

– Présentation des conclusions de Mme Anne-Yvonne Le Dain et M. Jean-Louis Touraine, députés, relatives à l’audition publique sur « Les médicaments biosimilaires » du 29 janvier 2015

M. Jean-Yves Le Déaut, président de l’OPECST. Nous faisons application aujourd’hui, pour l’audition publique tenue le 29 janvier 2015 sur les médicaments biosimilaires, de la procédure consistant à essayer d’en tirer des conclusions. Nous ne sommes pas toujours d’accord, mais ces conclusions, avec les remarques formulées par chacun, seront publiées dans le rapport.

Les sollicitations nombreuses à l’annonce de cette présentation de conclusions montrent qu’il s’agit d’un sujet très controversé sur lequel notre avis sera commenté. Il devrait avoir une influence sur la sortie ou non d’un décret d’autorisation de l’utilisation en substitution des biosimilaires, qui inquiète aujourd’hui les médecins, les pharmaciens et les patients.

Mme Marie-Christine Blandin, sénatrice. Lorsque nous avons eu un débat similaire sur les conclusions de l’audition publique sur l’innovation, vous l’aviez positionné comme un rapport à voter ou à ne pas voter, et cela concernait aussi des amendements qui y étaient associés. Dans le débat d’aujourd’hui, il s’agit seulement des conclusions des rapporteurs ?

M. Jean-Yves Le Déaut. Il faut distinguer le cas des auditions publiques liées à une étude sur saisine, où l’on discute effectivement des suites à donner, du cas des auditions publiques d’actualité, où il est important que nous rediscutions du sujet pour lui donner un écho. Je cède sans plus tarder la parole aux deux rapporteurs, M. Jean-Louis Touraine et Mme Anne-Yvonne Le Dain.

M. Jean-Louis Touraine, député. Que sont les médicaments biosimilaires ? Je commencerais en disant qu’ils ne sont pas des médicaments génériques. Par rapport au médicament de référence (dit « princeps »), les médicaments génériques ont la même molécule, le même dosage, avec de très faibles possibilités de variation dans ce dosage et dans les excipients.

Apparus à la fin des années 1970, les médicaments biologiques, appelés également biomédicaments, sont issus des biotechnologies à partir de cellules vivantes. Quelque 80 % des nouveaux médicaments sont maintenant fabriqués avec ces technologies : anticorps monoclonaux, facteurs de croissance, insuline... Ces molécules ne peuvent cependant être reproduites exactement à l’identique avec une nouvelle chaîne de fabrication. Ces nouveaux médicaments représentent 20 % de la dépense totale des médicaments dans le monde ; ils devraient en représenter la majorité à terme. Le coût de développement (recherche et processus de production) et le prix d’un biomédicament sont beaucoup plus élevés que ceux d’un médicament chimique. En France, sur les dix médicaments les plus coûteux utilisés à l’hôpital, sept sont des biomédicaments. Il s’agit donc d’enjeux financiers très importants. Ils constituent des avancées majeures pour lutter contre des maladies chroniques graves ou invalidantes telles que certains cancers, les déséquilibres thyroïdiens, les insuffisances rénales, l’hématologie ou encore le diabète. Ces médicaments sont particulièrement utilisés dans la médecine personnalisée ou ciblée. Au cours des cinq prochaines années, un grand nombre de brevets tombera dans le domaine public. Ainsi l’insuline antidiabétique Lantus, produite par le laboratoire Sanofi, est tombée hier dans le domaine public ; le laboratoire Lilly envisage la

production d'un biosimilaire dans son usine alsacienne à partir de 2016. D'ores et déjà, de nombreux laboratoires pharmaceutiques développent et mettent sur le marché des médicaments biosimilaires, sur le même schéma que les génériques pour les médicaments chimiques. Il s'agit donc d'un enjeu majeur d'un point de vue économique et pour les comptes sociaux. Les régimes d'assurance maladie attendent des économies substantielles de cette interchangeabilité.

L'article 47 de la loi de financement de la sécurité sociale (LFSS) pour 2014 donne la possibilité au pharmacien de substituer un biosimilaire à un biomédicament de référence, à la condition de respecter trois conditions principales : la substitution est réalisée en initiation de traitement et de manière à garantir la continuité du traitement avec un même médicament ; le médecin prescripteur n'a pas exclu la substitution ; lorsqu'il substitue, le pharmacien inscrit le nom du médicament sur l'ordonnance et en informe le prescripteur. Un décret d'application encore à venir doit préciser les modalités de la substitution et de la procédure de création d'un répertoire des biosimilaires. Aucun autre pays européen n'a encore instauré de système de substitution de la prescription du médecin par le pharmacien. Certains pays même l'ont interdit. Tous nous observent.

L'objectif de l'audition publique était de discuter des modalités selon lesquelles un biosimilaire pourrait être amené à remplacer un biomédicament de référence, avec les mêmes exigences en termes d'efficacité, de qualité et de sécurité.

Table ronde n° 1 : Jusqu'où l'analogie des médicaments biosimilaires avec les génériques ?

– Le point de vue scientifique sur les effets des médicaments biosimilaires

Tous les intervenants sauf un (M. François Chast, pharmacien hospitalier) ont convenu que les biosimilaires ne peuvent être comparés aux médicaments génériques. Tous sont d'accord pour dire qu'on ne peut pas interchanger les molécules sans précautions. Les biomédicaments sont prescrits exclusivement en hôpital, pour des pathologies lourdes ou chroniques, ce qui induit des spécificités.

Les biomédicaments diffèrent des médicaments chimiques car leur structure moléculaire est plus complexe et leur activité dépend non seulement de leur principe actif, mais aussi du processus de fabrication. Dotée d'une structure en trois dimensions, la molécule d'un anticorps monoclonal est mille fois plus grosse que celle de l'aspirine. Les biomédicaments sont issues de cellules vivantes, ils ont suivi un processus de culture et de purification. L'anticorps produit avec ces biotechnologies connaîtra de petites variations dans ses propriétés, dues à la complexité de ces molécules, variabilité qui n'est pas totalement maîtrisée. Il en est ainsi la capacité de fixation (affinité) sur le récepteur. Les effets secondaires, l'immunogénicité (capacité de l'organisme à agir contre le médicament) et la toxicité des biomédicaments dépendent du processus de fabrication.

Un biosimilaire ne sera jamais une copie pure et parfaite de son médicament de référence. C'est ainsi que l'autorisation de mise sur le marché (AMM) des biosimilaires est octroyée non seulement sur la base de la bioéquivalence, comme cela est le cas pour les médicaments chimiques génériques, mais aussi sur la base d'une équivalence de résultats thérapeutiques, avec la réalisation de nouvelles études précliniques et cliniques. Le médicament biosimilaire s'efforcera d'avoir la plus grande proximité avec le médicament de référence, il ne lui sera pas possible de proposer une amélioration. L'AMM ne peut être

extrapolée aux autres indications du produit de référence qu'à la condition que le mode d'action du produit soit le même. Nous savons que deux biosimilaires d'un même biomédicament de référence ne sont pas considérés comme similaires entre eux.

L'analogie peut être faite avec les médicaments chimiques contre l'épilepsie, qui nécessitent un dosage extrêmement précis et pour lesquels on ne substitue pas par des génériques, ou alors on recourt toujours au même générique. Même si ce n'est pas exactement la même chose, on pourrait s'en inspirer. Une très faible augmentation de posologie d'un médicament chimique contre l'épilepsie peut induire, de façon non prévisible, des effets secondaires indésirables ou graves pour les patients. En Belgique et au Danemark, la réglementation impose une réduction des bornes de bioéquivalence pour les génériques de ces médicaments contre l'épilepsie. Le recours aux génériques est donc beaucoup plus encadré dans ce cas.

– L'insertion des médicaments biosimilaires dans notre système de santé

C'est l'Agence européenne du médicament, en lien en France avec l'Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM), qui pilote le processus conduisant à l'AMM et qui organise la pharmacovigilance une fois que le médicament est distribué.

Il s'agit d'abord de vaincre les réticences à l'utilisation des médicaments biosimilaires, qui risquent de dépasser celles relatives à l'utilisation des médicaments génériques, par des actions de communication et d'explication appropriées. Avant de parler de substitution par le pharmacien, il convient de convaincre les médecins prescripteurs que les biosimilaires donneront sensiblement les mêmes résultats en termes d'efficacité, de toxicité et d'immunogénicité que les produits de référence. Comment les convaincre : garanties apportées au processus de fabrication, processus de contrôle, pharmacovigilance... ? Une fois les prescripteurs convaincus, ils pourront convaincre les patients et les pharmaciens.

Un médicament biologique peut être prescrit en ville, avec une distribution par les pharmacies d'officine. Il en est ainsi par exemple de l'insuline Lantus. L'audition publique a montré le besoin d'une circulaire de la direction générale de l'organisation des soins (DGOS) du ministère de la santé relative à la dispensation des médicaments biologiques en établissement de santé. L'article 47 de la LFSS pour 2014 a été clairement pensé pour les pharmaciens d'officine. Mais, tel qu'il est rédigé, il s'applique aussi aux pharmaciens hospitaliers. Ceux-ci n'y étaient à l'origine pas favorables, car cela les obligerait à disposer en stock de tous les biosimilaires d'un même médicament de référence. Pharmaciens d'officine et hospitaliers n'ont pas toujours la même analyse relative au risque de perte d'efficacité ou d'effets adverses. Cependant, le temps nous est compté, car un grand nombre de biomédicaments tombera dans le domaine public au cours des cinq prochaines années.

Que souhaite un malade ? D'abord la garantie qu'il n'aura rien à perdre à prendre un biosimilaire par rapport à un médicament de référence, ensuite un cadre réglementaire d'évaluation et de contrôle.

Table ronde n° 2 : Les enjeux économiques, sociaux et juridiques des médicaments biosimilaires

Mme Anne-Yvonne Le Dain, députée. La deuxième table ronde a abordé les enjeux économiques, sociaux et juridiques des médicaments biosimilaires

– Les enjeux économiques et sociaux

Faut-il développer le marché des médicaments biosimilaires ? La réponse a été clairement oui. Nous sommes en présence d'un marché mondial : en 2014, 200 médicaments biologiques sont disponibles sur le marché et 900 autres sont en développement. On s'attend à ce que, en 2020, le chiffre d'affaire mondial généré par les médicaments biologiques atteigne 20 à 25 milliards d'euros. Certains États émergents, comme la Chine, aident leurs laboratoires à produire des médicaments biosimilaires. L'Inde et la Corée du Sud développent des capacités de production de biomédicament, souvent en association avec des laboratoires pharmaceutiques américains ou européens.

En matière de biomédicaments, la filière pharmaceutique française n'est pas à la hauteur de ce qu'on a pu connaître en matière de chimie. Il y a donc un enjeu de rattrapage. Les biosimilaires ne constituent pas une menace pour les industries françaises, elles représentent au contraire une opportunité pour augmenter les capacités de production. Il est également de l'intérêt du patient que la production se fasse en France, pour qu'elle soit plus facilement maîtrisée et contrôlable. Nous devons donc veiller à l'attractivité du territoire national, notamment en prenant soin de ne pas surréglementer et en s'attachant à apaiser les craintes par rapport à d'autres pays européens ou occidentaux.

Il ne faut pas se priver des biosimilaires. Leur existence diminue le risque de rupture d'approvisionnement dépendant d'un seul laboratoire dans le monde. Les économies réalisées devraient permettre de financer le recours à de nouveaux produits innovants. Le Comité économique des produits de santé (CEPS) applique un principe d'économie qui fait que l'introduction d'un biosimilaire doit s'accompagner d'une baisse de prix. Celle-ci est progressive dans le temps : 10 % immédiatement, avec un objectif de 30 % à terme – à comparer aux 60 % de réduction pour les médicaments génériques. Ces baisses doivent être conciliées avec la viabilité pour l'industriel, à savoir que l'opération doit être rentable, sinon il ne fournira pas le marché. L'équation est complexe, ces baisses doivent concerner équitablement les biosimilaires et leur médicament de référence. En France, la loi de financement de la sécurité sociale (LFSS) pour 2015 a inscrit l'objectif de 30 millions d'euros d'économies dès cette année. Certains prévoient entre 500 millions et 1 milliard d'euros d'économies annuelles à horizon 2020.

– Les difficultés juridiques

La difficulté juridique ne provient pas de la crainte pour le pharmacien de substituer, au regard des risques pour la santé du patient. En France, la responsabilité n'est établie que sur le fondement de la faute, donc imputable au fabricant. La difficulté vient du fait que la loi n'est pas directement applicable et que les parties prenantes n'arrivent pas à s'entendre sur les modalités d'application.

Les entreprises du médicament (LEEM) ont suspendu, en mai 2014, après l'adoption de l'article 47 de la LFSS pour 2014, leur participation au groupe de travail du Comité stratégique des industries de santé (CSIS). Les industriels ont exprimé, en décembre 2014, leur désir de réintégrer le groupe de concertation, mais, à la date d'aujourd'hui, les discussions n'ont pas encore repris. Les modalités de réactivation du groupe de travail ne sont pas encore définies.

Le projet de décret qui circulait au moment de l'audition publique prévoit les conditions d'élaboration par l'ANSM du répertoire des biosimilaires. Il ne règle cependant pas plusieurs questions d'importance.

Comment un pharmacien, un praticien, s'assurera-t-il qu'il s'agit d'un primo-traitement ? On peut citer l'exemple d'une femme ayant déjà suivi un traitement contre la stérilité, ou celui d'un patient souffrant d'une maladie chronique sur plusieurs dizaines d'années. Une partie de la réponse réside dans le dossier pharmaceutique.

Il convient en effet de mettre en place une pharmacovigilance adaptée, avec l'élaboration de plans de gestion des risques. L'enjeu en est d'assurer la traçabilité du couple patient-traitement. Un deuxième décret en préparation prévoit que la substitution par le pharmacien serait conditionnée à l'inscription sur le dossier pharmaceutique du patient, voire à sa création s'il n'existait pas. La durée de conservation des informations serait étendue de quatre mois à trois ans. Le Conseil national de l'Ordre des pharmaciens estime à 17 % le pourcentage des patients qui refusent d'ouvrir un dossier pharmaceutique. Il conviendrait en outre de veiller à la bonne articulation entre la médecine de ville et l'hôpital, les hôpitaux étant encore très peu avancés dans le déploiement du dossier pharmaceutique.

Le projet de décret sur les biosimilaires prévoit l'information du médecin prescripteur « sans délai et par tous les moyens ». Or le système de messagerie électronique sécurisée entre les professionnels de santé est encore loin d'être opérationnel. Les conditions de cette information du prescripteur restent encore à préciser, le ministère de la santé annonce un arrêté en ce sens, mais sans préciser d'échéance.

Comme pour les médicaments génériques, des dispositifs d'incitation à l'utilisation des biosimilaires devraient être prévus dans un deuxième temps, pour les pharmaciens (ville et hôpital) comme pour les médecins prescripteurs. Le ministère de la santé n'a pas encore précisé ses intentions en la matière.

Une autre question se pose, celle de la dénomination des biosimilaires. Le droit européen laisse le choix entre le nom commercial et le nom commercial accompagné de celui de la substance active (dénomination commune internationale – DCI). L'article 19 de la loi « Bertrand » du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé oblige la prescription en DCI depuis le 1^{er} janvier 2015, avec la faculté d'inscrire le nom de marque. Le projet de décret sur les biosimilaires prévoit que le nom de marque soit obligatoirement mentionné à côté de la DCI dans la prescription de biomédicaments.

Enfin, les logiciels d'aide à la prescription et à la décision, qui sont certifiés par la Haute Autorité de santé (HAS) et qui sont en fonctionnement depuis le 1^{er} janvier de cette année, ne mentionnent actuellement pas l'existence des biosimilaires. Le Gouvernement a introduit en avril dernier une disposition comblant ce manque par amendement au projet de loi relatif à la santé (article 161-38 du code de la sécurité sociale), le texte est maintenant au Sénat.

Conclusions et recommandations

M. Jean-Yves Le Déaut. L'article 47 de la loi de financement de la sécurité sociale (LFSS) est utile dans la mesure où il organise l'arrivée en France des biosimilaires. Mais, si l'on va trop vite et si l'on n'y prend pas garde, l'opinion publique risque de se retourner

contre les biosimilaires – voire contre tous les biomédicaments. Avec de tels enjeux de santé, économiques et de développement industriel, il convient d'adopter une attitude publique responsable.

Il s'agit d'abord d'améliorer la connaissance scientifique sur ces biomédicaments. Cette industrie innovante est récente, elle est encore en phase de maturation. Le processus de fabrication à partir de cellules animales comprend des opérations complexes, comme la séparation, qui peut donner lieu à l'apparition de contaminants (virus). L'industrie pharmaceutique des médicaments biologiques n'a pas encore atteint un niveau de maturité qui permette d'assurer l'équivalence totale des effets des médicaments de référence et similaires. Les molécules de ces médicaments sont complexes (3D) et on ne dispose pas de suffisamment de connaissances, ni de méthodes analytiques pour les caractériser. Des moyens doivent donc être mis en œuvre pour développer l'évaluation des méthodes d'analyses de tels médicaments ; la difficulté est liée à la variabilité de la formule chimique et du processus de fabrication. Il s'agit d'un problème de connaissance scientifique, à savoir l'affinage de la connaissance de ce qui se passe lors de la production de ces médicaments.

En outre, le processus de production des biomédicaments (de référence ou similaires) devrait pouvoir être certifié. Cela pourrait passer par des mesures en amont, avant la soumission du dossier du médicament à l'agence du médicament, pour certifier les sites de bioproduction. Cette certification pourrait comprendre une description précise du processus de production, avec tous les paramètres correspondants : lieu de fabrication, opérations effectuées, température, matériaux utilisés, composition moléculaire des produits, emballage final, contrôles effectués, etc. Émerge alors l'idée de définir, au besoin par un programme de recherche approprié à lancer, les méthodes qui permettraient de certifier un tel processus de production, afin qu'il en résulte un biomédicament aux mêmes effets en termes de qualité, d'efficacité et de sécurité, afin de pouvoir vérifier que les médicaments produits sont parfaitement interchangeables, quelle que soit la chaîne de production ainsi certifiée. Nous nous plaçons délibérément dans une perspective de long terme. Il reste également à réfléchir à l'organisme certificateur, soit au sein de l'Agence européenne du médicament, soit dans le réseau des agences nationales de santé, soit ailleurs par un organisme extérieur.

La direction européenne de la qualité du médicament et des soins de santé du Conseil de l'Europe (plus connue sous le sigle EDQM), regroupant à Strasbourg quelque 260 agents de 25 nationalités différentes, pourrait jouer ce rôle. En application de la convention du Conseil de l'Europe de 1964 relative à l'élaboration d'une pharmacopée européenne, les 37 États signataires et l'Union européenne ont pris l'engagement de travailler à l'harmonisation de la qualité des médicaments. Les États membres apportent leur contribution aux travaux en mettant à disposition les compétences d'experts en sciences pharmaceutiques et les capacités analytiques des laboratoires nationaux de contrôle. La pharmacopée européenne a pour objectif d'élaborer des normes de qualité (monographies) pour les médicaments, de répondre rapidement aux nouveaux risques sanitaires et de veiller à ce que les méthodes analytiques décrites dans les monographies soient vérifiées expérimentalement et validées. Travaillant en lien étroit avec les agences européenne et nationales du médicament, l'EDQM a développé, depuis 1994, une procédure de certification de conformité aux monographies de la pharmacopée européenne. Cette procédure de certification vise à assurer un contrôle de la qualité des substances utilisées dans les médicaments et donc à certifier qu'elles sont conformes aux exigences de la législation pharmaceutique européenne. L'évaluation des dossiers qualité soumis par les fabricants est complétée par un programme d'inspection des sites de fabrication, principalement en Asie (Chine, Inde..). Enfin, l'EDQM coordonne le réseau européen des laboratoires officiels de contrôle des médicaments, mise en

place en 1994 à la demande de l'Union européenne. Il est à noter que l'EDQM a déjà développé une expertise en matière de biomédicaments, avec son « programme de standardisation biologique » visant, en lien avec la Commission européenne, à établir des matériels biologiques de référence, à développer et valider de nouvelles méthodes d'analyse, ainsi qu'à valider des méthodes alternatives à l'expérimentation animale.

En outre, il convient d'introduire une nomenclature plus fine de ces biomédicaments, qui tienne compte des caractéristiques de production ; la dénomination en dénomination commune internationale (DCI) ne suffit pas. Une des possibilités serait de rajouter quatre lettres à la dénomination en DCI, pour caractériser le lieu de fabrication, le laboratoire et le processus de fabrication.

La clé du succès de l'acceptation par tous des médicaments biologiques et de leurs biosimilaires réside dans la confiance de tous les acteurs : les médecins prescripteurs, les pharmaciens et les patients. Cette confiance nécessite un effort important d'information et de formation. Le ministère de la santé réfléchit à l'établissement d'un référentiel des biomédicaments (de référence ou similaires), avec leurs indications et leurs précautions de traitement. Cette idée pourrait en effet être très utile pour tous les acteurs.

Pour toutes ces raisons, il convient donc de se poser la question de la date d'entrée en vigueur de l'article 47 de la LFSS pour 2014. Cette disposition serait conditionnée à l'évaluation par l'OPECST, ou un autre organe compétent du Parlement, du degré de maturité de la maîtrise fine de la caractérisation des biomédicaments et de leurs similaires. L'OPECST entend ainsi être étroitement associé, par l'intermédiaire d'un groupe de travail constitué en son sein, à l'élaboration du décret d'application de l'article 47 de la LFSS pour 2014.

Je soumetts ces conclusions à notre discussion.

Mme Catherine Procacia, sénateur. Les médicaments sont délivrés à l'hôpital et en pharmacie d'officine. Dans la relation de confiance avec leur médecin et leur pharmacien, les patients sont-ils informés de la délivrance d'un biomédicament ? Puisque les médicaments biologiques sont fondamentalement différents des médicaments chimiques, pourquoi applique-t-on les mêmes règles que pour les médicaments génériques ?

M. Gérard Bapt, député. Je vous rappelle que, par rapport au projet de loi initial, la discussion de l'article 47 de la LFSS a sensiblement encadré la substitution par un médicament biosimilaire. Il résulte notamment de cette discussion que les médicaments biosimilaires sont recensés dans une « liste de référence », et non pas dans le « répertoire » des médicaments génériques.

M. Jean-Yves Le Déaut. On avait une médecine qui soignait sur la base de la chimie. La biotechnologie a profondément modifié cela. Dans certaines disciplines comme l'immunologie et la diabétologie, on a compris qu'on pouvait extraire des molécules chez les animaux. On a ensuite développé la capacité d'extraire les gènes de ces très grosses molécules. Ainsi a-t-on pu faire fabriquer de l'insuline par des bactéries, avec un processus de fermentation, de séparation et de contrôle dans le laboratoire qui a inventé le brevet. Il en est de même des facteurs de croissance ou de l'EPO. Avec le passage des brevets dans le domaine public, des dizaines de laboratoires vont pouvoir produire ces molécules. Il convient donc de mettre en place un système nouveau, le ministère en est conscient. Cependant, tout en étant favorable aux biosimilaires, pour des raisons de coût, je ne suis pas sûr que nous soyons allés au bout de la réflexion. Je vous propose que l'OPECST suive, en liaison avec le

ministère et les autres parties prenantes, l'évolution de ce dossier, qui constitue une vraie révolution.

Mme Marie-Christine Blandin. J'ai noté qu'une des conditions de délivrance du biosimilaire est qu'il s'agit d'un primo-traitement, à savoir que le patient n'a encore jamais pris le médicament princeps. Quel est le problème ?

M. Jean-Yves Le Déaut. Le problème est qu'on n'est jamais sûr que l'organisme ne fabriquera pas d'anticorps.

M. Jean-Louis Touraine. On peut prendre les exemples de l'anticorps monoclonal, de l'insuline, de l'hormone de croissance ou du sérum anti-lymphocytaire (utilisé comme antirejet dans une greffe). Ces molécules sont fabriquées *in vivo* à partir de lymphocytes humains injectés à des lapins ou des chevaux. Le sérum ainsi produit est recueilli puis purifié. Son efficacité et sa capacité de réaction varient en fonction de l'animal producteur et des conditions de préparation. Le traitement dure environ 10 jours. Si, secondairement, le patient a besoin d'un second épisode de traitement, on ne peut utiliser le même sérum, car il a produit des anticorps. On est obligé de changer de molécule. Ceci montre l'hétérogénéité, mais aussi l'immunogénicité. La capacité de développer des anticorps entraînera, soit un changement de molécule, soit, selon le patient, au contraire, le maintien d'une molécule contre laquelle il ne s'immunise pas. La décision est complexe, elle demande un encadrement qui, pour l'instant, n'est pas encore complètement au point.

M. Jean-Yves Le Déaut. Le domaine des vaccins posait, à l'origine, des problèmes identiques à celui des médicaments biosimilaires. Un vaccin est fabriqué chaque année dans un nombre relativement restreint de lieux de production qui sont régulièrement contrôlés. Nous avons réussi à organiser cette production. Nous aurons le même type de difficultés avec les biosimilaires produits dans deux pays notamment, l'Inde et la Chine. Les règles devront être mises en place au niveau international. C'est, en particulier, en ce sens que je propose un travail plus approfondi sur le décret de mise en œuvre du principe de substitution.

M. Gérard Bapt. Je me rappelle bien de la discussion que nous avons eue à l'Assemblée nationale à l'automne 2013, jugeant que la rédaction initiale de l'article 47 était inacceptable. J'avais même menacé de voter contre. Les biosimilaires ne sont pas des génériques. La variabilité des médicaments biologiques entraîne l'impossibilité de produire deux molécules aussi complexes identiques dans des chaînes de production différentes. C'est pour cela que l'article 47 limite la substitution aux primo-prescriptions. Il faudrait que les prescripteurs acquièrent une expérience de ces molécules pour valablement inscrire la mention « non substituable » sur l'ordonnance, sans influence de la visite médicale. Nous avons fait un gros effort pour la formulation de cet article. Pourquoi le LEEM est-il contre ? Le CSIS avait prévu que cet article devait être préparé dans un groupe de travail dépendant des services du Premier ministre. Les entreprises du médicament (LEEM) jouent certainement la montre dans le processus de préparation de ce décret. Mme Anne-Yvonne Le Dain nous a rassurés en nous expliquant qu'il restait encore beaucoup à faire pour mener à bien la concertation.

J'ai par ailleurs noté que l'arrivée des biosimilaires allait induire une baisse des prix de 10 à 30 % des médicaments. Cette baisse concerne-t-elle seulement les biosimilaires ou touche-t-elle aussi les princeps ? Il me semblerait normal que le prix des princeps baisse aussi, une fois que le brevet est tombé dans le domaine public.

Mme Anne-Yvonne Le Dain. Cette baisse de 10 %, puis de 30 %, que nous a annoncée le président du Comité économique des produits de santé (CEPS), touchera autant les biosimilaires que les princeps.

M. Gérard Bapt. Vous avez noté qu'un certain nombre de génériques ont récemment été retirés du marché pour des raisons de qualité de production, en particulier en Inde. Qu'en sera-t-il pour les biosimilaires, qui sont produits dans des conditions beaucoup plus délicates ? Il semble que, dans une même chaîne de production, la variabilité de ces grosses molécules pourrait aller jusqu'à modifier leurs caractéristiques et altérer leurs propriétés.

Enfin, je ne sais pas si vous avez déjà pris contact avec le ministère, mais ce serait une première – par ailleurs extrêmement intéressante – si des parlementaires étaient associés à la rédaction d'un décret.

M. Jean-Yves Le Déaut. Ce n'est pas une première. Suite à notre rapport sur les freins réglementaires en matière d'économies d'énergie dans le bâtiment, nous avons été associés à la rédaction du décret sur le Haut Conseil de la construction et de l'efficacité énergétique.

M. Gérard Bapt. Donc ce n'est pas dans le domaine de la santé.

M. Jean-Yves Le Déaut. Nous aurions tout intérêt à insister pour que, chaque fois que l'Office a travaillé sur un sujet, il soit consulté sur la rédaction des textes techniques y afférents.

En l'occurrence, nous pourrions suggérer que, à côté des agences sanitaires, la direction européenne de la qualité du médicament et des soins de santé du Conseil de l'Europe (EDQM), qui travaille avec des groupes d'experts européens et mondiaux, et qui a réalisé une pharmacopée des médicaments chimiques, commence à travailler sur la qualité et le contrôle des biomédicaments. Le chantier est immense, car les biosimilaires sont déjà sur le marché ou sur le point de l'être.

Mme Anne-Yvonne Le Dain. La vraie question est qu'il s'agit d'une course de vitesse : les médicaments biologiques tombent dans le domaine public, quelque 900 nouvelles molécules sont en cours de développement, les pays émergents améliorent leur technicité de jour en jour et montent en puissance. Les industriels français et européens sont un peu le pied sur le frein, mais ils ont envie d'accélérer. Le monde médical, le monde des pharmaciens et l'administration sont en état de stase. Nous vivons une phase de pause technique, financière, politique et administrative. La place de l'OPECST, en se saisissant de cette question, est d'essayer d'avancer sans se faire déborder en termes économiques, sans faire n'importe quoi au motif que nous n'avons pas le choix. Les conclusions que nous envisageons nous replacent dans le système de décision.

M. Gérard Bapt. Des médicaments biologiques sont produits dans des pays non-européens, dans des pays comme les Etats-Unis où l'on sait que les contrôles sont sérieux. Certains génériques sont fabriqués sur les mêmes chaînes de production que les princeps... Pour les biomédicaments, l'industrie européenne ne risque-t-elle pas d'être concurrencée, et pas seulement dans les pays que vous venez de citer ?

M. Jean-Louis Touraine. Le laboratoire Lilly France va produire en Alsace le biosimilaire de l'insuline Lantus. La baisse de « seulement » 10 ou 30 % du prix des biosimilaires par rapport au prix originel du princeps doit être vue comme une incitation à produire. Il s'agit d'une course de vitesse dans laquelle nous sommes pris entre deux impératifs contradictoires : d'un côté, les productions indienne et chinoise, de bon niveau mais pas avec le même niveau de contrôle, d'un autre côté, notre organisation, qui n'est pas encore prête. Vouloir tout de suite faire un décret à l'emporte pièce, à la va-vite, nous fragilisera, car, si demain notre chaîne de contrôle n'est pas bonne, nous risquons l'accident. L'expérience des génériques montre que, pour éviter ce risque, nous avons besoin de l'adhésion de tous, pharmaciens hospitaliers et d'officine, médecins hospitaliers et libéraux, y compris les associations de patients. Il faut que les textes fassent l'objet d'une concertation et qu'ils soient rassurants à cet égard. L'attitude des représentants du LEEM laisserait entendre qu'ils n'estiment pas avoir été suffisamment associés aux décisions. Il faut faire attention à ne pas laisser de côté ceux qui seront demain des acteurs importants du dispositif.

M. Daniel Raoul, sénateur. Combien y a-t-il de fabricants différents d'insuline actuellement ?

M. Jean-Louis Touraine. Il y a plusieurs sortes d'insuline : rapide, retard. Actuellement il n'y a qu'une insuline de chaque sorte, demain il y en aura plusieurs.

Mme Marie-Christine Blandin. Vous avez parlé de processus et de protocole, je souhaiterais ajouter le mot « qualification ».

M. Jean-Yves Le Déaut. Pour conclure, je suis d'accord avec l'introduction de la notion de qualification, telle qu'elle vient d'être proposée.

Je souhaiterais que l'on rajoute une conclusion, qui n'avait pas été suffisamment mise en évidence, et qui ressort de notre discussion ce jour, à savoir l'intérêt de développer l'industrie européenne, à partir du moment où l'on fabrique des biosimilaires, c'est-à-dire avec un soutien au développement des biotechnologies sur le territoire européen.

Je souhaiterais enfin que nous rappelions l'importance de la direction européenne de la qualité du médicament et des soins de santé du Conseil de l'Europe (EDQM) et que nous lui demandions de continuer à jouer ce rôle d'assurance de qualité des médicaments biosimilaires auprès des pays de l'Union européenne et, au-delà, du Conseil de l'Europe.

Je propose qu'un communiqué de presse accompagne la publication du compte rendu de notre discussion, dès que celui-ci aura pu être mis en ligne.

Je constate que l'Office a *adopté à l'unanimité* les conclusions ainsi modifiées suivantes :

L'Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques :

– souhaite, avec des moyens appropriés visant à développer l'évaluation des méthodes analytiques et la caractérisation des médicaments biologiques, améliorer la connaissance scientifique de ces médicaments, dont l'industrie naissante n'a pas encore atteint un niveau de maturité qui permette d'assurer l'équivalence totale des effets des médicaments biologiques de référence et similaires en termes d'efficacité, de qualité et de sécurité ;

– demande d’instaurer une certification des processus de production des médicaments biologiques, en amont de l’autorisation de mise sur le marché (AMM), afin d’aboutir à une qualification des sites de production ;

– rappelle, en la matière, le rôle de la direction européenne de la qualité du médicament et des soins de santé du Conseil de l’Europe (EDQM), regroupant à Strasbourg quelque 260 agents de 25 nationalités différentes ;

– estime nécessaire d’introduire une nomenclature plus fine de ces biomédicaments, par exemple en rajoutant quatre lettres à la dénomination commune internationale (DCI), pour caractériser le lieu de fabrication, le laboratoire et le processus de fabrication ;

– souligne l’importance stratégique de développer l’industrie européenne des biomédicaments, avec un soutien au développement des biotechnologies sur le territoire européen ;

– demande de conditionner la date d’entrée en vigueur de l’article 47 de la loi de financement de la sécurité sociale (LFSS) pour 2014 à l’évaluation par l’OPECST, ou un autre organe compétent du Parlement, du degré de maturité de la caractérisation des biomédicaments et de leurs similaires.