

## FNSIP-BM

### Biosimilaires : aspects économiques

*Samedi 14 juin 2014*

**Pascal PAUBEL**

*Pharmacien - Praticien hospitalier  
Professeur associé  
Université Paris Descartes  
Faculté des sciences pharmaceutiques et biologiques  
Département 6 - Formation continue  
Centre hospitalier Sainte-Anne*

P. Paubel/ juin 2014

1

### *Liens d'intérêt Pascal Paubel*

- ☞ Salarié du Centre hospitalier Sainte Anne, Paris
- ☞ Salarié de la Faculté des sciences pharmaceutiques et biologiques, Université Paris Descartes : Responsable du département 6 - Formation continue, Faculté des sciences pharmaceutiques et biologiques, Université Paris Descartes
  - ➔ *Tous laboratoires pharmaceutiques, tous fabricants et distributeurs de dispositifs médicaux, toutes sociétés de conseil dans le domaine des produits de santé,...*
- ☞ Intervenant régulier : Sciences Po, ESSEC, CNAM, Universités Lille 2, Paris Sud, Dijon
- ☞ Interventions et conférences effectuées depuis 3 ans portant sur l'environnement réglementaire et économique des produits de santé : *Amgen, API, Astellas, Astra Zeneca, AUÉE, Baxter, Biogaran, Biogen, Bristol Myers Squibb, GlaxoSmithKline, Frésenius Kabi, IMS Health, Janssen, JNB-D, Kamedis, LEEM, Leo Pharma, MacoPharma, Medicines company, Merck Serono, MSD France, Norgine Pharma, Novartis, Otsuka, Pfizer, Prioritis, Roche, Takeda, Urgo, Viropharma...*
- ☞ Associations et syndicats professionnels : *Adebiopharm, ADIPH, APHIF, CNHIM, JPIP, SFPC, SNPHPU*
- ☞ Membre de la commission scientifique indépendante des pharmaciens (DPC)

P. Paubel/ juin 2014

2

## Génériques et Biosimilaires

### Quelles différences ?

#### CHIMIQUE = IDENTIQUE

Les caractéristiques du **générique** sont les **mêmes** que celles du *princeps*

(discussion sur isomères, sels, énantiomères, etc.)



#### BIOLOGIQUE = SIMILAIRE

Les caractéristiques du **biosimilaire** sont suffisamment **similaires** à celles du produit de référence (*princeps*) pour établir la même efficacité et la même **tolérance** que celle du *princeps*



P. Paubel/ juin 2014



## Génériques

### Les soutiens / Les « réservés »

#### Les soutiens

Ministre de la santé  
et de la sécurité sociale  
Ministre des finances  
CNAM  
Mutualité  
Académie de pharmacie  
Pharmaciens d'officine  
Certains médecins  
Certains patients  
LEEM  
GEMME

#### Les « réservés »

Académie de médecine  
  
Certains médecins  
Certains patients  
CISS  
Certains industriels

P. Paubel/ juin 2014

## Différences entre génériques et biosimilaires

5

Générique	Biosimilaire
<b>Médicament d'origine chimique</b>	<b>Médicament d'origine biologique</b>
Même composition quantitative et qualitative en PA que le <i>princeps</i> Bioéquivalence avec le <i>princeps</i> démontrée par des études de biodisponibilité	Mêmes propriétés physicochimiques et biologiques que le produit de référence Équivalence en terme d'innocuité et d'efficacité
Durée de développement : environ 3 ans	Durée de développement : 7 à 9 ans
Coûts de développement : peu élevés	Coûts de développement : très élevés
Procédé de fabrication identique à celui du <i>princeps</i>	Procédé de fabrication qui diffère à plusieurs niveaux par rapport à celui du produit de référence
Dossier d'AMM abrégé par rapport au <i>princeps</i>	Même dossier d'AMM que le produit de référence (complet)
Mêmes indications thérapeutiques que le <i>princeps</i>	Indications thérapeutiques pouvant différer par rapport au produit de référence (+ <i>extrapolation d'indication</i> )
<b>Substitution</b>	<b>Substitution pour primo-dispensation (LFSS 2014) (<i>interchangeabilité</i> ?)</b>
Prix ville : - 60 % vs <i>princeps</i>	Prix ville : entre -15 et - 30 % vs produit de référence
<b>CHIMIQUE → IDENTIQUE</b>	<b>BIOLOGIQUE → SIMILAIRE</b>



P. Paubel/ juin 2014

Source : F. Bocquet, Faculté de Pharmacie, Université Paris Descartes

## Contraintes d'accès au marché

6

### BARRIÈRES ÉLEVÉES A L'ENTRÉE DES BIOSIMILAIRES SUR LE MARCHÉ

RÉGLEMENTAIRE	DÉVELOPPEMENT	BIO-PRODUCTION	PROMOTION	AUTRES BARRIÈRES
<p>Conditions d'homologation (procédure centralisée, lignes directrices)</p> <p>Pas de substitution autorisée</p> <p>La question de la dénomination commune</p> <p>Plan de gestion des risques lourds et traçabilité</p> <p>Une réglementation en cours d'élaboration aux Etats-Unis</p> <p>Protection brevettaire: stratégie de développement définie par le réglementaire.</p>	<p>Contenu et délais des études pré cliniques et cliniques</p> <p>Coût élevé pour démontrer la similarité avec le <i>princeps</i></p> <p>Pas accès aux procédés de fabrication des <i>princeps</i> : fabricants obligés de procéder par extraction de la substance active</p>	<p>Techniques complexes</p> <p>Savoir-faire en matière de bioproduction et capacité de production</p> <p>Coût élevé des installations</p> <p>Instabilité des produits</p>	<p>Pré-lancement et lancement: plus une approche de <i>princeps</i> que de générique</p> <p>Accès au marché et investissements promotionnels lourds</p> <p>Programme d'éducation des patients</p> <p>Relation avec les leaders d'opinion et associations de malades</p> <p>Des réductions des prix (-15 à -30%), plus faible que pour les génériques</p>	<p>Acceptation des biosimilaires par les médecins et prescription</p> <p>Stratégies des laboratoires de <i>princeps</i> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• innovations: passage à des produits de deuxième génération brevetés (obsolescence des biosimilaires)</li> <li>• Protection des « medical devices »</li> </ul> <p>Le référencement des produits à l'hôpital</p>

P. Paubel/ juin 2014

Source : F. Bocquet, Faculté de Pharmacie, Université Paris Descartes

## Marché des Biosimilaires EPO et G-CSF

### ☞ EU-5 (All, E, F, I, UK) + Japon : **marchés très hétérogènes**

- en termes de taille (CA, volumes) et de répartition des PDM (produit de référence *versus* Biosimilaires *versus* produits de 2<sup>ème</sup> génération)
- circuits de distribution : V, H, V + H

### ☞ **Marché des biosimilaires hétérogène**

- Pour EPO, PDM : de **2,0 %** (UK) à **30,4 %** (All)
- Pour G-CSF, PDM : de **5,4 %** (F) à **20,4 %** (UK)

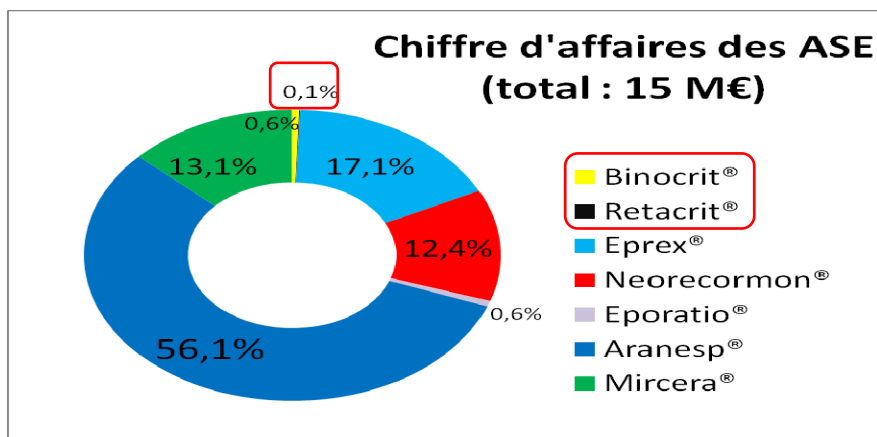
### ☞ **Baisse de prix variable :**

- EPO : de **- 4%** (E) à **- 27 %** (J)
- G-CSF : de **-10** (All) à **- 30 %** (E)

P. Paubel/ juin 2014

Sources : F. Bocquet et al. *Appl Health Econ Health Policy* (2014) 12: 315-326. + ISPOR, Montréal, June 2, 2014.

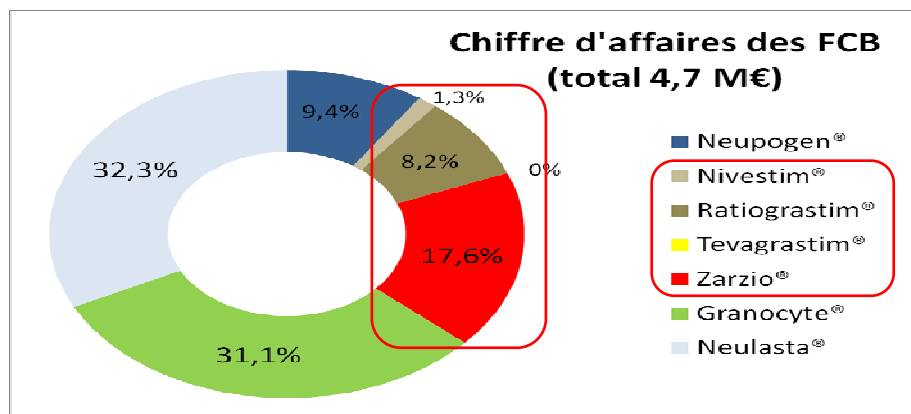
## Biosimilaires à l'hôpital ASE



P. Paubel/ juin 2014

D'après D. Karouby, *Etude comparative des prix des facteurs de croissance dans les établissements de santé et place des biosimilaires. Mémoire du DES de pharmacie hospitalière et des collectivités, 12 octobre 2012.*

## Biosimilaires à l'hôpital FCB



D'après D. Karouby. Etude comparative des prix des facteurs de croissance dans les établissements de santé et place des biosimilaires. Mémoire du DES de pharmacie hospitalière et des collectivités, 12 octobre 2012.  
P. Paubel/ juin 2014

## Biosimilaires à l'hôpital Quels facteurs ?

- ☐ **Facteurs d'influence du prix : spécialité-dépendants**  
→ pas de généralisation possible aux médicaments, aux médicaments biologiques ou à une classe
- ☐ **Pas** ou peu d'influence du type de procédure
- ☐ **Pas** ou peu de relation prix – volume
- ☒ Impact de la **date de début du marché**
- ☒ **Potentiel d'économies différent selon la classe (25 à 75 %?)**

D'après D. Karouby. Etude comparative des prix des facteurs de croissance dans les établissements de santé et place des biosimilaires. Mémoire du DES de pharmacie hospitalière et des collectivités, 12 octobre 2012.  
P. Paubel/ juin 2014

## *Biosimilaires* *Quelle évolution ?*

### ☞ France 2012 :

- Hormones de croissance : BS = 10 % de la classe
- EPO : BS = 16,6 M€ (< 4 % de la classe)
- G-CSF : 23 M€ (8 % de la classe)
- Biosimilaires de filgrastim : 60 % de PDM (H+V)

### ☞ Rapport IGAS – IGF 2012 → économies 300 M€ à horizon 2017

### ☞ Monde 2020 :

- Biosimilaires : 11 à 25 Md\$ ?
- Baisse des prix de - 25 % → économies de 15 à 30 Md\$/an ?

## *ANSM et biosimilaires* *Rapport ANSM sept. 2013 (1)*

### §6. Bon usage des médicaments biosimilaires



« Si le choix entre le produit de référence et son biosimilaire reste libre en l'absence de traitement antérieur identifié, *il n'est pas recommandé après une première administration de modifier la prescription initiale en substituant une spécialité par une autre.*

En effet, pour un même patient, les *changements multiples ou fréquents* de traitement entre médicaments déclarés similaires (incluant le médicament de référence), *pourraient exposer à un risque plus élevé de réponse immunologique* contre la protéine d'intérêt thérapeutique et *rendre difficile le suivi des effets indésirables*, en particulier d'origine immunitaire. Il sera en effet impossible d'affirmer, en cas de changement fréquent de médicament, lequel des traitements équivalents est responsable du manque d'efficacité ou de l'effet indésirable observé, situations qui *pourraient créer une impasse thérapeutique pour certains patients...* »

## ANSM et biosimilaires Rapport ANSM sept. 2013 (2)

### §6. Bon usage des médicaments biosimilaires (suite)

« En conséquence, pour assurer la sécurité des patients et le suivi de pharmacovigilance, l'ANSM recommande de traiter dans la mesure du possible un même patient avec une même spécialité sans procéder à des changements à l'intérieur d'une famille de biosimilaires, et d'assurer la traçabilité et la surveillance adaptée du patient si un changement de traitement a été décidé par le médecin traitant »



## Assurance maladie Plan d'économies - avril 2014

☞ Premier Ministre. Détails du plan d'économies. 16 avril 2014

➔ **50 milliards d'économies** dont Assurance maladie : 10 Md€

☞ Plan d'économies : 10 Md€ d'ici 2017. Marisol Touraine, 25 avril 2014

➔ **ONDAM** : + 2,1 % en 2015 ; + 2, 0% en 2016 ; + 1,9 % en 2017

➔ 5 axes :

- **Renforcement soins de proximité** (1 Md€ pour chirurgie ambulatoire)
- **Maîtrise des prescriptions** : 2,5 Md€
- **Baisse de prix des médicaments** : 3,5 Md€
  - trop de consommation de médicaments de marque et trop de médicaments chers
  - baisse de prix pour les produits de marque comme pour les génériques
  - campagne d'information pour dissiper les doutes du public sur la qualité des génériques
- **Meilleure gestion et mutualisation des achats** à l'hôpital : 2 Md€
- **Lutte contre la fraude**

## Biosimilaires

### Des chutes de brevets



Principe actif	Princeps	CA mondial (Mds US\$) 2011	Estimation expiration brevet UE	Estimation expiration brevet US
rituximab	Mabthera®	5,9	2013	2016
insuline glargine	Lantus®	5,9	2014	2014
cétuximab	Erbitux®	1,5	2014	2016
infiximab	Remicade®	6,9	2014	2018
trastuzumab	Herceptin®	5,0	2014	2019
acétate de glatiramère	Copaxone®	4,2	2015	2014
Interféron -1A	Avonex®	5,3	2015	2015
étanercept	Enbrel®	7,3	2015	2028
darbépoétiineα	Aranesp®	3,3	2016	2024
pegfilgrastim	Neulasta®	4,3	2017	2015
adalimumab	Humira®	7,9	2018	2016
bévacizumab	Avastin®	5,5	2022	2019

P. Paubel/ juin 2014

Source : d'après données GaBI et IMS MIDAS 2011

## Biosimilaires

### Conclusion

- ➔ Des dispositions dans le PLFSS 2015 ?
- ➔ Position ambiguë des autorités sanitaires (Art. 47 LFSS 2014, ANSM)
- ➔ Pas de modèle économique unique pour les génériques, les biosimilaires, mais des modèles distincts par produit
- ➔ Nécessité de mener d'autres études...

A suivre ...



P. Paubel/ juin 2014



## *Biosimilaires* *Un peu de lecture*

- ➔ Dossier du CNHIM. Biosimilaires et facteurs de croissance hématopoïétique. Avril 2012, XXXIII, 2
- ➔ IGF-IGAS. Propositions pour la maîtrise de l'ONDAM 2013 -2017. Juin 2012
- ➔ ANSM. Les médicaments biosimilaires. Etat des lieux. Septembre 2013
- ➔ C. Le Pen. Les biosimilaires en 15 questions. Avril 2014
- ➔ Biosimilar Granulocyte Colony-Stimulating Factor Uptakes in the EU-5 markets: A descriptive analysis. Bocquet F., Paubel P., Fusier I., Cordonnier AL., Le Pen C. and Sinègre M. *Appl Health Econ Health Policy* (2014) 12: 315-326.
- ➔ A long war begins : Biosimilars versus patented biologics. A retrospective analysis of the EU-5 and japanese erythropoietins markets. Bocquet F., Paubel P., Fusier I., Cordonnier AL., Le Pen C. and Sinègre M. *ISPOR, Montréal, June 2, 2014. (Article soumis pour publication dans : Appl Health Econ Health Policy)*

## *Biosimilaires : aspects économiques*

MERCI POUR VOTRE ATTENTION



☞ Remerciements à :

François Bocquet  
Anne Laure Cordonnier  
Isabelle Fusier  
Dan Karouby  
Pr Claude Le Pen  
Martine Sinègre