

A S S E M B L É E N A T I O N A L E

X I V ^e L É G I S L A T U R E

Compte rendu

Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques

Audition, ouverte à la presse, de Mme Anne Courrèges,
directrice générale de l'Agence de la biomédecine

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

Mercredi 6 mai 2015

Séance de 17 heures

Compte rendu n° 65

SESSION ORDINAIRE DE 2014-2015

**Présidence
de M. Jean-Yves
Le Déaut,
député,
*Président***



Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques

Mercredi 6 mai 2015

Présidence de M. Jean-Yves Le Déaut, député, président

La séance est ouverte à 17 h 05

– **Audition, ouverte à la presse, de Mme Anne Courrèges, directrice générale de l'Agence de la biomédecine**

M. Jean-Yves Le Déaut, député, président. – Nous allons prendre connaissance du rapport annuel d'activité de l'Agence de la biomédecine (ABM). Madame la directrice générale, vous avez pris la succession de madame Prada-Bordenave après la fin de son second mandat de trois années en juillet 2014. Nous vous adressons nos félicitations pour votre nomination intervenue en janvier 2015 alors que l'Agence s'apprête à fêter son dixième anniversaire et vous souhaitons un plein succès.

La précédente directrice générale a effectué un travail remarquable pour asseoir l'autorité de l'Agence qui traite de sujets majeurs de régulation, comme par exemple sur la recherche sur les cellules souches, les greffes d'organes et bien d'autres problèmes d'une importance considérable. Le législateur n'a cessé d'étendre les compétences de l'Agence et, encore dernièrement, dans le projet de loi sur la santé nous sommes en train, par voie d'amendements, de vous donner de nouvelles responsabilités de surveillance sur le lait maternel, les tissus et les préparations de thérapie cellulaire mais aussi, et ce point a été controversé, de nouvelles missions dans le cadre du renforcement de la présomption de consentement au don d'organes. Ce dernier problème revient régulièrement comme j'en ai fait l'expérience dans le cadre des trois lois de bioéthique examinées en 1992-1994, 2002-2004 et en 2011.

Notre rendez-vous d'aujourd'hui est un rendez-vous annuel prévu par l'article L.1418-1 du code de la santé publique. Au-delà de cette obligation légale, c'est une manière de faire régulièrement le point sur des questions de bioéthique qui sont, avec les problèmes énergétiques, l'un des piliers historiques de l'activité de l'OPECST. Je vous donne la parole.

Madame Anne Courrèges, directrice générale de l'Agence de la biomédecine. – Merci, monsieur le Président. Avec le Dr Karim Laouabdia, nous sommes très honorés d'être reçus par vous. Les relations entre l'ABM et l'OPECST sont étroites et, je le crois, empreintes de confiance. L'Agence veille à apporter son concours et son expertise à l'Office. Vous pourrez continuer à compter sur nous en toutes circonstances.

Je vais vous présenter le bilan d'activité de l'Agence de la biomédecine pour 2013 mais aussi, bien entendu, des éclairages sur les activités pour 2014.

Je souhaite également saluer le travail de Mme Emmanuelle Prada-Bordenave et de Mme Mauricette Michalet, présidente du conseil d'administration de l'Agence. L'Agence a repris en 2004 les attributions de l'Établissement français des greffes, créé en 1994, pour le prélèvement d'organes, de tissus et de cellules. En 2006, le Registre France Greffe de Moelle (RFGM) qui avait été créé par le professeur Jean Dausset a rejoint l'Agence qui s'est vue conférer au cours du temps de nouvelles compétences en matière de génétique et d'embryologie humaine. Elle est compétente en matière de recherche sur les cellules souches et les embryons et l'OPECST a été à l'initiative de nouvelles attributions confiées à l'Agence dans le domaine des neurosciences, en particulier dans la loi de 2011. À nouveau, dans le projet de loi sur la santé, nous serions confiées des missions de biovigilance en matière de cellules et de lait maternel. Nous intervenons dans des domaines très sensibles et d'une très grande technicité.

Pour remplir ses missions, l'Agence emploie environ 270 personnes auxquelles il faut associer les 800 experts qui apportent leur concours quasi quotidien et les associations de patients et de promotion des différents dons qui sont très actives. Notre budget s'élève à un peu plus de 80 millions d'euros dont la moitié au titre du rôle d'intermédiation pour le RFGM, dans le cadre d'un subventionnement à hauteur d'un tiers par l'État et des deux tiers par l'assurance-maladie. Depuis 2011, comme tous les opérateurs de l'État, l'Agence est astreinte à une contrainte d'efficacité. Un contrat d'objectif et de performance a été signé en 2012 pour la période 2012-2015. Le conseil d'administration vient d'approuver un avenant pour que ce contrat soit prolongé d'un an, ce qui permettrait d'aligner sa durée sur celle des plans « greffes » et « procréation biologique génétique humaine ».

Dans le domaine de la greffe d'organes, un effort important a été accompli en 2013 avec une augmentation des prélèvements de 2,4 % et une augmentation des greffes d'organes qui s'établissent à 5 123 greffes, soit 100 greffes de plus qu'en 2012. Pour 2014, la progression est encore plus nette avec 5 357 greffes soit une progression de 4,5 %. Au début des années 2000, nous nous situons autour de 3 200 greffes. Une attention particulière a été portée aux greffes rénales. En effet, le traitement de substitution, la dialyse, est particulièrement lourde pour les patients et représente un surcoût de l'ordre de un à sept par rapport à la greffe. En 2013, l'augmentation avait été de 1 % avec 3 074 greffes mais, en 2014, la progression atteint 5 % avec 3 232 opérations. Face à la pénurie à laquelle il n'est pas question de se résigner, l'un des axes de travail a porté sur les dons réalisés par des donneurs vivants comme l'a demandé le législateur en 2011. Nous avons lancé une première campagne de communication grand public en 2013. Alors qu'il y avait eu 220 greffes de cette sorte en 2009, la barre des 400 a été franchie en 2013 puis celle des 500 en 2014 avec 514 greffes, soit + 28 % en un an et un doublement en cinq ans. Aujourd'hui, celles-ci représentent 16 % des greffes de rein avec un objectif de 20 % pour fin 2016 qui semble à notre portée.

Le don croisé, porté par la loi bioéthique de 2011, offre la situation où des paires de donneurs-receveurs sont incompatibles pour certaines greffes mais compatibles pour d'autres. C'est un problème d'appariement. Nous en sommes au tout début de ce programme lancé en 2014. Nous avons signé une convention avec la Suisse qui a une grande expérience dans ce domaine afin de faire des progrès.

Le prélèvement sur personne décédée demeure la principale source de greffons. Notre attention a privilégié les machines à perfusion afin de pouvoir impliquer des donneurs à critères élargis (plus âgés) en luttant contre les effets délétères de l'ischémie (diminution de

l'apport sanguin artériel à un organe). Notre population de donneurs est en effet vieillissante et c'est un grand enjeu pour nous.

L'OPECST a beaucoup œuvré pour définir ce qu'on appelle le programme « Maastricht-3 », qui concerne les donneurs décédés après arrêt de leurs thérapeutiques actives lors de leur fin de vie définie par la loi Leonetti. Vos auditions de février 2013 ont donné une impulsion décisive à ce programme. Vous aviez mandaté l'agence pour qu'elle rédige un protocole encadrant ces prélèvements. Nous l'avons fait en 2013 et 2014 en posant un principe d'étanchéité totale entre les opérations liées à la fin de vie et celles associées aux dons d'organes pour qu'aucune suspicion d'accélération de la fin de vie ne soit concevable. Ce principe est nécessaire pour défendre l'exigence absolue de confiance sans laquelle le don d'organes pourrait s'effondrer. Une convention a été signée avec le centre hospitalier d'Annecy, très motivé, en décembre 2014. Nous ferons dès que possible une évaluation de l'application de ce protocole. Deux autres conventions ont été signées avec la Pitié-Salpêtrière et le CHU de Nantes.

Nous avons aussi effectué un travail qualitatif en 2013 et 2014 avec l'élaboration d'un nouveau « score » pour le rein, soit une liste de critères permettant d'affecter les greffons disponibles aux équipes demandeuses. Depuis février 2015, nous mettons en œuvre ce que nous appelons le « score 1 », qui est national et permet de pratiquer un meilleur appariement en âge pour les donneurs et les receveurs au profit des jeunes receveurs et, également, une meilleure répartition territoriale des greffons disponibles.

Nous avons aussi obtenu, en 2013, une certification par le bureau Veritas pour notre mission d'attribution des greffons, ce qui est important en termes de reconnaissance du travail des équipes mais aussi parce qu'il est nécessaire d'augmenter toujours la confiance dans le système.

Du côté des greffes de tissus, il faut souligner que les greffes de cornée continuent à progresser mais l'autosuffisance atteinte reste fragile. Les marges de progrès sont plus élevées pour la peau et les artères. En général, nous devons remédier à un déficit de communication et de connaissance du public en matière de greffes de tissus.

Pour les greffes de cellules, j'ai le plaisir de vous dire que les objectifs qui nous avaient été fixés sont atteints ou en passe de l'être. En ce qui concerne le sang de cordon, 8 000 unités supplémentaires ont été constituées dans le cadre du « plan cancer 2 » en 2013, ce qui a permis de dépasser l'objectif de 30 000 unités de sang placentaire en stock. L'objectif est de développer ce stock et de le diversifier qualitativement. Nous allons bénéficier de la constitution d'une ligne tarifaire incitative pour les maternités préleveuses avec une cible de 2 000 unités supplémentaires.

Pour ce qui est des donneurs volontaires de moelle osseuse, il a été enregistré 20 000 nouvelles inscriptions de donneurs en 2013 et notre objectif de 240 000 donneurs devrait être atteint dès la fin du mois, ce qui offre une chance supplémentaire de guérison à des patients atteints de maladies graves du sang.

J'en viens maintenant à la procréation. Le législateur nous avait confié, en 2011, une évaluation de l'activité des centres d'assistance médicale à la procréation (AMP). Nous les avons tous évalués en 2013 à partir de données agrégées par centre. En 2015, nous allons affiner notre analyse en suivant les données tentative par tentative. La démarche est bien acceptée par les centres car nous contextualisons notre évaluation en tenant compte des

caractéristiques de la patientèle. De plus, nous nous inscrivons dans une démarche d'accompagnement d'amélioration continue.

Nous nous penchons aussi sur la pénurie de dons d'ovocytes. Un rapport de l'IGAS de 2011 a constitué la trame d'actions importantes, comme l'augmentation du nombre de centres autorisés, l'amélioration des financements et la communication auprès du public sur le don de gamètes avec, bientôt, une campagne radiophonique.

L'activité progresse avec 323 dons d'ovocytes en 2009 mais ce nombre a augmenté et, en 2012, il se situait à 422 et, en 2013, à 456. L'objectif d'autosuffisance se situe à 900. La préservation de la fertilité importe également pour les patients atteints de cancers d'autant qu'il y a désormais une vie après le cancer avec la possibilité d'une fertilité. Dans le cadre du « plan cancer 3 », l'ABM a été désignée pour piloter une action de préservation de la fertilité.

En ce qui concerne les diagnostics prénataux et la génétique, 2013 a été marquée par l'élaboration de règles de bonnes pratiques en particulier dans le cadre de l'élaboration du décret sur l'information de la parentèle. Nous avons ouvert, en septembre 2014, un site d'information grand public sur la génétique. Il s'agissait notamment d'informer sur les ventes de tests génétiques via Internet, qui nous préoccupent.

Quant à la recherche sur l'embryon et les cellules souches embryonnaires, l'événement fut la loi de 2013 qui a transformé le régime d'interdiction sous dérogations en un régime d'autorisation encadrée. Cette modification n'a pas entraîné de changements majeurs. Les activités en question sont d'une technicité qui les réserve à un petit nombre d'équipes et, par ailleurs, elles s'inscrivent dans la durée. Beaucoup de projets couvrent des périodes pluriannuelles. Certains en arrivent à un stade clinique, comme c'est le cas de la recherche du Pr Ménasché sur l'insuffisance cardiaque.

Enfin, pour les neurosciences, l'Agence a constitué un comité de pilotage et réalise un rapport annuel sur un sujet particulier. En 2013, ce fut le traitement pharmacologique de l'autisme. En 2014, ce sera la correction du handicap par des instruments pilotés par le cerveau, sujet connu dans le grand public sous la dénomination de « l'homme amélioré ».

À la fin du mois de mai, nous organiserons les quatrièmes journées de l'agence avec tous nos partenaires. Ce sera le dixième anniversaire de l'Agence et nous traiterons d'un thème cher à l'OPECST, la médecine personnalisée et vous êtes tous les bienvenus.

M. Daniel Raoul. – Merci, Madame, de cet exposé très clair. Pourriez-vous nous indiquer le niveau de besoins que vous couvrez après la progression très forte mentionnée par vous des greffes de cornée et de reins ? Quel est le ratio des greffes en attente par rapport aux besoins estimés ? Vous avez évoqué le surcoût des greffes par rapport à la dialyse et au confort de vie ; sur le plan du confort de vie, je vous indique que se trouve en phase d'essai une dialyse ambulatoire qui améliore considérablement la situation à domicile. Il s'agit d'une technologie électronique angevine, je le souligne.

Mme Anne Courrèges. – Pour répondre à votre première question, je distinguerai les greffes de cornée des greffes d'organes. La principale provenance réside dans les décès par mort encéphalique. Pour les organes, il y a eu une forte progression de l'activité de greffes. Nous devons constater une raréfaction des sources, dont nous nous réjouissons bien sûr, du fait du recul de l'accidentologie routière et de l'amélioration de la prise en charge des accidents vasculaires cérébraux. Mais, cela nous oblige à rechercher d'autres sources de

greffons dans un contexte de très forte augmentation des besoins en raison du vieillissement de la population et d'une augmentation des indications de greffes consécutive aux gains de maîtrise des techniques. L'écart entre les capacités et la demande se creuse. La liste d'attente s'allonge avec 20 000 personnes aujourd'hui. Même si on retire les personnes en contre-indication qui ne pourraient être greffées, elle comprend encore entre 14 000 et 15 000 personnes, ce qui rend la situation difficile pour les malades et leurs proches.

M. Daniel Raoul. – C'est un stock. Quel est le flux annuel entrant des demandeurs ?

Mme Anne Courrèges. – 3 000 à 4 000 environ. Cela dépend du type de besoins. En général, c'est inférieur au niveau de greffes. En rénal, cela s'équilibre. Pour les cornées, nous sommes autosuffisants et, même, nous exportons un peu. Cela reste tendu. Et, compte tenu des dérives qu'on constate dans certains pays, il importe de rester autosuffisant au niveau national. Pour la dialyse, je me réjouis, bien sûr, des progrès réalisés et que la dialyse péritonéale puisse se faire aisément en ambulatoire.

M. Jean-Louis Touraine, député. – Je félicite la directrice générale et j'associe Mme Prada-Bordenave à ces félicitations. L'ABM a un rôle opérationnel, vingt-quatre heures sur vingt-quatre, en plus de son rôle réglementaire et elle s'en acquitte très bien dans la sérénité.

La recherche sur les cellules souches embryonnaires a progressé malgré une législation qui était pénalisante, si bien que nous n'avons pas pris en France trop de retard. Il est vrai que notre avance de la fin des années 1970 a un peu fondu. Mais, la France demeure compétitive grâce à l'action de l'Agence. Aujourd'hui, cette activité pourra mieux se développer avec le temps de réaction nécessaire – cinq à sept années, le temps que des chercheurs mènent à bien leur thèse et développent de nouveaux laboratoires. Aux États-Unis d'Amérique, la moitié des laboratoires de biologie utilisent ces techniques pour des recherches, qui sont d'ailleurs souvent sans lien direct avec l'embryologie ni avec les cellules souches elles-mêmes ; mais ils utilisent ces cellules en raison de leurs propriétés remarquables.

Pour les greffes, on peut être satisfait mais la demande augmente plus vite que les offres en transplantation et les besoins sont de moins en moins couverts, sans compter que des malades ne sont pas inscrits sur les listes d'attente, notamment pour des raisons économiques, comme dans le Nord où seuls 40 % des candidats potentiels à une greffe de rein expriment la demande contre 90 % dans d'autres régions. Certains malades restent captifs de centres de dialyse et il faut s'attendre à une progression des demandes quand ils pourront s'affranchir de cette situation notamment dans le Nord et à La Réunion. Il importe donc de développer le potentiel de donneurs vivants pour lequel la France était en retard. De même, il faut développer le don croisé.

Aujourd'hui, il est difficile de déterminer la durée moyenne d'attente. Soit on prend les populations greffées et alors on tourne autour de quatre ans. Soit on inclut les non-greffés et la performance se détériore nettement. La durée d'attente devient très pénalisante pour de nombreux patients. La première cause d'échec de la greffe, c'est l'absence de greffe. Les accidents sérieux de greffe (rejets, complications...) sont devenus exceptionnels. Restent les morts sur liste d'attente, cinq cents l'an dernier, qui proviennent de l'insuffisance des capacités de greffes. La situation est particulièrement inquiétante pour les insuffisances cardiaques et hépatiques qui ne peuvent attendre longtemps une greffe. C'est pourquoi les dispositions du projet de loi relatif à la santé adopté par l'Assemblée nationale qui favorisent

les prélèvements sont si importantes. Le Sénat aura aussi à les examiner. Nous allons ainsi pouvoir rejoindre l'Espagne et la Belgique où les taux de non-prélèvements sont autour de 20 % car ces pays réalisent beaucoup plus de greffes que la France. La France peut rattraper ce retard.

Je souhaiterais poser quelques questions. Il est nécessaire de mieux communiquer ; quand la campagne de communication doit-elle intervenir ? À propos des sollicitations par des patients étrangers, nous sommes face à un facteur de tension. L'Agence ne pourrait-elle pas piloter davantage de transferts de technologie, notamment vers les pays de l'Europe de l'Est pour y faciliter l'accès à la transplantation rénale ? Une séparation profonde entre les équipes assurant les prélèvements et celle chargée de la transplantation est souhaitable pour éviter les conflits d'intérêt, mais il ne faut pas que ces équipes s'ignorent. Comment rétablir le dialogue entre elles ?

Madame Anne Courrèges. – Pour la campagne de communication, nous allons rester sur la thématique actuelle de don d'organe à législation inchangée. Néanmoins, la campagne du 22 juin prochain sera étoffée et nous allons communiquer sur Internet à destination des jeunes moins enclins à se projeter sur leur propre mort. Pour les campagnes à venir, nous adapterons notre communication au nouveau cadre législatif. Il nous faut mieux parler du registre national des refus. Nous devons promouvoir le don mais aussi être loyaux envers nos concitoyens.

Le transfert de technologie avec l'étranger s'appuie sur des partenariats notamment avec les pays du Maghreb mais également avec la Moldavie, la Bulgarie et le Liban.

Nous ne sommes pas une agence de coopération et nous devons compter sur des financements parfois aléatoires pour développer cette activité. L'expertise française est demandée.

La séparation des équipes ne doit pas aller jusqu'à la rupture du dialogue. Nous agissons territorialement par nos services de régulation et d'appui.

Mme Marie-Christine Blandin, sénatrice. – J'interviendrai sur le sang de cordon. L'Agence a-t-elle un rôle d'attribution de cellules souches à des laboratoires de recherche, donc, à des fins non directement thérapeutiques ? Tout passe-t-il par l'Agence ?

Ce sang de cordon est-il utilisé ou utilisable dans le cadre d'études de cohorte en épidémiologie comme cela se pratique à Bethesda où l'on recherche en particulier des traces de polluants dans le sang de cordon, ce qui permet aux États-Unis d'avoir une vraie connaissance de l'état de santé de sa population ? Y a-t-il une date de péremption du sang de cordon qui permettrait de récupérer les lots non employés à des fins épidémiologiques ? Enfin, y a-t-il des utilisations de sang de cordon qui échappent à la règle de l'anonymat, dans le but d'une utilisation personnelle ? Dans quels pays des stocks nominatifs de sang de cordon sont-ils déposés par précaution ? Cela se pratique-t-il et, dans ce cas, est-ce à titre privé ou sous contrôle d'agences publiques ?

Mme Anne Courrèges. – En ce qui concerne l'attribution du sang de cordon pour la recherche, l'Agence n'intervient pas. C'est le RFGM qui opère pour les visées thérapeutiques. Les 20 % de sang de cordon restant disponibles sont directement récupérés par les laboratoires de thérapie cellulaire. Je me renseignerai sur d'éventuelles évaluations des activités de recherche épidémiologique pour vous fournir une réponse, notamment via

l'Établissement français du sang. Comme pour la moelle osseuse, il y a des utilisations familiales possibles et il faut donc pouvoir distinguer les échantillons provenant de parents. L'autoconservation du sang de cordon est sans doute peu utile dans la mesure où ce sang porte les pathologies qui se déclenchent. Il existe dans certains pays des banques privées pour cela. En France, la question ne se pose pas. Mais, je n'ai pas tous les renseignements nécessaires. L'on s'inquiète de ce qui se déroule sur Internet.

M. François Comminhes, sénateur. – Je suis obstétricien et de plus en plus sollicité par des patientes qui me demandent de faire des prélèvements.

Mme Anne Courrèges. – C'est normalement impossible en France. Comme pour les tests génétiques vendus sur Internet, ces données nominatives et médicales sont très sensibles. On ne sait comment les données correspondantes sont conservées.

M Jean-Yves Le Déaut. – Je partage beaucoup de ce qui a été dit par mes collègues. Je pense que nous aurions intérêt à mieux connaître les déterminants des refus de dons d'organes afin de mieux dialoguer avec les donneurs potentiels et les familles. Je crois qu'il existe une étude sur ce point et il serait intéressant d'en connaître les résultats. Pourquoi ne communiquez-vous pas davantage sur la procédure Maastricht 3 ? Quelle appréciation avez-vous du dispositif à l'heure actuelle ? Nous avons à faire face, en France, à une situation de sous-développement de l'accueil d'embryons. En connaissez-vous les principales raisons ? Pour les centres de dépistage préimplantatoire (DPI), pouvez-vous nous indiquer ce que sont vos projets ainsi que les progrès réalisés par les centres d'assistance médicale à la procréation (AMP) ? Les recherches sur « l'homme amélioré » progressent à grands pas dans le monde ce dont ont témoigné plusieurs événements que j'ai particulièrement suivis. Pouvez-vous nous indiquer ce que sont les projets de l'agence sur ce point ? En 2011, nous avons favorisé la vitrification des ovocytes afin de répondre à certaines situations ; où en sommes-nous ? C'est un élément fort de la préservation de la fécondité. Nous allons sous peu organiser une audition publique sur l'épigénétique avec nos collègues Alain Claeys et Jean-Sébastien Vialatte. Quelles actions conduisez-vous en ce domaine ? Le travail sur les cellules souches de l'embryon apporte-t-il quelque chose à la connaissance de l'épigénétique ?

Mme Anne Courrèges. – S'agissant des déterminants des refus de dons d'organes, l'étude que vous mentionnez, lancée en 2012, est en cours. Il est important que nous puissions mieux comprendre ces refus qui, parfois, dépendent de conditions assez contingentes, le doute, des facteurs culturels comme la façon de questionner les proches. S'agissant des dons croisés, le problème ne vient pas d'une volonté de confidentialité mais de la préoccupation de laisser les équipes travailler dans la sérénité et de disposer ensuite d'un potentiel de développement de greffons intéressant. Le retour d'expérience sera exploité pour l'information des professionnels.

Il est exact que l'accueil d'embryons est peu usuel en France. C'est certainement lié à une forme de méconnaissance, à la double infertilité et au fait que les familles donneuses semblent éprouver une certaine réticence face à ce type de don dont je ne m'explique pas bien la cause. Par ailleurs, il faut bien reconnaître que la procédure couvre une hypothèse de double infertilité qui n'est pas la plus courante.

Pour les centres d'AMP, nous avons dû résoudre des problèmes logistiques d'interface de logiciels qui sont désormais derrière nous. Pour les centres de DPI, une attention particulière leur est portée avec la mise en place de quatre centres et une réflexion plus globale sur la densification du réseau en province et en Île-de-France.

Au sujet de la problématique de l'homme amélioré, le CCNE y réfléchit de son côté et l'Agence monte en charge sur ce sujet important, riche en potentialités mais aussi en questions de toutes sortes sur la vie sociale et le champ éthique. Nous aurons certainement l'occasion d'échanger à nouveau sur ce point qui appelle une mobilisation collective.

La vitrification d'ovocytes est une faculté ouverte depuis 2011 ; c'est la seule technique d'AMP formellement autorisée par la loi. Après une phase d'acclimatation, désormais elle se développe comme attendu.

À propos de l'épigénétique, je vais donner la parole au Dr Karim Laoubdia qui était présent à l'Agence lors des « Journées » que nous y avons consacrées en 2013.

Docteur Karim Laoubdia, directeur général adjoint chargé de la politique médicale et scientifique. – La recherche sur les cellules souches embryonnaires a pour objectif d'étudier le développement de l'embryon aux premiers stades de la vie et, s'agissant de l'épigénétique, d'identifier comment cette recherche peut intervenir à ce moment. On peut ainsi rechercher si des traitements peuvent être utiles.

M. Jean-Yves Le Déaut. – Nous vous remercions, Madame la directrice générale, nous vous donnons rendez-vous pour de prochains échanges et vous remercions de votre invitation à participer aux Journées organisées par vous à la fin du mois de mai.

– 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. À défaut d'accord unanime, ces conclusions seront publiées dans le rapport, assorties des remarques formulées par chacun.

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 publication 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, s'agit-il seulement de soumettre au vote 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 commencerai 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 ont été 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 toujours le même. 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. À l'origine, ceux-ci n'y étaient 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 biomédicaments, 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 ; ils 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 effet, 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 second 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 2015, 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. En effet, cette idée pourrait 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. Celle-ci dépendrait d'une évaluation par l'OPECST, ou par 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 leur applique-t-on les mêmes règles qu'aux 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 doit s'agir 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 dix jours. Si, secondairement, le patient a besoin d'un second épisode de traitement, on ne peut utiliser le même sérum, car le patient a produit des anticorps. On est obligé de changer de molécule. Cela 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.

Par ailleurs, j'ai noté que l'arrivée des biosimilaires allait induire une baisse de 10 à 30 % des prix 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 ne serait pas une première. A la suite de 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 laisser faire n'importe quoi au motif que nous n'avons pas le choix. Les conclusions que nous envisageons nous replaceraient dans le système de décision.

M. Gérard Bapt. Des médicaments biologiques sont produits dans des pays non-européens, dans des pays comme les États-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 élaborer un décret à l'emporte pièce, à la va-vite, nous fragiliserait, 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, médecin 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.

La séance est levée à 19 h 30

Membres présents ou excusés

Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques

Réunion du mercredi 6 mai 2015 à 17 heures

Députés

Présents. - M. Gérard Bapt, Mme Anne-Yvonne Le Dain, M. Jean-Yves Le Déaut, M. Jean-Louis Touraine

Excusés. - M. Alain Marty, Mme Dominique Orliac

Sénateurs

Présents. - Mme Delphine Bataille, M. Michel Berson, Mme Marie-Christine Blandin, M. François Commeinhes, M. Roland Courteau, Mme Dominique Gillot, M. Pierre Médevielle, Mme Catherine Procaccia, M. Daniel Raoul, M. Bruno Sido

Excusés. - M. Patrick Abate, M. Alain Houpert, M. Jean-Pierre Leleux, M. Christian Namy