant un traitement de long cours, il faut pouvoir répondre aux préoccupations des professionnels de santé en cas de switch, c'est-à-dire en cas de changement du médicament de référence par un médicament biosimilaire. C'est à ces interrogations que vient répondre la deuxième partie de l'étude, en créant un troisième bras de

traitement : les patients initialement sous Humira qui passent au Yuflyma après 26 semaines de traitement.

Les critères d'évaluation sont les mêmes que pour la première partie de l'étude, mais ils sont mesurés à la semaine 52. On retrouve les mêmes résultats d'équivalence, que ce soit pour le bras Yuflyma, le bras Humira et le bras des patients traités par Humira qui ont changé pour le Yuflyma (59).

Cette étude de phase III a donc montré que le médicament de référence et son biosimilaire avaient la même efficacité dans la polyarthrite rhumatoïde. Le laboratoire commercialisant le biosimilaire a ensuite fait appel au principe d'extrapolation afin d'étendre l'utilisation du biosimilaire à toutes les indications thérapeutiques du médicament de référence, sans nécessiter d'études cliniques spécifiques pour chacune de ses indications.

C. Etude en vie réelle

Ces études de sécurité et d'efficacité ont été menées sur les douze médicaments du groupe biosimilaire de l'adalimumab. Cela a conduit les prescripteurs à se demander lequel des biosimilaires choisir, face à des options qui semblent identiques. Certains laboratoires ont décidé de se démarquer en générant de nouvelles données, en lançant des études supplémentaires en conditions réelles.

L'étude Yu-matter est une étude qui mesure la satisfaction des patients après un changement de l'adalimumab de référence ou d'un biosimilaire vers le biosimilaire Yuflyma (CT-P17). En effet, les préférences des patients peuvent influencer l'observance du traitement, ce qui est lié à une rémission durable de la maladie. Le passage à un biosimilaire est une étape critique et il convient donc de mesurer la satisfaction du patient afin de prévoir son observance.

Cette étude prospective inclut 232 patients atteints soit de maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI) soit de rhumatisme inflammatoire chronique. Les patients étaient traités depuis plus de trois mois, soit par l'adalimumab de référence (48,7% des patients), soit par un biosimilaire (51,2% des patients) avant de passer au biosimilaire Yuflyma.

Après le passage au Yuflyma, la satisfaction des patients est mesurée à l'aide d'un questionnaire. Ce questionnaire est rempli par les patients à plusieurs moments : à l'inclusion avec le traitement initial (T0), puis deux semaines après le changement vers le Yuflyma (T1), un mois après (T2), deux mois après (T3), et enfin trois mois après (T4).

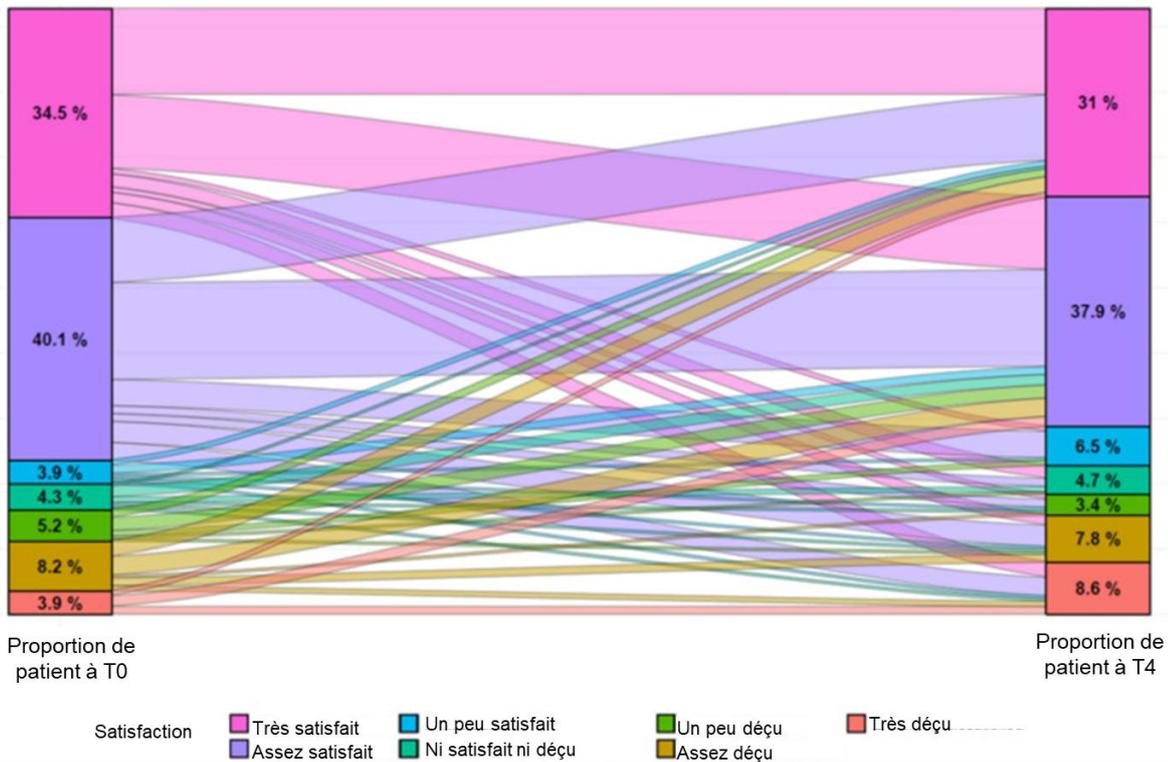


Figure 6 : Diagramme de flux de la satisfaction des patients de T0 (sous traitement précédent par adalimumab) à T4 (3 mois après la première injection de Yuflyma)

Cette figure est un diagramme de flux qui illustre l'évolution de la satisfaction des patients à deux moments différents : avant le début du traitement par adalimumab (T0) et trois mois après la première injection de Yuflyma (T4). Le diagramme utilise des barres verticales pour représenter les proportions de patients dans différentes catégories de satisfaction à T0 et T4. Il montre comment les patients passent d'une catégorie de satisfaction à une autre entre T0 et T4.

On peut observer que la forte proportion de patients qui étaient extrêmement, assez ou un peu satisfaits du traitement initial à T0 (78,4 % [IC 95 % 72,7–83,3]) est restée stable à T4 (75,4 % [69,5–80,5]).

Cette étude a montré que l'expérience globale des patients après le passage au Yuflyma était positive. Les patients convaincus de la nécessité du traitement étaient plus souvent satisfaits après le passage à CT-P17, ce qui suggère que l'éducation des patients et la prise de décision partagée lors de la transition vers les biosimilaires sont importantes pour limiter l'insatisfaction, la non-observance et la perte de bénéfice thérapeutique (60).

Conclusion

Les médicaments biologiques représentent un coût croissant sur les dépenses de santé en France mais aussi en Europe. Ce sont des molécules complexes avec des coûts de développement élevés, ce qui se reflète dans leur prix. L'expiration des brevets de ces médicaments a marqué l'émergence de leurs concurrents biosimilaires, permettant une réduction des coûts de ces molécules. Il est essentiel de continuer à encourager le développement de médicaments biosimilaires, d'autant plus que de nombreux médicaments biologiques verront leurs brevets expirer dans les années à venir. L'arrivée de biosimilaires pour ces molécules permettra de réduire les coûts de traitement, allégeant ainsi la charge pour la sécurité sociale (61).

Cependant, malgré un niveau de preuve élevé concernant leur efficacité et leur sécurité, l'adoption des biosimilaires reste insuffisante (62). Comme pour les médicaments génériques, les patients peuvent être méfiants face à un changement de traitement. Les médicaments biologiques sont souvent utilisés pour traiter des pathologies chroniques, chez des patients qui ont parfois connu une errance thérapeutique avant de trouver un traitement stable et efficace. Le passage à un médicament biosimilaire peut être perçu comme une perturbation, risquant de compromettre l'équilibre thérapeutique du patient. Si le patient n'est pas convaincu et ne se sent pas impliqué dans la décision, son adhésion au traitement peut en être affectée, entraînant une mauvaise observance et, par conséquent, une perte de chance pour le patient.

Pour convaincre leurs patients, les prescripteurs doivent eux-mêmes être convaincus. S'ils restent sceptiques malgré les études obligatoires de sécurité et d'efficacité des biosimilaires, certains laboratoires peuvent générer de nouvelles données médicales à partir d'études de vie réelle, illustrant la pertinence des biosimilaires dans des situations cliniques courantes. Ces études constituent une preuve supplémentaire en faveur des biosimilaires.

Cependant, malgré l'accumulation de preuves, la promotion active, les incitations financières pour les médecins hospitaliers et libéraux, nous sommes encore loin d'atteindre les 80% de pénétration des biosimilaires. Les autorités ont décidé d'utiliser le même outil qui a fait le succès des génériques : la substitution par le pharmacien. Les tergiversations législatives, illustrées par les nombreux revirements et ajustements des lois de financement de la sécurité sociale, montrent bien les difficultés à trouver un équilibre entre les impératifs économiques et les préoccupations de sécurité des patients (12).

Ce sont désormais dix groupes de médicaments biologiques similaires qui sont ouverts à la substitution (63). Comme pour les médicaments génériques, le pharmacien aura un rôle pédagogique à jouer pour expliquer les biosimilaires. Pour faire face aux réticences des patients, les pharmaciens devront se former pour pouvoir répondre à leurs interrogations, et savoir expliquer les bénéfices et la sécurité des biosimilaires. De plus, ils devront se former sur les dispositifs d'administration, certains biosimilaires ayant des dispositifs différents de ceux des médicaments de référence. La mise en place d'entretiens pharmaceutiques peut aider le patient à utiliser ces dispositifs et favoriser l'appropriation de son traitement (64).

Bibliographie

1. Mathieu Guerriaud et Caroline Rodriguez, « Comprendre les médicaments biologiques et biosimilaires », *Actualités Pharmaceutiques* 62, no 631 (1 décembre 2023): 22-25, <https://doi.org/10.1016/j.actpha.2023.10.006>.
2. European Medicines Agency, *Biosimilar Medicines: Overview*, 5 mai 2017, <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/biosimilar-medicines-overview>.
3. ANSM : Etat des lieux sur les médicaments biosimilaires (11/05/2022), consulté le 3 mars 2025, <https://ansm.sante.fr/actualites/lansm-publie-son-etat-des-lieux-des-medicaments-biosimilaires>.
4. Morgane Beck et al., « Les médicaments biosimilaires : quels enjeux pour les professionnels de santé ? », *Médecine thérapeutique* 22, no 6 (1 novembre 2016): 354-63, <https://doi.org/10.1684/met.2016.0595>.
5. Marion Tano, Albane Degrossat-Théas, et Pascal Paubel, « Les biosimilaires en France, état des lieux et perspectives d'avenir », *Journal de droit de la santé et de l'assurance maladie*, no 39 (avril 2024), <https://hal.science/hal-04685939>.
6. IQVIA : « The Impact of Biosimilar Competition in Europe 2024 », consulté le 10 mai 2025, <https://www.iqvia.com/library/white-papers/the-impact-of-biosimilar-competition-in-europe-2024>.
7. L'Assurance Maladie, *Améliorer la qualité du système de santé et maîtriser les dépenses : les propositions de l'Assurance Maladie pour 2024*, consulté le 11 mai 2025, <https://www.assurance-maladie.ameli.fr/etudes-et-donnees/2023-rapport-propositions-pour-2024-charges-produits>.
8. ANSM, *Modification des conditions de prescription et délivrance de certaines biothérapies utilisées dans le traitement de maladies inflammatoires chroniques en rhumatologie, gastroentérologie, dermatologie, ophtalmologie*, consulté le 10 mai 2025, <https://ansm.sante.fr/actualites/modification-des-conditions-de-prescription-et-delivrance-de-certaines-biotherapies-utilisees-dans-le-traitement-de-maladies-inflammatoires-chroniques-en-rhumatologie-gastroenterologie-dermatologie-ophtalmologie>.
9. ANSM, *Modification des conditions de prescription et de délivrance de certaines biothérapies utilisées dans le traitement de maladies inflammatoires chroniques*, consulté le 10 mai 2025, <https://ansm.sante.fr/actualites/modification-des-conditions-de-prescription-et-de-delivrance-de-certaines-biotherapies-utilisees-dans-le-traitement-de-maladies-inflammatoires-chroniques>.
10. Cécile Le Gal Fontès et Mathilde Chiappin « Biosimilaires : le point sur les notions d'interchangeabilité et de substitution » *Panorama de droit pharmaceutique* - 2019 (n° 7) - p245-285 consulté le 7 mai 2025, https://www.leh.fr/edition/p/panorama-de-droit-pharmaceutique-2019-n-7-9782848748375_-.
11. Loi n° 2013-1203 du 23 décembre 2013 de financement de la sécurité sociale pour 2014, 2013-1203 § (2013).

12. Marie-Catherine Concé Chemtob, « Les enjeux de la substitution des biosimilaires comparée à celle des génériques et des hybrides », *Médecine & Droit* 2024, no 187 (1 août 2024): 67-72, <https://doi.org/10.1016/j.meddro.2024.01.001>.
13. Décret n° 2016-960 du 12 juillet 2016 relatif à l'inscription des médicaments biologiques similaires sur la liste de référence des groupes biologiques similaires, 2016-960 § (2016).
14. Loi n° 2016-41 du 26 janvier 2016 de modernisation de notre système de santé.
15. Loi n° 2016-1827 du 23 décembre 2016 de financement de la sécurité sociale pour 2017 (1), 2016-1827 § (2016).
16. Ministère du Travail, de la Santé, des Solidarités et des Familles « La stratégie nationale de santé 2018-2022 », consulté le 25 avril 2025, <https://sante.gouv.fr/systeme-de-sante/strategie-nationale-de-sante/article/la-strategie-nationale-de-sante-2018-2022>.
17. Gemme « Dossier de presse - Génériques et biosimilaires, des atouts pour la pérennité de notre système de santé », consulté le 11 mai 2025, <https://www.medicamentsgeneriques.info/dossier-de-presse-generiques-et-biosimilaires-des-atouts-pour-la-perennite-de-notre-systeme-de-sante>.
18. Loi n° 2019-1446 du 24 décembre 2019 de financement de la sécurité sociale pour 2020 (1), 2019-1446 § (2019).
19. Article L5125-23-2 - Code de la santé publique,
20. CNOP « Biosimilaires : la loi de financement de la Sécurité sociale pour 2020 supprime le droit de substitution », consulté le 16 avril 2025, <https://www.ordre.pharmacien.fr/les-communications/focus-sur/les-actualites/biosimilaires-la-loi-de-financement-de-la-securite-sociale-pour-2020-supprime-le-droit-de-substitution>.
21. Jean-Michel Mrozovski, « Les biosimilaires et l'économie de l'officine », *Actualités Pharmaceutiques* 62, no 631 (1 décembre 2023): 26-29, <https://doi.org/10.1016/j.actpha.2023.10.007>.
22. 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
23. Aperçu de l'amendement , consulté le 24 avril 2025, https://www.senat.fr/amendements/2023-2024/77/jeu_complet.html.
24. Christelle Pangrazzi, « Biosimilaires : une mesure à 6 milliards d'euros d'économies retirée in extremis du PLFSS », *Capital.fr*, 18 octobre 2023, <https://www.capital.fr/economie-politique/biosimilaires-une-mesure-a-6-milliards-deuros-deconomies-retee-in-extremis-du-plfss-1482583>.
25. Loi n° 2023-1250 du 26 décembre 2023 de financement de la sécurité sociale pour 2024 (1), 2023-1250 § (2023).

26. ANSM : Avis de l'ANSM en date du 10/09/2024 sur les conditions de mise en oeuvre de la substitution au sein des groupes biologiques similaires ranibizumab et aflibercept, ANSM, consulté le 24 avril 2025, <https://ansm.sante.fr/actualites/avis-de-lansm-en-date-du-10-09-2024-sur-les-conditions-de-mise-en-oeuvre-de-la-substitution-au-sein-des-groupes-biologiques-similaires-ranibizumab-et-aflibercept>.
27. ANSM : Avis de l'ANSM en date du 26/11/2024 les conditions de mise en œuvre de la substitution au sein des groupes biologiques similaires tériparatide, étanercept et adalimumab, consulté le 24 avril 2025, <https://ansm.sante.fr/actualites/avis-de-lansm-en-date-du-26-11-2024-les-conditions-de-mise-en-oeuvre-de-la-substitution-au-sein-des-groupes-biologiques-similaires-teriparatide-etanercept-et-adalimumab>.
28. ANSM : Avis de l'ANSM en date du 20/12/2024 sur les conditions de mise en œuvre de la substitution au sein des groupes biologiques similaires follitropine alfa, époétine et énoxaparine, consulté le 24 avril 2025, <https://ansm.sante.fr/actualites/avis-de-lansm-en-date-du-20-12-2024-sur-les-conditions-de-mise-en-oeuvre-de-la-substitution-au-sein-des-groupes-biologiques-similaires-follitropine-alfa-epoetine-et-enoxaparine>.
29. ANSM : Avis de l'ANSM en date du 20/12/2024 sur les conditions de mise en œuvre de la substitution au sein des groupes biologiques similaires insuline asparte, insuline glargine et insuline lispro, consulté le 24 avril 2025, <https://ansm.sante.fr/actualites/avis-de-lansm-en-date-du-20-12-2024-sur-les-conditions-de-mise-en-oeuvre-de-la-substitution-au-sein-des-groupes-biologiques-similaires-insuline-asparte-insuline-glargine-et-insuline-lispro>.
30. Arrêté du 31 octobre 2024 portant modification de l'arrêté du 12 avril 2022 modifié 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
31. Arrêté du 20 février 2025 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
32. Instruction n° DGOS/PF2/DSS/1C/DGS/PP2/2017/244 du 3 août 2017 relative aux médicaments biologiques, à leurs similaires ou « biosimilaires », et à l'interchangeabilité en cours des traitements.
33. 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
34. « Arrêté du 29 mai 2019 relatif à l'efficience et la pertinence de la prescription hospitalière de médicaments biologiques similaires délivrés en ville » (s. d.), consulté le 27 avril 2025.
35. Vincent Attia et al., « Inciter à prescrire des médicaments biosimilaires : évaluation d'une expérimentation de partage de gains entre les hôpitaux et l'Assurance maladie en France / Biosimilar Prescribing Incentives: Results of a French Pilot of Gainsharing Between Hospitals and the National Health Insurance », 2024, <https://doi.org/10.24187/ecostat.2024.542.2115>.

36. L'assurance maladie, Améliorer la qualité du système de santé et maîtriser les dépenses : les propositions de l'Assurance Maladie pour 2020, 1 septembre 2019, <https://www.assurance-maladie.ameli.fr/etudes-et-donnees/2019-rapport-propositions-pour-2020-charges-produits>.
37. 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
38. Ameli, Annexe 18 de la Convention médicale 2024-2029 : l'essentiel, consulté le 27 avril 2025, <https://www.ameli.fr/haute-garonne/medecin/textes-reference/convention-medicale-2024-2029/essentiel>.
39. Ameli, Dispositif d'intéressement à la prescription de médicaments biosimilaires, consulté le 27 avril 2025, <https://www.ameli.fr/haute-garonne/medecin/exercice-liberal/facturation-remuneration/dispositif-interessement-prescription-biosimilaires>.
40. L'assurance maladie, Améliorer la qualité du système de santé et maîtriser les dépenses : les propositions de l'Assurance Maladie pour 2025, 19 juillet 2024, <https://www.assurance-maladie.ameli.fr/etudes-et-donnees/2024-rapport-propositions-pour-2025-charges-produits>.
41. Ameli, De nouvelles rémunérations forfaitaires en 2024, 5 septembre 2024, <https://www.ameli.fr/haute-garonne/pharmacien/actualites/de-nouvelles-remunerations-forfaitaires-en-2024>.
42. Arrêté du 5 juillet 2024 portant approbation de l'avenant n° 1 à la convention nationale du 9 mars 2022 organisant les rapports entre les pharmaciens titulaires d'officine et l'assurance maladie
43. Charlotte Ribeiro, « Biosimilaires : un dispositif gagnant pour les patients, les pharmacies et l'Assurance Maladie », USPO, 16 avril 2025, <https://uspo.fr/biosimilaires-un-dispositif-gagnant-pour-les-patients-les-pharmacies-et-l-assurance-maladie/>.
44. Ameli, Dispositif tiers payant contre génériques, consulté le 11 mai 2025, <https://www.ameli.fr/haute-garonne/pharmacien/exercice-professionnel/pratique-tiers-payant/tiers-payant-generiques>.
45. Fiche info - HUMIRA 40 mg, solution injectable en stylo prérempli (0,4 ml) - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 19 mai 2025]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=64783769>
46. André Frenzel, Thomas Schirrmann, et Michael Hust, « Phage display-derived human antibodies in clinical development and therapy », *mAbs* 8, no 7 (14 juillet 2016): 1177-94, <https://doi.org/10.1080/19420862.2016.1212149>.
47. Alex Philippidis, « The Top 15 Best-Selling Drugs of 2016 », *GEN - Genetic Engineering and Biotechnology News (blog)*, 6 mars 2017, <https://www.genengnews.com/a-lists/the-top-15-best-selling-drugs-of-2016/>.
48. Lisa Urquhart, « Top Companies and Drugs by Sales in 2020 », *Nature Reviews Drug Discovery* 20, no 4 (16 mars 2021): 253-253, <https://doi.org/10.1038/d41573-021-00050-6>.

49. ANSM, « Médicaments biosimilaires », ANSM, consulté le 19 mai 2025, <https://ansm.sante.fr/documents/referance/medicaments-biosimilaires>.
50. Ashish S. Patel et Phuong Luu, « Changes in Patient Reported Pain Measures With the Citrate-free Adalimumab Formulation in Pediatric Inflammatory Bowel Disease Patients », *JPGN Reports* 1, no 2 (21 octobre 2020): e016, <https://doi.org/10.1097/PG9.000000000000016>.
51. Vered Abitbol « Biosimilaires de l'adalimumab : comment s'y retrouver ? », *La lettre du rhumatologue*, consulté le 19 mai 2025, <https://www.edimark.fr/revues/la-lettre-du-rhumatologue/n-486-novembre-2022/biosimilaires-deladalimumab-comment-sy-retrouver-copy>.
52. Hugo Jourdain et al., « TNF-Alpha Inhibitors Biosimilar Use in France: A Nationwide Population-Based Study Using the French National Health Data System », *Scientific Reports* 12, no 1 (15 novembre 2022): 19569, <https://doi.org/10.1038/s41598-022-24050-7>.
53. La sécurité sociale « 2.10.5. Taux de pénétration des biosimilaires », consulté le 19 mai 2025, <https://evaluation.securite-sociale.fr/home/maladie/2105-taux-de-penetration-des-bio.html>.
54. Base de données de l'Assurance maladie BdM_IT, consulté le 22 mai 2025, http://www.codage.ext.cnamts.fr/codif/bdm_it/index_presentation.php?p_site=AMELI.
55. IQVIA « Les Médicaments biosimilaires, une réponse aux défis du financement du système de santé », consulté le 22 mai 2025, <https://www.iqvia.com/locations/france/library/brochures/les-medicaments-biosimilaires>.
56. Kyung-Sang Yu et al., « Pharmacokinetic Equivalence of CT-P17 to High-Concentration (100 Mg/MI) Reference Adalimumab: A Randomized Phase I Study in Healthy Subjects », *Clinical and Translational Science* 14, no 4 (2021): 1280-91, <https://doi.org/10.1111/cts.12967>.
57. Antonia Davidson et al., « Randomised, Phase I Pharmacokinetic Study of Adalimumab Biosimilar CT-P17 (40 Mg/0.4 mL) by Autoinjector and Prefilled Syringe in Healthy Subjects », *British Journal of Clinical Pharmacology* 87, no 11 (2021): 4323-33, <https://doi.org/10.1111/bcp.14850>.
58. Jonathan Kay et al., « Efficacy and Safety of Biosimilar CT-P17 versus Reference Adalimumab in Subjects with Rheumatoid Arthritis: 24-Week Results from a Randomized Study », *Arthritis Research & Therapy* 23, no 1 (5 février 2021): 51, <https://doi.org/10.1186/s13075-020-02394-7>.
59. Daniel E. Furst et al., « Efficacy and Safety of Switching from Reference Adalimumab to CT-P17 (100 Mg/MI): 52-Week Randomized, Double-Blind Study in Rheumatoid Arthritis », *Rheumatology (Oxford, England)* 61, no 4 (11 avril 2022): 1385-95, <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keab460>.
60. Guillaume Bouguen et al., « Patient Satisfaction and Experience with CT-P17 Following Transition from Reference Adalimumab or Another Adalimumab Biosimilar: Results from the Real-World YU-MATTER Study », *Biodrugs* 38, no 6 (2024): 867-78, <https://doi.org/10.1007/s40259-024-00681-2>.

61. Philippe Lechat, « Médicaments biosimilaires : enjeux réglementaires et impacts médicoéconomiques », Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine 204, no 8 (1 octobre 2020): 877-83, <https://doi.org/10.1016/j.banm.2020.07.050>.
62. Alain Astier, « Interchangeabilité et substitution des biosimilaires », Annales Pharmaceutiques Françaises 78, no 4 (1 juillet 2020): 277-84, <https://doi.org/10.1016/j.pharma.2020.04.004>.
63. Le Quotidien du Pharmacien, « 2025, année gagnante pour les biosimilaires », consulté le 23 mai 2025, <https://www.lequotidiendupharmacien.fr/exercice-pro/2025-annee-gagnante-pour-les-biosimilaires>.
64. Yves Michiels, « Enjeux liés à la mise en place des entretiens pharmaceutiques dédiés aux biosimilaires », Actualités Pharmaceutiques 62, no 631 (1 décembre 2023): 33-36, <https://doi.org/10.1016/j.actpha.2023.10.009>.

RESUME en français

La mise en place de la substitution par le pharmacien a été relativement simple pour les médicaments génériques, issus de la synthèse chimique, mais elle s'est révélée plus complexe pour les médicaments biologiques et les médicaments biosimilaires associés. Après avoir expliqué l'intérêt des médicaments biosimilaires pour notre système de santé, cette thèse détaille le parcours réglementaire qui a abouti à l'autorisation de la substitution des médicaments biosimilaires, ainsi que les mesures incitatives mises en place pour encourager leur usage. Enfin, l'exemple de l'adalimumab illustre l'intérêt de la substitution pour ce médicament biologique.

CHANGES IN THE LEGAL FRAMEWORK FOR THE SUBSTITUTION OF BIOSIMILAR DRUGS: AN ILLUSTRATION WITH ADALIMUMAB

The implementation of pharmacist substitution has been relatively uncomplicated in the case of chemically synthesised generic drugs. However, this process has proven to be more complex in the case of biologics and related biosimilar drugs. This thesis first provides an explanation of the benefits of biosimilar drugs for the healthcare system. It then goes on to detail the legislative path that led to the authorization of biosimilar drug substitution in France, as well as the incentives that have been put in place to encourage their use. Finally, the example of adalimumab is used to demonstrate the benefits of substitution for this biologic drug.

DISCIPLINE administrative : pharmacie

MOTS-CLES : biosimilaires, médicament biologique, substitution, incitations économiques, pharmacien

KEY WORDS : biosimilars, biological drug, substitution, economic incentives, pharmacist

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université Toulouse III – Paul Sabatier

UFR de Santé – Département des Sciences Pharmaceutiques

31062 TOULOUSE Cedex 9 - France

Directeur de thèse Pr TABOULET Florence