



<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>

Creative commons : Paternité - Pas d'Utilisation Commerciale -  
Pas de Modification 2.0 France (CC BY-NC-ND 2.0)



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr>



UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON 1  
FACULTE DE PHARMACIE  
INSTITUT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES

Année 2020

THESE n° 25

## **T H E S E**

pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 17 avril 2020 par

Mr BANSAC Maxime

Née le 17/03/1993 à LYON

\*\*\*\*\*

### **Analyse stratégique du marché des biosimilaires avec un focus sur le top 5 Européen (Allemagne, Espagne, France, Italie et Royaume-Uni) et la Russie**

Sous la direction de Morgane Decultieux

\*\*\*\*\*

JURY

Mme Nora Moumjid, MCU-HDR  
Mme Decultieux Morgane, Docteur en Pharmacie  
Mme De Rivoyre Clémence, Docteur en Pharmacie

## Résumé :

Les biosimilaires, médicaments biologiques dont le brevet est tombé dans le domaine public, sont un marché naissant dans le secteur pharmaceutique. En effet, ce marché de 3,4 milliards d'euro en 2017 représente à peine 0,5% du marché pharmaceutique mondial mais croît à une vitesse fulgurante de +53% en 2017 contre +7% pour le marché global. C'est donc un segment de marché qui agitent les entreprises traditionnelles de l'industrie pharmaceutique mais aussi des concurrents d'autres horizons, comme Samsung. Dans ce cadre-là, les laboratoires Servier se posent la question d'approfondir leurs offres de biosimilaires qui figurent déjà comme des leviers de croissance intéressants pour leurs deux génériqueurs : Biogaran et Egis. Cette thèse présentera donc une analyse stratégique du segment, mettant en évidence les différents produits sur le marché, les aires thérapeutiques concernées, les concurrents présents, et les facteurs de pénétration des marchés, afin d'évaluer l'appétence des parties prenantes et la future taille de ce marché florissant.

# Remerciement

Je remercie tout d'abord Nora MOUMJID pour avoir accepté d'encadrer ma thèse, ainsi que pour son apprentissage qui m'a donné réflexion et connaissance sur le vaste domaine de l'économie de la santé. Vous avez su développer ma curiosité durant vos interventions, ce qui est une de mes grandes forces aujourd'hui, merci.

Je remercie, Morgane DECULTIEUX, pour son accompagnement tout le long de ma thèse. Je la remercie aussi pour son expertise, qu'elle a mise à ma disposition. Et pour son enthousiasme, qui crée un environnement de travail plus qu'agréable.

Je remercie également SERVIER, l'équipe de la corporate strategy et plus particulièrement Charlotte MARMOUSEZ qui m'a accompagné durant la totalité du stage et après le stage. En effet, merci Charlotte, pour ton apprentissage quotidien chez SERVIER, ta bonne humeur et ton aide plus que précieuse pour mon futur professionnel et ma thèse.

Je remercie également toute ma famille et mes amis qui m'ont toujours encouragé et qui ont toujours cru en moi quel que soit les circonstances. C'est grâce à vous que j'ai avancé et réussi toutes ces étapes et toujours avec vous que je franchirai les prochaines, merci chaleureusement à tous.

Je remercie également Lynn TENTORINI pour son soutien tout au long de l'élaboration de cette thèse et pour la patience dont elle a fait preuve ! Merci Lynn pour cette rigueur que tu dégages quotidiennement et que tu me fais partager !

Je remercie enfin l'Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques pour leurs enseignements de qualité, à travers leurs différents professeurs, ce qui m'offrent aujourd'hui une multitude de possibilités professionnelles. Merci à tous ces professeurs nombreux, que je ne peux citer, qui m'ont donné les clés pour trouver de nouvelles solutions et innover en entreprise.

# Table des matières

Résumé .....	2
Remerciement.....	3
Table des matières .....	4
Sigles et acronymes .....	7
Introduction .....	9
Présentation du groupe Servier.....	10
I) Le biosimilaire, un produit avec des conditions de mise sur le marché particulière ? 11	
1) Définition .....	11
A) Biologique .....	11
B) Biosimilaire .....	12
2) Caractéristiques d'accès au marché.....	12
A) Maturité réglementaire .....	12
(a) Market Access .....	14
(i) Evaluation.....	15
(ii) Pricing & remboursement.....	15
B) Conditions de mise à disposition aux patients.....	16
(a) Appels d'offres ou non .....	16
(b) La prescription ou l'interchangeabilité.....	17
(c) La dispensation ou la substitution .....	17
3) Fabrication des biosimilaires.....	18
A) La technique de l'ADN recombinant .....	18
B) Hybridome.....	20
4) Résumé partie I.....	22
II) Comment se structurent les marchés du biosimilaire ? .....	23
1) Généralités.....	23
A) Objectif des travaux.....	23
B) Méthode.....	23
2) Le marché des biosimilaires .....	27
A) Global .....	27
(a) Le marché en valeur et sa croissance dynamique.....	27
(b) Accélération de sa croissance .....	29
(c) Répartition des classes ATC.....	29

(d) Les concurrents.....	30
	B) Pays 32
(a) Tableau comparatif par pays	33
(b) Allemagne .....	34
(i) Le marché en valeur.....	34
(ii) Evolution des prix.....	34
(iii) Taux de pénétration et part de marché .....	35
(iv) Canaux de distribution.....	36
(v) Distribution des classes ATC.....	37
(vi) First-to-market avantage.....	39
	(c) France 40
(i) Le marché en valeur.....	40
(ii) Evolution des prix.....	40
(iii) Taux de pénétration et part de marché .....	42
(iv) Canaux de distribution.....	43
(v) Distribution des classes ATC.....	43
(vi) First-to-market avantage.....	45
(d) Royaume-Uni .....	46
(i) Le marché en valeur.....	46
(ii) Evolution des prix.....	46
(iii) Taux de pénétration et part de marché .....	48
(iv) Canaux de distribution.....	49
(v) Distribution des classes ATC.....	50
(vi) First-to-market avantage.....	51
	(e) Italie 52
(i) Le marché en valeur.....	52
(ii) Evolution des prix.....	53
(iii) Taux de pénétration et part de marché .....	54
(iv) Canaux de distribution.....	55
(v) Distribution des classes ATC.....	55
(vi) First-to-market avantage.....	57
	(f) Espagne 58
(i) Le marché en valeur	58
(ii) Evolution des prix.....	59
(iii) Taux de pénétration et part de marché .....	60

(iv) Canaux de distribution.....	61
(v) Distribution des classes ATC.....	61
(vi) First-to-market avantage.....	63
(g) Russie	64
(i) Le marché en valeur.....	64
(ii) Evolution des prix.....	64
(iii) Taux de pénétration et part de marché .....	65
(iv) Canaux de distribution.....	67
(v) Distribution des classes ATC.....	68
(vi) First-to-market avantage.....	69
C) Matrice Pénétration / Prix.....	70
D) Le futur .....	72
3) Stratégies concurrentes.....	75
A) La concurrence .....	75
B) Les stratégies des concurrents .....	77
4) Résumé partie II .....	78
III) Résultats / Limites des travaux.....	79
1) Résultat - récapitulatif pays focus .....	79
2) Implémentation des résultats pour le groupe dans un futur proche.....	85
3) Limites des travaux .....	85
A) Base de données .....	85
B) Manipulation .....	86
Conclusion.....	87
Bibliographie.....	88
Tables des figures.....	91
Annexes.....	95
Résumé.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>

## Sigles et acronymes

Comex : Comité Exécutif

ANSM : Agence National de Sécurité du médicament et des produits de santé

FDA : Food and Drug Administration

EMA : European Medicine Agency

ATC Class : Classification Anatomique, Thérapeutique et Chimique

€ LC : Taux de change constant appliqué à l'ensemble des périodes étudiées

MAT Q 2018 : Moving Annual Total, une année de quadrimestre à quadrimestre

WW : WordlWide

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

Top 5 EU : Top 5 de l'Union Européenne (en termes de marché pharmaceutique)

CAGR : Compound Annual Growth Rate, pour le taux de croissance annuel composé

BCG : Boston Consulting Group

EY : Ernest & Young



**Analyse stratégique du marché des  
biosimilaires avec un focus sur le Top 5  
EU (Allemagne / France / Italie / Espagne /  
Royaume-Uni) plus la Russie**

## Introduction

Le marché des biosimilaires, marché encore inconnu aujourd'hui, fait figure de levier de croissance pour l'industrie pharmaceutique mondiale. En effet, les laboratoires, constamment en recherche de développement, se posent la question de l'avenir du biosimilaire et de son enjeu stratégique. Pour exemple, il y a quelques décennies les génériques avaient à leur arrivée bousculé le marché en apportant une source conséquente de croissance aux laboratoires, des changements législatifs importants et une alternative à la prescription conventionnelle de l'époque. Les biosimilaires, innovants, s'inscrivent tout à fait dans la tendance biologique du marché actuel et correspondent aux attentes des patients ce qui renforce l'intérêt des laboratoires. Dans cette étude nous discuterons des laboratoires Servier et de leurs concurrents dans les pays les plus porteurs de l'industrie pharmaceutique. Nous analyserons donc le marché des biosimilaires et les stratégies menées en Europe et en Russie pour prévoir l'évolution et l'importance qu'ils peuvent prendre dans le futur.

## Présentation du groupe Servier

Le groupe Servier, premier groupe pharmaceutique Français indépendant, se compose de trois principales entités : Servier, Egis et Biogaran. Créé en 1954 à Orléans, France, par Jacques SERVIER, il lance en 1996, Biogaran, son entité générique Française. Puis en 2013, acquiert Egis, un génériqueur Hongrois. Le groupe réalise en 2017, 4.2 milliards d'euros de chiffres d'affaires dont 30% en générique, avec un fort ancrage international représentant 76% du CA. Le groupe Servier, qui se hisse parmi les 30 premiers laboratoires mondiaux, concentre son activité sur les médicaments princeps, les génériques et les médicaments innovants couvrant 5 aires thérapeutiques (les maladies cardiovasculaires, le diabète, les cancers, les maladies immuno- inflammatoires et les maladies neuropsychiatriques). Aujourd'hui, la stratégie du groupe consiste en un renforcement de son offre en oncologie et une réflexion quant au développement des biosimilaires. C'est pourquoi nous étudierons ce marché sur le focus pays comprenant l'Allemagne, la France, l'Italie, l'Espagne, le Royaume-Uni et la Russie. C'est dans ce cadre-là qu'intervient la Corporate Strategy, qui éclaire les décisions du Comité Exécutif de manière objective et prospective concernant les investissements à mettre en place. Cette étude sur les biosimilaires doit apporter un ensemble de faits et de caractéristiques qui permettra au Comex de se positionner, et de décider de la stratégie la plus pertinente pour un éventuel développement important du groupe dans ce domaine.

# **I) Le biosimilaire, un produit avec des conditions de mise sur le marché particulière ?**

Le médicament, en l'occurrence le biosimilaire, est un produit dangereux qui se distingue des autres produits par beaucoup de caractéristiques. Ce qui lui confère une mise sur le marché contrôlée, réglementée et donc particulière. Cette partie, consacrée à la mise sur le marché, débutera par un rappel des définitions importantes puis donnera les éléments clefs qui caractérisent le marché du biosimilaire et enfin un bref aperçu de la fabrication de ceux-ci.

## **1) Définition**

### **A) Biologique**

« On entend par médicament biologique, tout médicament dont la substance active est produite à partir d'une source biologique ou en est extraite et dont la caractérisation et la détermination de la qualité nécessitent une combinaison d'essais physiques, chimiques et biologiques ainsi que la connaissance de son procédé de fabrication et de son contrôle. »

(1)

On les distingue des médicaments chimiques qui représentent la majeure partie de la pharmacopée. Les médicaments biologiques, issus du monde du vivant, ont connu une croissance rapide ces dernières années. En effet, l'essor des technologies à partir des années 1970 ont permis de développer ce nouveau type de médicaments (protéines thérapeutiques [hormones, facteurs de croissance, cytokine] / anticorps monoclonaux / vaccins non vivants / les thérapies cellulaires, tissulaires et géniques) grâce à une véritable ingénierie du vivant (recombinaison génétique / extraction / purification).

(2)

## **B) Biosimilaire**

« Un médicament biosimilaire est similaire à un médicament biologique de référence (substance qui est produite à partir d'une cellule ou d'un organisme vivant ou dérivée de ceux-ci) qui a déjà reçu une autorisation de mise sur le marché. Le principe de biosimilarité s'applique à tout médicament biologique dont le brevet est tombé dans le domaine public. Ce médicament doit avoir des propriétés physico-chimiques et biologiques similaires, la même substance pharmaceutique et la même forme pharmaceutique que le médicament de référence. Enfin, l'efficacité et la sécurité doivent être équivalentes au médicament de référence. »

Les médicaments biosimilaires sont évalués, en Europe, à l'Agence européenne des médicaments (EMA) et par la Food Drug and Administration (FDA) outre-Atlantique (États-Unis), qui a adopté une définition similaire. Le premier biosimilaire mis sur le marché dans ces régions est l'Omnitrope (Somatropin, Sandoz/Novartis) en 2006.

## **2) Caractéristiques d'accès au marché**

Le marché des biosimilaires, précoce et en plein essor, présente des caractéristiques « marché » particulières (le pricing, la réglementation...) que nous allons étudier dans cette partie.

### **A) Maturité réglementaire**

Le marché pharmaceutique est l'un des plus réglementé car ce secteur stratégique impacte fortement les populations et leur santé, ce pourquoi il est important de bien cadrer le business des industries. C'est donc pour répondre aux besoins partagés des industriels, des patients et des états, que les agences du médicament compétentes ont, en synergie avec le privé, régulé l'activité. Une régulation qui explique les fortes disparités entre les régions et qui se traduit lors de la comparaison du nombre de biosimilaires disponibles sur le marché Européen et Américains (acteur de référence, souvent pris pour point de comparaison, à juste titre, car les États-Unis représentent 50% du marché pharmaceutique en valeur).

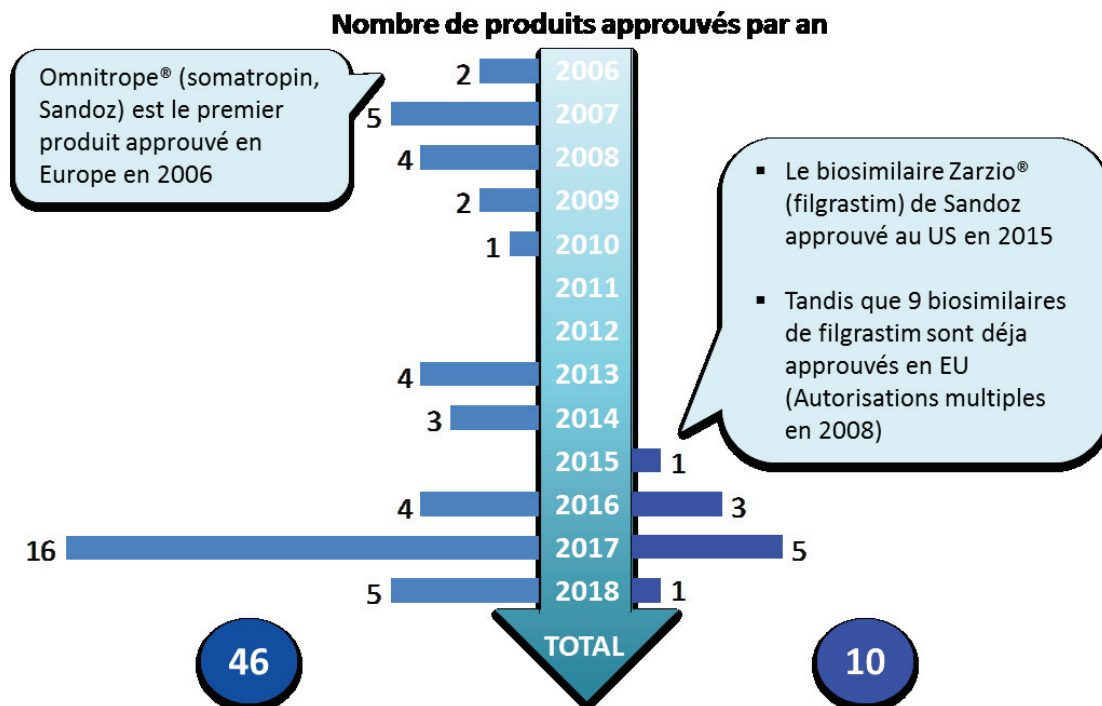


Figure 1 : Nombre de produits approuvés par an au Etats-Unis et en Union Européenne / Source : European medicine agency and Federal drug administration database

En effet, en nombre de biosimilaires disponibles sur le marché, l'Europe, représentée par l'EMA, a octroyé 46 AMM, et devance ainsi largement son homologue Américain, la FDA, qui n'en compte que 10.

Une avance qui s'explique par un climat réglementaire favorable à l'arrivée du biosimilaire. L'Europe s'est donc imposée, comme en atteste la figure ci-dessous, comme un paysage réglementaire attractif pour les entreprises pharmaceutiques souhaitant se lancer sur le marché du biosimilaire.

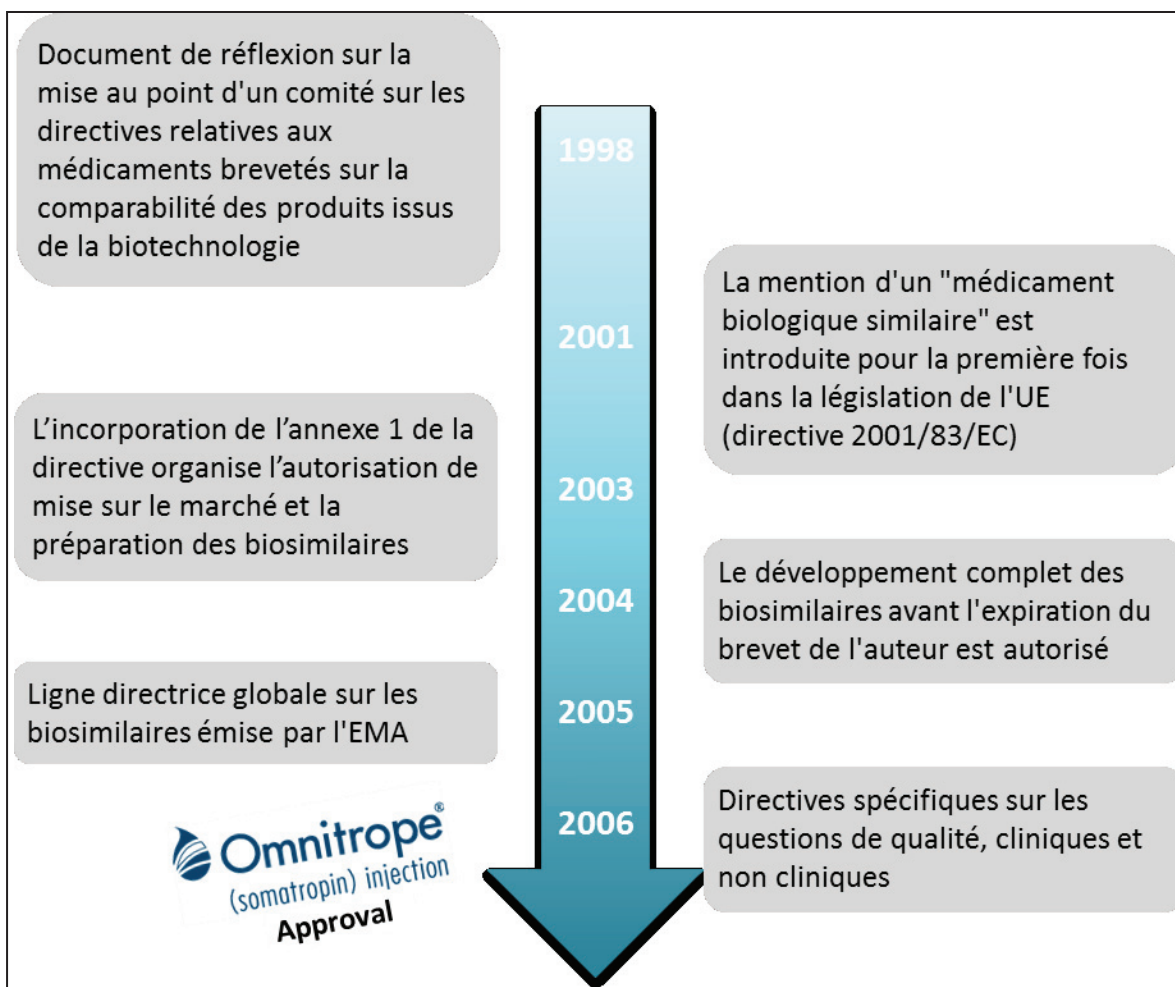


Figure 2 ; Avancées majeures dans la réflexion sur les biosimilaires / Source : - Schiestl et al., Drug Design, Development and Therapy (2017) - European Medicines Agency

Cette réglementation, depuis une quinzaine d'années, fait de l'Europe une zone géographique réglementairement favorable aux biosimilaires, d'autres facteurs renforcent la forte part de marché du Top 5 EU (50% du marché du biosimilaire mondial).

### (a) Market Access

Cette maturité réglementaire se traduit par un certain nombre de facteurs clés expliquant les différents taux de pénétration du biosimilaire, dont le market access. Celui-ci comprenant, les mécanismes de fixation des prix, l'évaluation des technologies de santé et les mécanismes de remboursement, présente des disparités entre pays Européens. En effet, chaque pays membre est libre de moduler l'implantation des biosimilaires sur son sol par une politique de market access plus ou moins attractive, ce qui explique cette hétérogénéité.

### (i) Evaluation

Au niveau, du processus d'évaluation des biosimilaires, on observe deux catégories :

- Une absence de dossier automatique d'évaluation des technologies de santé si le biologique de référence est approuvé et remboursé. Cependant il est possible de faire quelques requêtes spécifiques. L'Allemagne, l'Espagne et le Royaume-Uni sont dans cette catégorie.

(3) ; (4)

- Un dossier automatique de validation d'évaluation des technologies de santé, même si le biologique de référence est approuvé et remboursé. C'est une catégorie dans laquelle on retrouve la France, l'Italie et Russie.

(5)

### (ii) Pricing & remboursement

Au niveau des mécanismes de pricing, on retrouve deux types de fixation des prix : les prix négociés et les prix libres (comme pour une majorité de produits pharmaceutiques)

- La négociation, c'est-à-dire que le prix du biosimilaire correspond à un pourcentage de réduction par rapport au biologique de référence. Ce pourcentage est négocié entre l'entreprise pharmaceutique et les autorités compétentes, et celui-ci dépend de plusieurs facteurs (notamment celui d'un prix maximum). On retrouve dans cette catégorie, la France, l'Italie, la Russie et l'Espagne.
- Le prix libre, c'est-à-dire que le prix est fixé par l'entreprise pharmaceutique, cependant il peut y avoir des négociations au cas par cas, de manière individuelle et isolée. On retrouve dans cette catégorie, l'Allemagne et le Royaume-Uni.

Au niveau des mécanismes de remboursement, on observe un modèle commun à l'ensemble des pays de l'étude. Un modèle qui se base sur le taux de remboursement du biologique de référence, puisque les deux taux de remboursement sont identiques.

(6)



## **B) Conditions de mise à disposition aux patients**

Dans cette partie seront présentés les moyens disponibles aux industriels pour rendre accessible leurs traitements aux patients à travers les intermédiaires « classiques » du circuit médicamenteux. Mais aussi, les libertés, ou non, laissées aux professionnels de santé sur les prescriptions (interchangeabilité) et dispensations (substitution) qui régissent l'offre et ainsi les taux de pénétration des biosimilaires.

### **(a) Appels d'offres ou non**

- Deux types de moyens sont utilisés pour répondre à la demande. Ils offrent aux industriels de la pharmacie la possibilité de pénétrer les marchés publics ou privés.
  - Appels d'offres. Selon les pays, les appels d'offres peuvent concerner uniquement l'hôpital et pour d'autres l'hôpital et l'officine. Ces appels d'offres varient selon :
    - L'efficacité et le prix du produit (qualité du produit, packaging, dosage, services complémentaires)
    - Les options d'offres, que sont la classe ATC (système dans lesquelles médicaments sont divisés en plusieurs groupes selon l'organe ou le système sur lequel ils agissent, et selon leurs propriétés chimiques, pharmacologiques et thérapeutiques) et la molécule, en veillant à séparer les biologiques de référence des biosimilaires (7)
    - La durée de contrat, entre 12 et 36 mois
    - L'étendue géographique de l'offre,
      - ✓ Nationale, comme l'Allemagne
      - ✓ Régionale, comme l'Italie, l'Espagne, la Russie et le Royaume-Uni
      - ✓ Hospitalière, comme la France
  - Absence d'appel d'offre. Avec un processus de distribution standard en vente officinale.

## **(b) La prescription ou l'interchangeabilité**

Deux catégories de pays se distinguent sur la notion d'interchangeabilité, c'est-à-dire le fait pour le médecin de pouvoir prescrire le biosimilaire correspondant au biologique de référence.

- Les autorités donnent aux médecins le libre choix de prescrire des biosimilaires. Cas dont font partie la France, l'Italie, l'Allemagne et le Royaume-Uni. Ces autorisations se déclinent en plusieurs cas, tels que,
  - Initiation du traitement par les biosimilaires, comme la France, la Russie et l'Italie
  - Le changement de prescription au cours du traitement, comme la France, la Russie et l'Italie
  - Quotas, comme la France
- Pas de positionnement public sur la prescription des biosimilaires, comme l'Espagne.

## **(c) La dispensation ou la substitution**

On retrouve trois catégories pour ce type de changement permettant aux personnels officinaux de substituer le biologique de référence par le biosimilaire correspondant.

- Règlements légaux et guidelines permettant la substitution de manière restreinte (après avis du médecin), dont fait partie la France et la Russie
- Guidelines prohibant la substitution automatique, comme au Royaume-Uni et en Italie
- Règlementation interdisant la substitution automatique, comme en Allemagne et en Espagne

### 3) **Fabrication des biosimilaires**

Il n'existe des biosimilaires que pour les protéines thérapeutiques (Etanercept, Filgrastim...) et les anticorps monoclonaux (Rituximab, Infiximab), on évoquera, donc, uniquement leurs processus de production respectifs.

#### **A) La technique de l'ADN recombinant**

L'objectif de l'opération est de créer une lignée de cellules hôtes qui synthétiseront et libéreront la molécule d'intérêt : la protéine thérapeutique.

Les principales étapes à respecter lors du processus de fabrication consiste à choisir le gène codant pour la protéine d'intérêt thérapeutique, que l'on va lier au vecteur sauvage pour former le vecteur d'expression. Cette étape sera faite dans un premier temps, par des endonucléases qui « ouvrent » l'ADN receveur (souvent le plasmide) et l'ADN étranger (d'intérêt thérapeutique). Puis dans un deuxième temps par des ligases, qui vont « lier » les deux brins entre eux, et ainsi former l'ADN recombinant, qui sera par la suite intégré à une cellule hôte pour exprimer le gène d'intérêt.

Il faut ensuite choisir une cellule hôte appropriée pour transférer le vecteur d'expression. En effet, celui-ci, contenant l'ADN recombinant sera introduit soit dans une cellule procaryote soit dans une cellule eucaryote.

○ Dans une cellule procaryote :

✓ **Avantages**

- Croissance rapide et peu onéreuse, non pathogène pour l'homme
- Système génétique bien connu, nombreuses souches améliorées pour optimiser l'expression de la protéine
- Expression des gènes facilement contrôlable
- Nombreux vecteurs d'expression disponibles
- Bons rendements de production des protéines

- Production de la protéine recombinante sous forme de corps d'inclusion cytoplasmique ou sécrétée dans l'espace péri plasmique (Facilité de purification)

✓ Inconvénients

- Surexpression de la protéine recombinante (toxicité)
- Pas de modification post-traductionnelle
- Corps d'inclusion : protéine insoluble, mal repliée
- Protéines sécrétées dans l'espace péri plasmique : rendement moins important
- Utilisation des Tag : avantage pour la purification mais il faut ensuite les cliver (protéases onéreuses)
- Présence d'endotoxines bactériennes en large quantité

○ Dans une cellule eucaryote :

✓ Avantages

- Nombreux vecteurs d'expression disponibles
- Maturation proche de la protéine native
- Possibilité de produire des protéines chimères

✓ Inconvénients

- Culture des cellules difficile et coûteuse
- Croissance lente
- Cellules recombinées peu stables (perte des vecteurs)
- Faibles rendements

Cette étape du processus est appelée la transformation et est suivie d'une étape de sélection via un milieu spécifique, pour contrôler la bonne transfection et opérationnalité de la cellule recombinante.

Une fois que l'on aura obtenu les cellules recombinantes, on effectuera une cryogénéisation de celles-ci afin d'établir une banque de cellules exprimant le gène d'intérêt. La substance active sera ensuite produite à une échelle industrielle dans des bioréacteurs.

- Un bioréacteur, appelé également fermenteur ou propagateur, est un appareil dans lequel on multiplie des micro-organismes (levures, bactéries, champignons microscopiques, algues, cellules animales et végétales) pour la production de biomasse (écologie), ou pour la production d'un métabolite ou encore la bioconversion d'une molécule d'intérêt. (8)

Sera ensuite réalisée une purification de la substance active, une étape qui consiste à filtrer et centrifuger les protéines extraites pour éliminer les débris cellulaires et les particules indésirables ce qui permet de concentrer les protéines. Une vérification du produit sera, ensuite faite pour contrôler son efficacité et son immunogénicité. Puis l'étape de formulation, qui assure la stabilité de la protéine au niveau de la structure et de l'activité biologique. Et enfin les dernières étapes sont : le conditionnement et contrôle qui veillent et garantissent la stabilité et l'intégrité du médicament.

(9) ; (10)

## **B) Hybridome**

La technique des hybridomes a été développée en 1975 par César Milstein et Georges Köhler dans le but d'obtenir des anticorps monoclonaux.

Cette technique consiste à réaliser une injection d'un antigène dans la souris qui provoque une production de l'anticorps spécifique en réponse à l'antigène. On prélève la rate pour dissocier les cellules et ainsi isoler celles comprenant les plasmocytes (ou lymphocytes). L'étape suivante est la fusion des cellules isolées (lymphocytes producteurs d'anticorps) avec les cellules de myélome lymphoïde issues de la même lignée d'animaux (grâce au polyéthylène glycol qui provoque la fusion membranaire). Cela rend les cellules immortelles car divisible indéfiniment (caractéristique des cellules de myélome lymphoïde). Les hybridomes ainsi obtenus sont répartis dans des plaques multi puits afin que l'on ne retrouve qu'une cellule par puits. Ensuite, celles-ci sont cultivées sur un milieu sélectif, en effet les cellules myéломateuses utilisées ayant un gène non fonctionnel pour une enzyme intervenant

dans la synthèse des nucléotides-hypoxanthine - guanine - phosphoribosyl - transférase (HGRPT) sont incapables de survivre dans un milieu HAT (hypoxanthine aminoptérine thymidine). De cette façon seuls les hybridomes fusionnés survivent et servent à l'amplification par culture cellulaire.

On finira par repiquer les cellules productrices de manière à obtenir une banque de cellules. Une production en bioréacteur à échelle industrielle est par la suite réalisée.

Une fois cette production en grande quantité achevée, on sélectionne l'anticorps spécifique par des étapes de centrifugation, purification (par chromatographie ou précipitation) et concentration de façon à purifier l'anticorps d'intérêt. La dernière étape consiste à conditionner ces anticorps monoclonaux sous une forme stable (liquide ou en poudre) dans des flacons prêts pour la distribution.

Cependant un inconvénient important est à noter, une réaction immunitaire peut-être observée lors de l'injection chez le patient car ces anticorps monoclonaux sont produits chez les rongeurs. Pour régler ce problème, ont été conçu des anticorps spécifiques :

- Les anticorps "chimériques" sont obtenus par greffage des parties constantes d'immunoglobuline humaine sur les parties variables d'un anticorps de souris.
- Les anticorps "humanisés" sont produits par fermentation microbienne ou par des souris transgéniques contenant seulement une partie des gènes humains à l'origine des Anticorps. Ils sont potentiellement mieux tolérés dans l'organisme humain.

(11) ; (12) ; (13)

## 4) Résumé partie I

Les biosimilaires, médicaments encore méconnu du grand public, font partie des futurs relais de croissance importants pour l'industrie pharmaceutique. Ces médicaments, équivalents des médicaments princeps biologiques ayant perdu leurs brevets, pèsent aujourd'hui 3,4 milliards d'euros, ce qui attire les plus grands groupes mondiaux ainsi que les plus petits. Mais de nombreux challenges sont à relever pour faire partie des acteurs du marché. Le premier est la fabrication de ces médicaments, complexe et très coûteuse (de 10 à plus de 100 millions d'euros), s'ajoute une mise sur le marché spécifique différente dans chaque pays. En Europe, par exemple, de nombreuses disparités s'observent quant à la distribution, l'évaluation de leur prix, le remboursement, ainsi qu'aux conditions de mise à disposition aux patients. L'Allemagne et le Royaume-Uni sont au vu des éléments cités, les deux pays les plus favorables à l'arrivée des biosimilaires.

## **II) Comment se structurent les marchés du biosimilaire ?**

Cette partie, très axée sur les chiffres, prendra la forme d'une cartographie monde, suivie des pays et enfin des stratégies concurrentes.

### **1) Généralités**

#### **A) Objectif des travaux**

L'objectif des travaux est ici d'analyser les marchés nationaux afin d'obtenir une vision claire en termes de, taille, part de marché, molécule, concurrence ou encore facteurs clefs de pénétration.

#### **B) Méthode**

La première étape était l'analyse des bases de données Evaluate Pharma et IQVIA Analytics qui a permis d'évaluer la taille du marché, la concurrence, les fabricants ainsi que les entreprises pratiquant le « Licensing-in ».

➤ Pour IQVIA Analytics,

- Le premier niveau de tri « les segments » offre la possibilité de sélectionner certaines parties du marché (NB : seulement 5 segments sont possibles en même temps). C'est-à-dire, par exemple, de ne sélectionner, que les segments, country (France), pharmaceutical molecule name (etanercept), biologic / non biologic (biologic), pour étudier les parts de marché de l'etanercept en France.
- Le deuxième niveau de tri « les rows » vient quant à lui classifier le marché selon le besoin de l'étude (seulement 2 rows sont



possibles en même temps). Pour continuer, l'exemple pris au-dessus, la classification sera faite avec les rows, generic / non generic puis channel.

- Ensuite, une fois la recherche lancée, le choix des valeurs des données restera constant tout au long de l'étude, ce qui permettra de comparer les résultats entre eux (€ LC / MAT Q 2018 / Absolute).
- Enfin, le résultat de cet exemple permettra de mettre en évidence les parts de marché de l'etanercept en France entre le non generic et le biocomparable et entre l'hôpital et l'officine sur chaque année de la période MAT 2013 – MAT 2018.

➤ Pour Evaluate Pharma

- Le premier niveau « set report components » sélectionne une partie de marché selon le scope de l'étude choisie (différents composants sont possibles).
- Le deuxième niveau « sort » permet de classer les données dans un ordre voulu par l'opérateur (il suffit de cliquer sur sort à côté du menu déroulant component).
- Ensuite, le choix des set report options, se fait dans l'encart à droite et permet de choisir, notamment la devise dans laquelle sortiront les valeurs (€ LC / million).
- Une fois la recherche lancée puis extraite sur Excel, la base sera optimisée notamment via, la suppression de lignes comprenant des données manquantes (colonnes generic name / reference brand / company), les lignes avec une Worldwide phase (abandoned / suspended / withdraw / disposed), les lignes avec un generic name développé par une même company pour le même référence brand (en gardant le Worldwide statut le plus développé).

NB :

- Pour les groupes où seules les molécules en R&D étaient intéressantes pour l'étude, seuls les generic name non encore marketed ont été gardés.
- Pour la catégorie marketed, les generic name conservés étaient ceux qui étaient déjà au moins une fois marketed.

➤ L'ensemble de ces recherches a permis de construire la base d'analyse nécessaire à l'évaluation du marché des biosimilaires :

- Sur le périmètre géographique choisi (Top 5 EU « France, Germany, Italy, Spain, UK », plus la Russie)
- Sur la période de temps choisie, étude rétrospective (2013 – 2018) suivi d'un forecast à 2024.
- Le traitement de ces données a permis de faire ressortir les indicateurs nécessaires à l'analyse, à savoir :
  - L'évolution des ventes entre 2013 et 2018
  - Les produits et acteurs présents sur le marché
  - Les parts de marché des principaux acteurs

En parallèle, AEC Partners (un cabinet de consulting spécialisé en stratégie et fusion-acquisition pour les entreprises du secteur santé) étudiait les biosimilaires (avec un scope plus large comprenant 12 pays : Canada / France / Allemagne / Roumanie / Italie / Brésil / Espagne / Turquie / Australie / Royaume-Uni / Pays-Bas / Suède). L'étude menée au sein de Servier Monde permettait ainsi de challenger leurs données et de visualiser la problématique sous un autre angle. Ils ont de leur côté réalisé des entretiens individuels avec des experts internes et externes, via un questionnaire et via leur connaissance du secteur. Ils ont aussi réalisé une prévision sur 2018-2024 dont le résultat est sensiblement le même que celui présenté dans cette thèse, bien que nous n'ayons pas utilisé les mêmes méthodes. En effet leur méthode plus complexe, s'est basée sur une construction du chiffre d'affaires de chaque molécule en fonction des taux de pénétration historiques, puis sur une consolidation du chiffre d'affaires.

Leur méthodologie se présente comme ceci :

« Trois modèles différents pour les États-Unis, l'Europe et le reste du monde, car ils ont des dates d'expiration des brevets et des tendances d'adoption différentes (Hypothèse : Reste du monde = dates d'expiration des brevets de l'UE).

- Hypothèse : le reste du monde et l'Europe ont une pénétration et une tendance de prix similaire
- Taux de croissance des molécules : le CAGR annuel de la molécule est considéré comme équivalent au CAGR des 2 dernières années avec une réduction annuelle de

15% du taux d'évolution des molécules établies ; toutefois, pour les nouvelles molécules, la croissance en 1ère année a été prise en compte + 100% et une réduction de 40% de l'évolution annuelle

- Taux de pénétration : le taux de pénétration des biosimilaires est considéré comme équivalent au taux de pénétration moyen du Remicade® dans les 12 pays d'intérêt (seule molécule de 2ème vague avec suffisamment de données historiques IQVIA) pour l'Europe et le reste du monde et pour Lantus® aux États-Unis (seule molécule avec suffisamment de données historiques sur IQVIA)
- Tendances tarifaires : la réduction de prix des biosimilaires est considérée comme équivalente à la réduction de prix moyenne du Remicade® dans les 12 pays d'intérêt pour le reste du monde et l'Europe et de Lantus® aux États-Unis

Pour les biosimilaires existants, nous avons appliqué le taux de croissance annuel prévu par Evaluate Pharma (jusqu'en 2023) avec une tendance constante pour les biosimilaires de 1ère vague et une croissance régulière pour les biosimilaires de 2ème vague (à partir de 2023).

En comparaison, nous avons effectué une combinaison de multiples prévisions réalisées par des agences de consulting, en supprimant les estimations extrêmes qui affectent de manière conséquente les moyennes et médianes et plus généralement les statistiques. De plus j'ai comparé l'ensemble de ces moyennes et médianes à des prévisions réalisées via Excel. Des prévisions réalisées, par le calcul de la pente de la droite, que j'ai prolongé jusqu'en 2024 pour m'assurer que les ordres de grandeurs étaient semblables.

NB : Lorsque je trouvais des écarts très importants (plus du double du marché en valeur), cela correspondait souvent avec une vision différente du taux de pénétration sur le marché des Etats-Unis, qui représente 50% du marché pharmaceutique mondial en valeur.

## **2) Le marché des biosimilaires**

### **A) Global**

#### **(a) Le marché en valeur et sa croissance dynamique**

En 2017, l'industrie du médicament représentait 867 milliards d'euros de chiffre d'affaires, avec un taux de croissance de +6%. Les Etats-Unis restent de loin le premier marché mondial avec 45% de part de marché, suivi du Top 5 EU représentant 16.5% de part de marché et par le Japon à 7.8%. Il est important de noter une progression des pays émergents, notamment la Chine et le Brésil qui comptent 10.7% de parts de marché à eux deux.

Ce marché pharmaceutique peut se découper en trois entités concentriques que sont le marché pharmaceutique mondial total, qui englobe le marché des biologiques mondial, qui englobe lui-même le marché des biosimilaires. Sur la figure suivante on peut observer ces trois marchés et observer que les marchés ont des taux de croissance (CAGR 2013-2017) différents (respectivement +7% / +13% / +52.6%). Ce qui se traduit par une augmentation des parts de marché du biosimilaire par rapport au marché des biologiques et du marché total.

(14)

## Marché pharmaceutique mondial (2017)

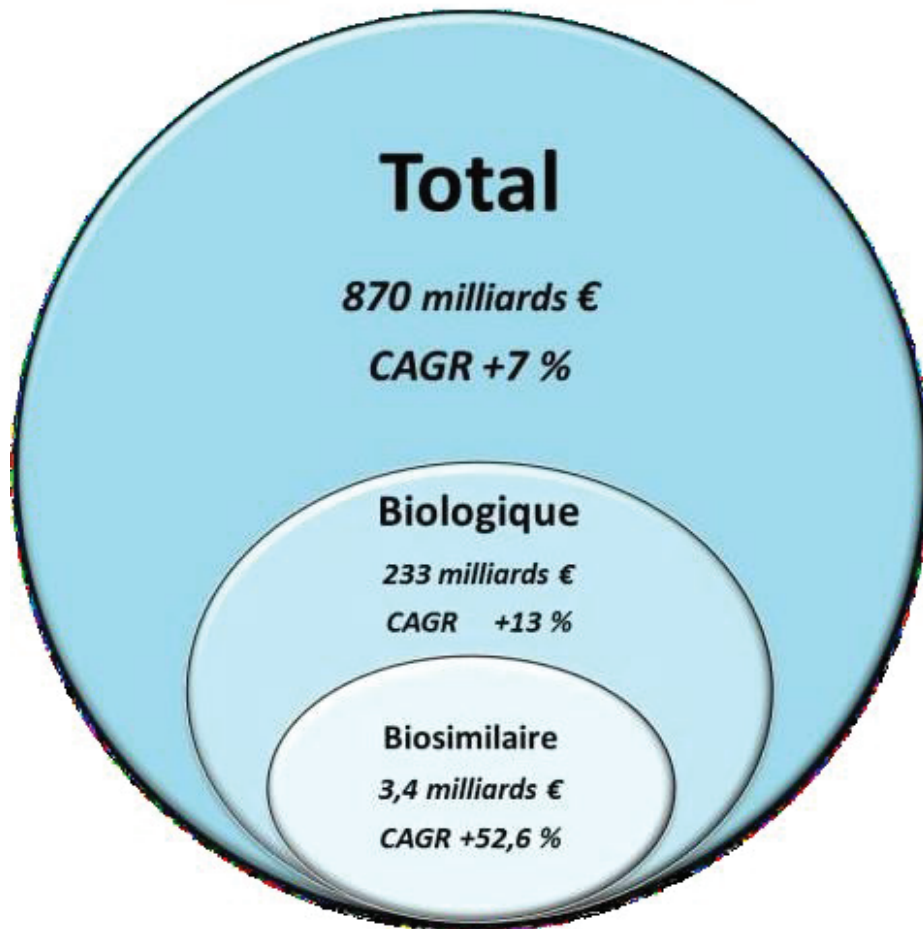


Figure 3 ; Le marché pharmaceutique mondial total en 2017 / Source : IQVIA

Lorsque l'on s'intéresse à la croissance de la période 2016-2017, le marché des biosimilaires croît à +96%. On observe donc une explosion du marché. Un phénomène qui s'explique par l'arrivée sur le marché des biosimilaires anti TNF et des insulines glargine. Les gains de part de marché sont donc encore plus importants sur cette période, le marché suit une évolution exponentielle.

## (b) Accélération de sa croissance

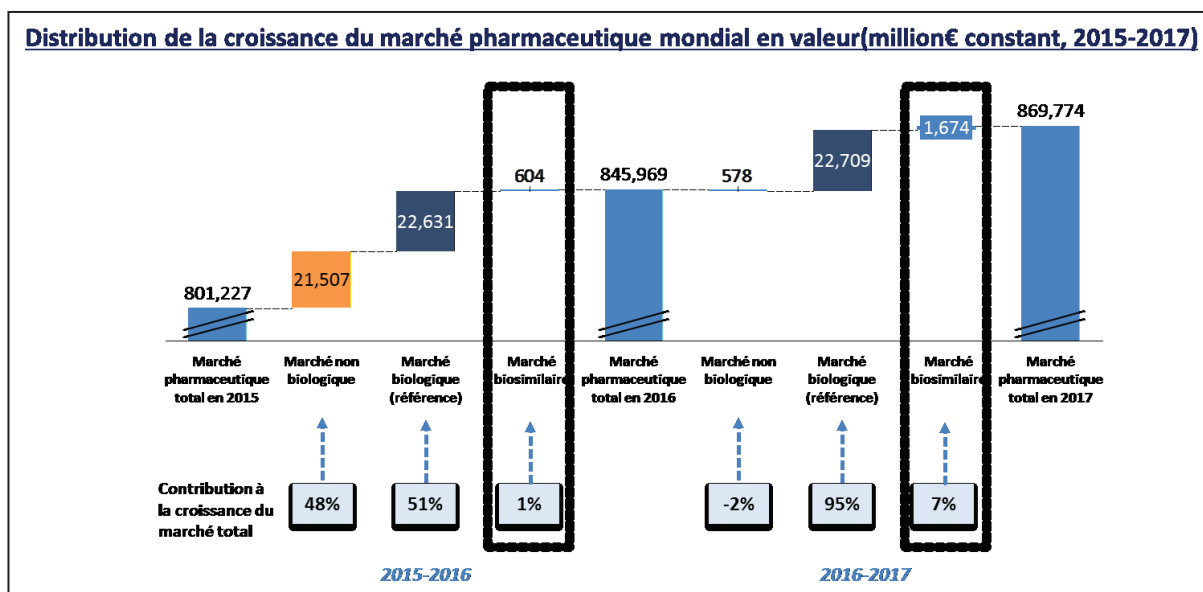


Figure 4 : Distribution de la croissance du marché pharmaceutique mondial en valeur (million € constant en 2015-2017) / Source : IQVIA + Evaluate Pharma

Selon la figure ci-dessus, on retrouve l'explosion du marché à travers la distribution de la croissance. En effet, la croissance du biosimilaire en 2017, représentait 7% de la croissance total du marché contre seulement 1% en 2016, ce qui témoigne de la forte évolution de ce segment.

## (c) Répartition des classes ATC

La répartition du marché des biosimilaires en fonction de la classe ATC fait apparaître 5 classes thérapeutiques majeures qui sont la classe L4B (Anti-TNF products, Infliximab et Etanercept), A10C (Human insulins and analogues, Insuline glargine), L3A (Immunostimulating agents excluding interferons, Filgrastim), B3C (Erythropoietin products, Epoetin alfa, zeta et kappa), H4C (Growth hormones, Somatropine). On peut noter qu'avant 2017, peu de biosimilaire en oncologie (L1G-Monoclonal antibody antineoplastics, Rituximab) était présent sur le marché.

#### (d) Les concurrents

L'observation des parts de marché des concurrents met en évidence avec ce graphique, que les 3 plus gros concurrents possèdent 65% des parts de marché biosimilaire mondial en valeur et que le groupe Servier (Egis + Biogaran) est 8<sup>ème</sup> avec 1.7%.

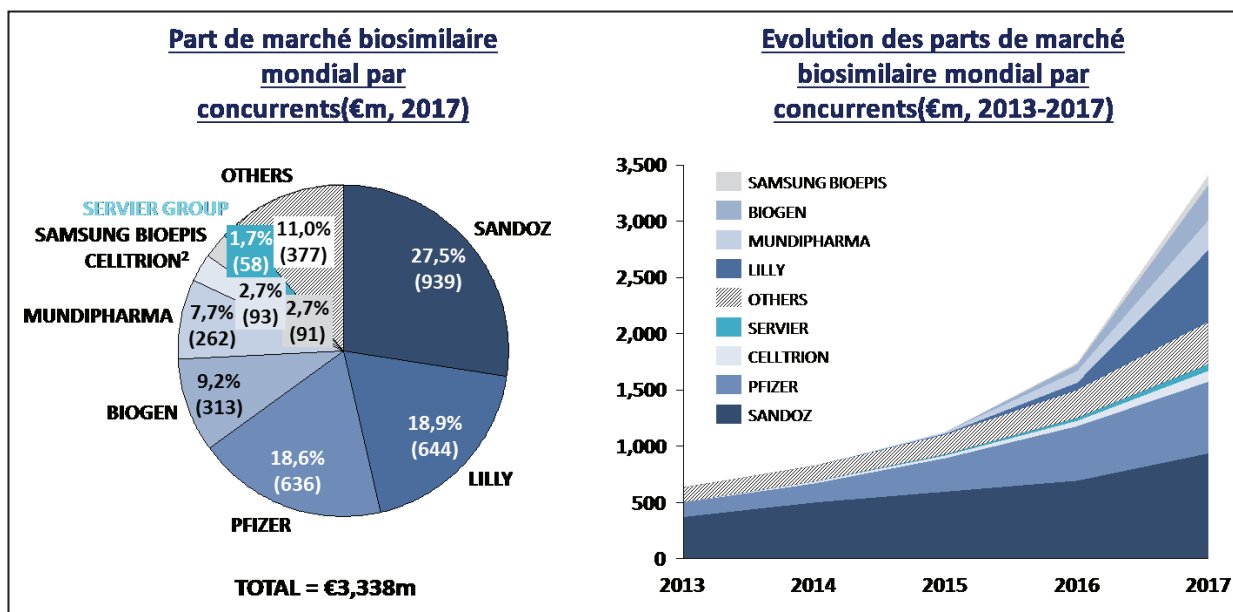


Figure 5 ; Part de marché mondial des biosimilaires par concurrents de 2013 à 2017 / Source : IQVIA + Evaluate Pharma

Si l'on analyse de plus près les ventes, on observe que les leaders ont un chiffre d'affaires plus ou moins diversifié avec une forte première expérience dans les médicaments biologiques de référence.

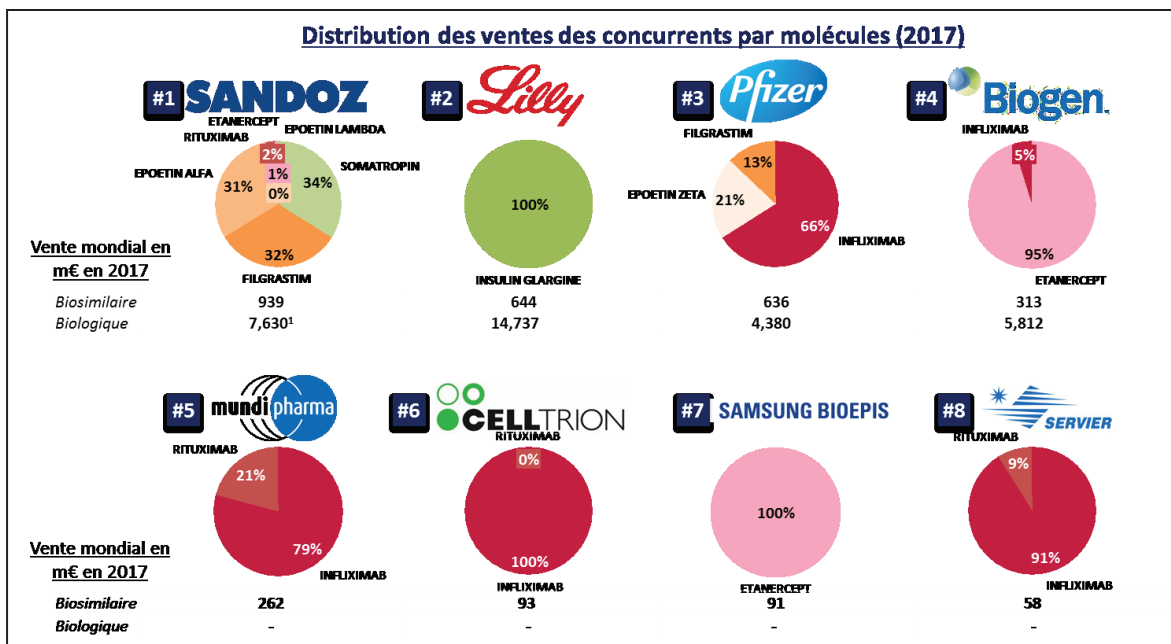


Figure 6 : / Distribution des ventes par molécules des concurrents en 2017 / Source : IQVIA + Evaluate Pharma



## B) Pays

En ce qui concerne les pays focus de l'étude, ils représentent 17% du marché global, 17% du marché des biologiques mais surtout 50% du marché des biosimilaires.

### Marché pharmaceutique de notre focus (2017)

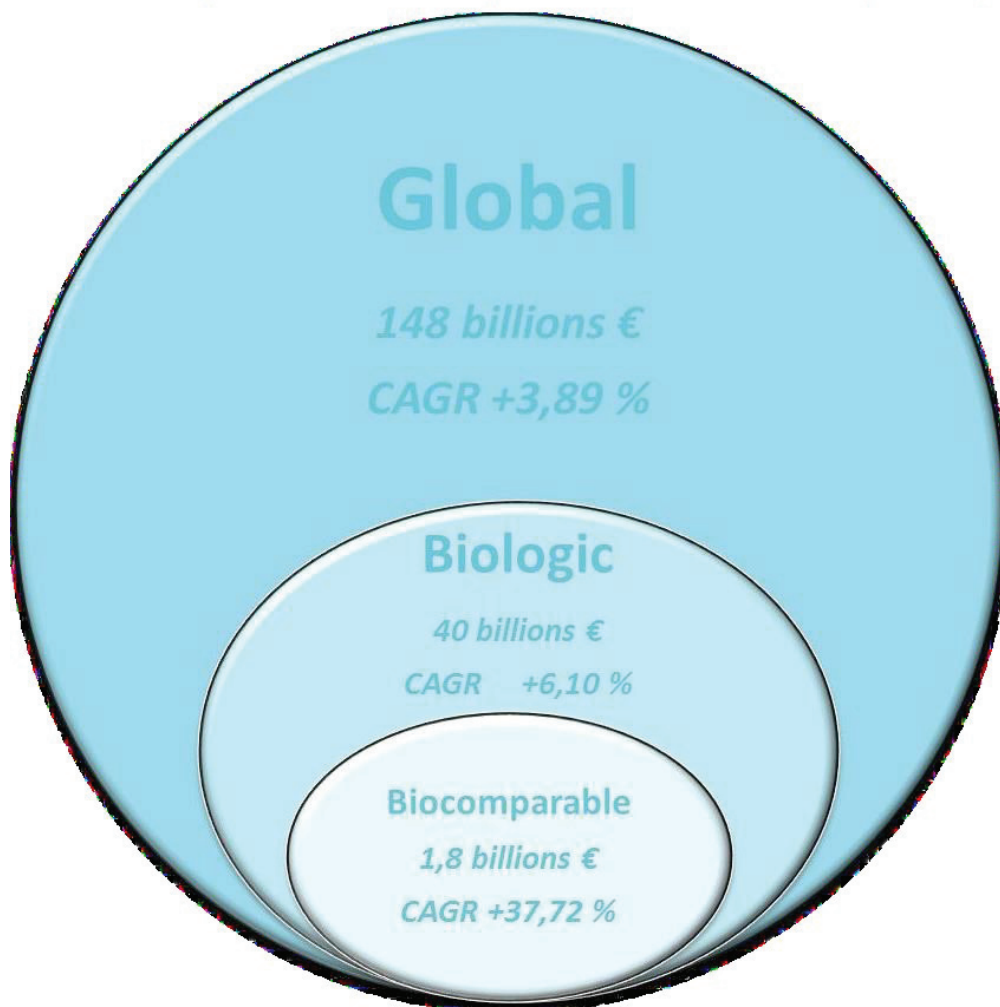


Figure 7 ; Marché pharmaceutique total du focus en 2017 / Source : IQVIA + Evaluate Pharma

Le marché du biosimilaire est soutenu par le Top 5 EU + la Russie (de manière marginale) cependant comme en atteste la figure ci-dessus, les CAGR sont moins importants dans les trois cercles, ce qui montre que la croissance du marché pharmaceutique dans son ensemble n'est pas tirée par notre focus. Il est à noter pour l'étude, que la croissance du marché biosimilaire passe de +52% au niveau mondial à +38% au niveau du focus. Ce qui laisse envisager que le focus a un marché beaucoup plus mature que le reste du monde et que c'est donc en dehors du focus que la croissance sera la plus forte.

(a) Tableau comparatif par pays

Critères décisionnels par pays		Allemagne	France	Royaume-Uni	Italie	Espagne	Russie	Facteurs jugés
Taille du marché en 2017	en valeur millions €	455	278	428	411	207	10	Définition de l'attractivité économique
	CAGR*1	41,9%	29,0%	60,1%	33,4%	26,2%	44,1%	
	en % biosimilaires / marché total pharmaceutique	1,2%	0,9%	2,1%	1,5%	1,1%	0,1%	
Distribution des classes ATC*2	Top 3 classes ATC*2 en	L (77%) > B (12%) > H (6%)	L (71%) > B (14%) > H (9%)	L (96%) > H (2%) > B (1%)	B (61%) > L (33%) > A (3%)	L (55%) > B (31%) > H (7%)	L (77%) > B (21%) > H (2%)	Définition des segments potentiels
	Focus sur la classe "L"	-Domination des L4B*3 et L3A*5 -Explosion future des L1G*4 due aux nombres importants de chutes de brevets	-Domination des L4B*3 et L3A*5 -Explosion future des L1G*4 due aux nombres importants de chutes de brevets	-Domination des L4B*3 et L3A*5 -Explosion future des L1G*4 due aux nombres importants de chutes de brevets	-Domination des L4B*3 et L3A*5 -Explosion future des L1G*4 due aux nombres importants de chutes de brevets	-Domination des L4B*3 et L3A*5 -Explosion future des L1G*4 due aux nombres importants de chutes de brevets	-Domination des L4B*3 et L1G*4 due aux nombres importants de chutes de brevets a vec plus de retard que les autres pays Européens	
Canaux de distribution	Hospitalier / Officiel	Molécule-dépendant	Molécule-dépendant	Hospitalier	Hospitalier	Hospitalier	Molécule-dépendant	Fort implication de la filiale pour étudier le canal de distribution et la force commerciale à mobiliser
Taux de pénétration et part de marché		Très fort	Faible	Très fort	Irrégulier	Irrégulier	Faible	Priorisation des cibles actuelles et à venir
Evolution des prix		Baisse	Baisse	Baisse	Baisse	Baisse	Baisse	Implication de la filiale pour son expertise sur les mécanismes de fixation des prix du pays (remises arrières)
First-to-market avantage		Très important, le 1er arrivé à 3 fois plus de PDM*5	Très important, le 1er arrivé à 3 fois plus de PDM*5	Très important, le 1er arrivé à 4 fois plus de PDM*5	Important, le 1er arrivé à 2 fois plus de PDM*5	Important, le 1er arrivé à 2 fois plus de PDM*5	Très important, le 1er arrivé à 10 fois plus de PDM*5	Importance du timing qui conditionne le ROI
Décision Opérationnelle		Cible prioritaire	Cible potentielle non prioritaire	Cible prioritaire	Cible potentielle non prioritaire	Cible non prioritaire	Cible non prioritaire	Deux cibles prioritaires, l'Allemagne et le Royaume-Uni. Formation d'équipe transverse impliquant les filiales

1 / CAGR = Compound annual growth 2 / ATC = Anatomique, thérapeutique et chimique 3 / L4B = Anti-TNF produit 4 / L1G = Monoclonal antibody antineoplastics 5 / PDM = Parts de marché

## **(b) Allemagne**

### **(i) Le marché en valeur**

L'Allemagne est le plus important marché pharmaceutique Européen en valeur (CA global). Il l'est également en biosimilaire, évalué à 455 millions d'euros en 2017, avec un CAGR de +41.92%, celui-ci est en constante évolution. Cependant sa taille reste marginale face au marché total, les parts de marché suivantes le confirment : biosimilaire / total = 1.20% ; biosimilaire / biologique = 3.71% et biologique / total = 32.25%.

### **(ii) Evolution des prix**

Le prix du biosimilaire est un facteur important pour :

- un industriel envisageant une mise sur le marché de biosimilaire et souhaitant anticiper la réduction de prix par rapport au biologique de référence
- un laboratoire de biologique de référence voulant anticiper la chute des prix après expiration de ses brevets
- un état désirant réaliser des économies grâce à l'arrivée des biosimilaires sur le marché

On observe l'évolution des prix sur les molécules pour lesquelles on peut obtenir le prix une année avant l'entrée sur le marché du biosimilaire. Seules trois molécules (etanercept / infliximab / rituximab) biosimilaires sont disponibles sur le marché c'est donc elles qui permettent de calculer l'évolution du prix. Le calcul se résume à « Prix du biosimilaire / Prix du biologique un an avant l'entrée du biosimilaire sur le marché » en pourcentage d'évolution.

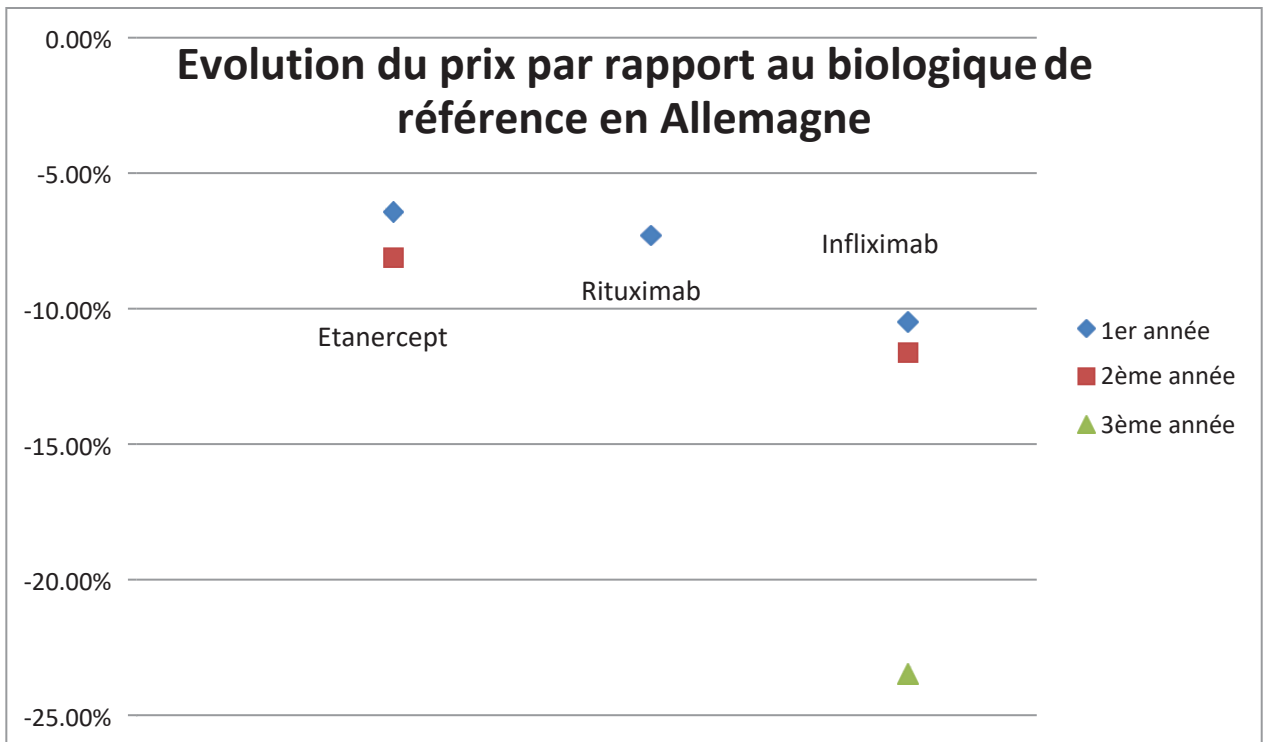


Figure 8 ; Evolution du prix par rapport au biologique de référence en Allemagne / Source IQVIA + Evaluate pharma

En Allemagne, on observe des baisses de prix globales allant de -6% à -24%. Les prix chutent tous dès la première année entre -6% et -10% puis diminuent progressivement la deuxième. Ce n'est qu'à la troisième année que le prix baisse considérablement (voir infliximab, seul exemple ci-dessus).

Ce graphique représente l'évolution minimale du prix des molécules sorties récemment (infliximab, etanercept et rituximab). Les valeurs données par IQVIA ne comptent pas les possibles réductions faites aux hôpitaux, grossistes, officines, ce qui ne permet pas de déterminer le prix réel d'achat. En effet il faudrait pour gagner en précision, obtenir les factures réelles (nettes remises).

### (iii) Taux de pénétration et part de marché

Les parts de marché sont un élément essentiel de l'étude, elles témoignent de la réussite des produits sur la durée. Pour les calculer, on comparera le marché du biosimilaire X par rapport au marché total de la molécule X. Ainsi, en faisant le ratio, on obtiendra les parts de marché du biosimilaire par molécule en fonction du temps.

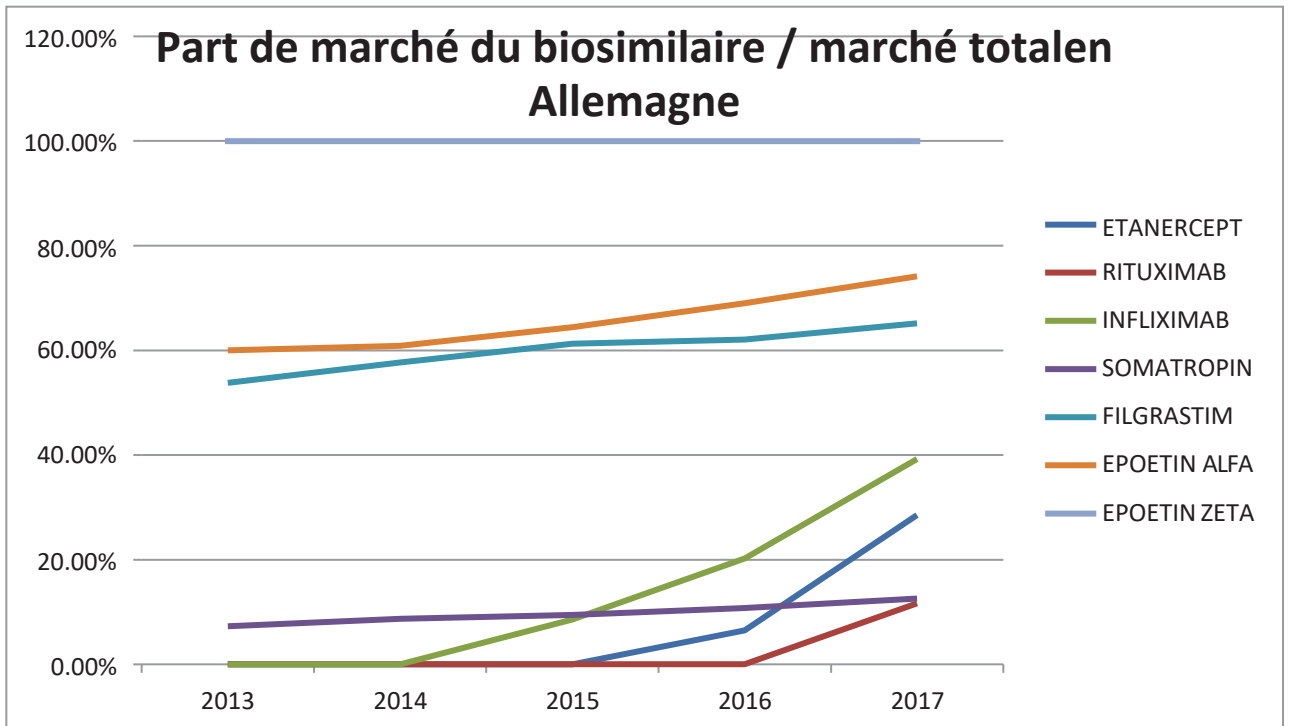


Figure 9 ; Part de marché du biosimilaire / marché total en Allemagne / Source : IQVIA + Evaluate Pharma

En Allemagne, les taux de pénétration sont importants pour les molécules disponibles sur le marché avant 2013, comme l'époétin zeta, l'époétin alfa et le filgrastim, seule la somatropine ne parvient pas à intégrer le marché comme les autres. Pour les molécules plus récentes, comme l'infliximab (2014), l'etanercept (2015) et le rituximab (2016) les taux de pénétration sont très forts puisqu'ils doublent ou plus chaque année. Conclusion, l'Allemagne réagit très favorablement à l'implantation des biosimilaires et possède un potentiel d'expansion important avec l'arrivée de ces nouveaux produits dans les années à venir.

#### (iv) Canaux de distribution

Les canaux de distribution sont un facteur essentiel pour l'implantation. La décomposition des ventes par canaux de distribution (hôpital vs officine) révèle deux catégories de pays : molécule-dépendant ou à distribution majoritairement hospitalière (cf résumé tableau fiche pays).

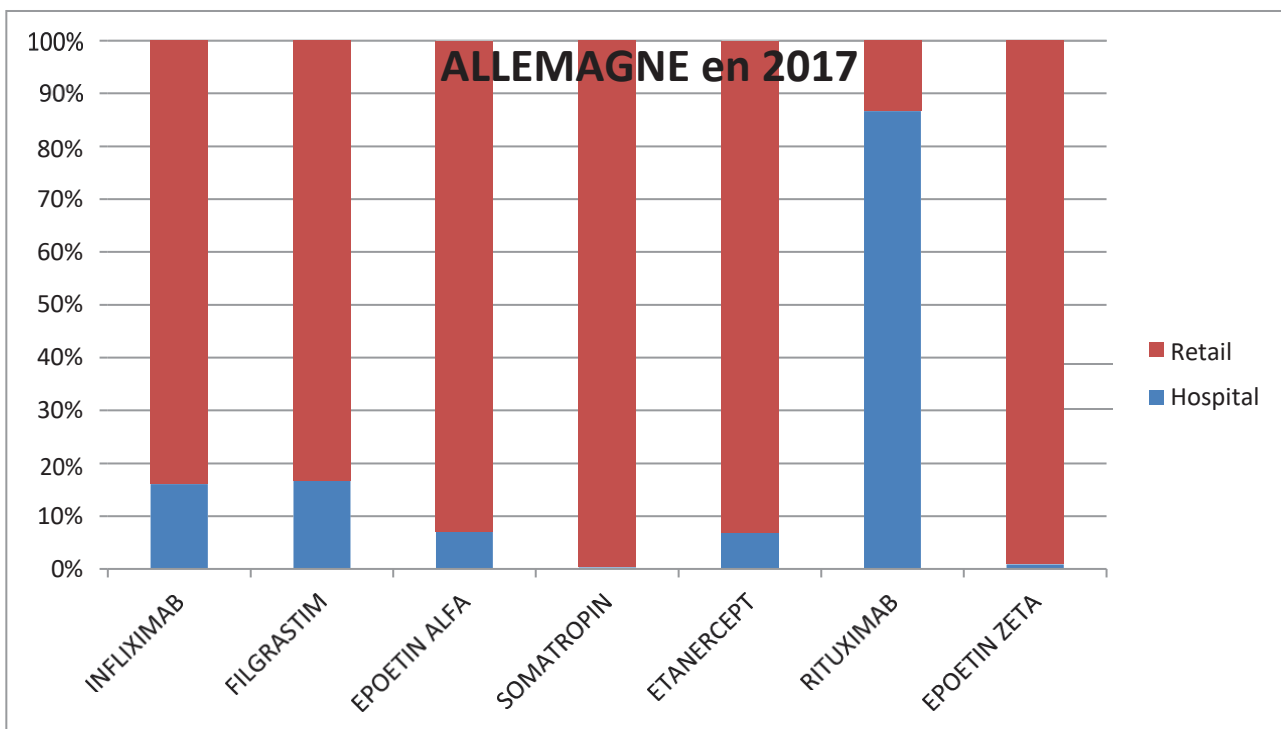


Figure 10 ; Répartition des ventes en fonction des canaux de distribution en Allemagne en 2017 / Source : IQVIA + Evaluate Pharma

En Allemagne, on observe un système molécule-dépendant. En effet, cohabitent aussi bien des molécules à distribution majoritairement hospitalière (ex : rituximab) qu'officinale (ex : somatropine). Une étape primordiale lors du lancement d'un biosimilaire sera l'étude du canal de distribution, hospitalier ou officinal, car en fonction les stratégies commerciales ne seront pas les mêmes. C'est la connaissance des filiales sur la législation, les modes de prescription et de dispensation, qui est essentielle pour mener à bien ces stratégies.

#### (v) Distribution des classes ATC

En observant, la répartition du marché des biosimilaires en fonction des classes ATC, on constate la présence de 5 classes thérapeutiques dont :

- une majoritaire, la classe « L » qui regroupe les antinéoplasiques et les immuno-modulateurs (75%)
- la classe « B » comprenant les produits sanguins (11%)
- la classe « H » avec les hormones systémiques

Il est, aussi, important de noter que seules neuf molécules sont disponibles sur le marché (les biosimilaires de l'époétin alfa, l'époétin zeta, le filgrastim, l'étanercept, l'infliximab, le rituximab, la somatropin, la follitropin alfa ainsi que l'insuline glargine), dont le détail du chiffre d'affaires est en annexe.

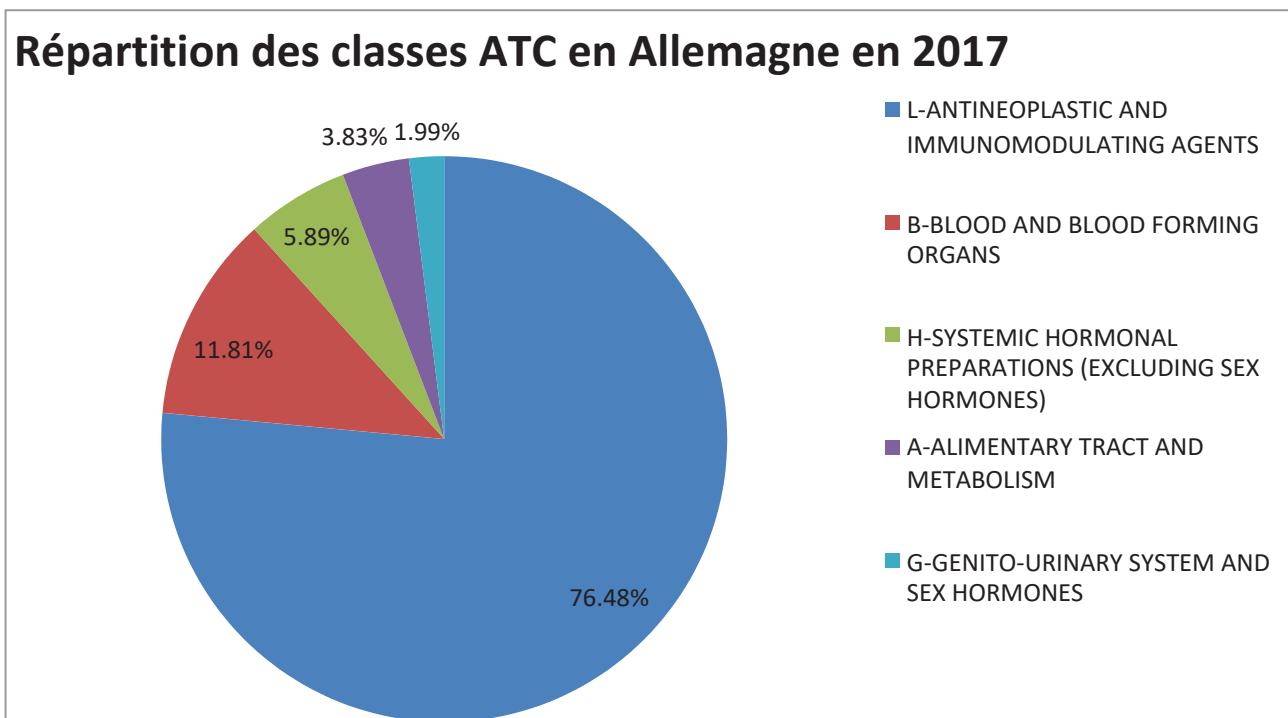


Figure 11 ; Répartition des classes ATC en Allemagne en 2017 / Source : IQVIA + Evaluate Pharma

Lorsque l'on précise le champ de l'étude, focus sur la « L », on observe une répartition inégale entre les trois sous-classes ATC (classes ATC 3). En effet, on observe une explosion de la classe L4B (les anti-TNF) depuis 2015, une constance de la classe L3A (immuno-modulateur) et enfin une émergence de la classe L1G (les antinéoplasiques) depuis les années 2016-2017.

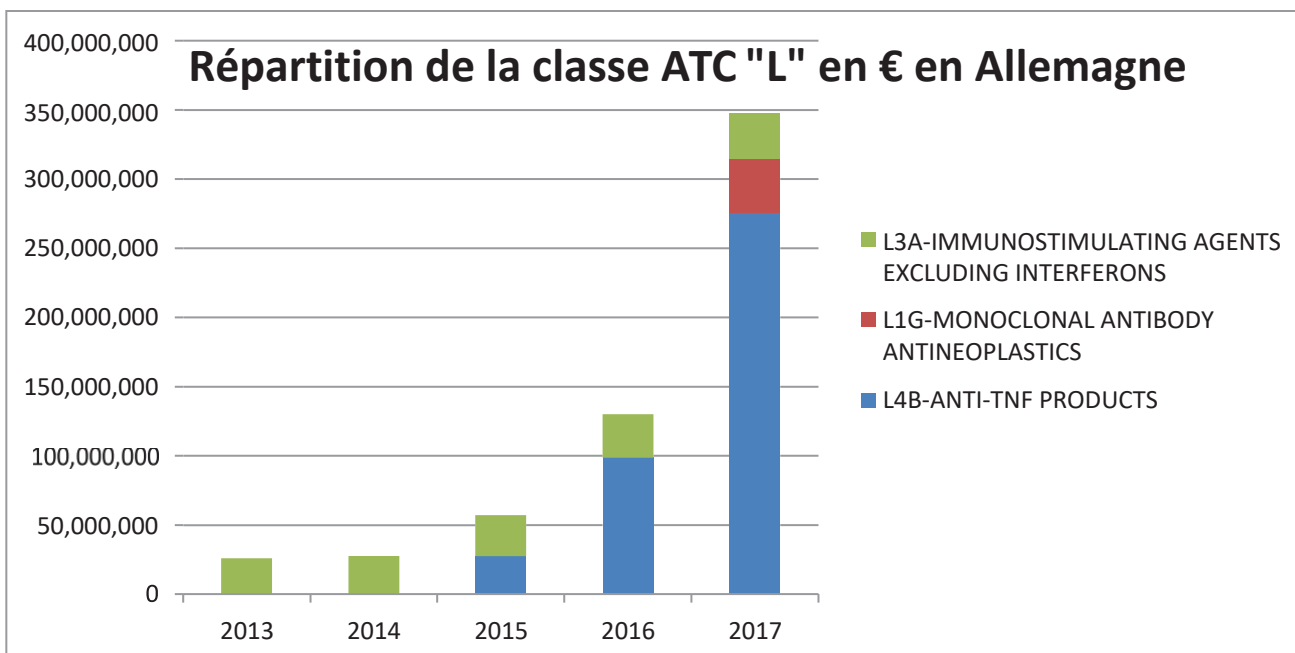


Figure 12 ; Répartition de la classe ATC "L" en "€" en Allemagne / Source : IQVIA + Evaluate Pharma

La classe L1G se développe depuis 2016-2017 mais devrait exploser dans les années à venir au vu des chutes de brevets dans le domaine public. Effectivement, si l'on observe les tops ventes biologiques ayant une expiration de brevet avant 2027, on retrouve beaucoup de molécules appartenant à cette classe (avec Avastin, Opdivo, Keytruda, Perjeta, Erbitux et Yervoy).

#### (vi) First-to-market avantage

Le fait d'être le premier sur le marché est un point important de l'analyse. Il s'agit ici de mettre en évidence les parts de marché en fonction de la date d'obtention de l'AMM. Dans cette figure, on juxtapose à droite la date d'obtention de l'AMM (de 1 « biologique de référence » à 4 « dernier biosimilaire arrivé sur le marché ») et à gauche, les parts de marché moyennes obtenues sur les molécules (etanercept, infliximab et rituximab).





1	73,54%
2	18,57%
3	6,55%
4	1,34%

Figure 13 ; Répartition des parts de marché en fonction de l'ordre d'arrivée sur le marché en Allemagne / Source : IQVIA + Evaluate Pharma

En Allemagne, les princeps (de l'etanercept, du rituximab et de l'infliximab) ont toujours de fortes parts de marché. Cependant, avec l'arrivée des biosimilaires, le marché du biologique de référence s'érode. Les parts de marché qu'ils acquièrent sont fortement corrélées avec les dates d'obtention d'AMM (plus la date d'obtention est précoce, par rapport aux concurrents, plus la part de marché sera importante). La course à la mise sur le marché Allemand est donc très importante car elle régit les parts de marché futures.

### (c) France

#### (i) Le marché en valeur

La France est le deuxième plus gros marché pharmaceutique Européen en valeur mais seulement le quatrième plus important en termes de biosimilaire. En effet évalué à 278 millions d'euros en 2017, avec un CAGR de +28.99%, celui-ci reste très marginal par rapport aux autres pays Européens. Par rapport au marché pharmaceutique total, le biosimilaire représente 0.92% (biosimilaire / total) tandis que le biologique 29.07% (biologique / total). Le biosimilaire représente 3.16% (biosimilaire / biologique) du biologique.

#### (ii) Evolution des prix

Le prix du biosimilaire est un facteur important pour :

- un industriel envisageant une mise sur le marché de biosimilaire et souhaitant anticiper la réduction de prix par rapport au biologique de référence
- un laboratoire de biologique de référence voulant anticiper la chute des prix après expiration de ses brevets

- un état désirant réaliser des économies grâce à l'arrivée des biosimilaires sur le marché

On observe l'évolution des prix sur les molécules pour lesquelles on peut obtenir le prix une année avant l'entrée sur le marché du biosimilaire. Seules trois molécules (etanercept / infliximab / rituximab) biosimilaires sont disponibles sur le marché c'est donc elles qui permettent de calculer l'évolution du prix. Le calcul se résume à « Prix du biosimilaire / Prix du biologique un an avant l'entrée du biosimilaire sur le marché » en pourcentage d'évolution.

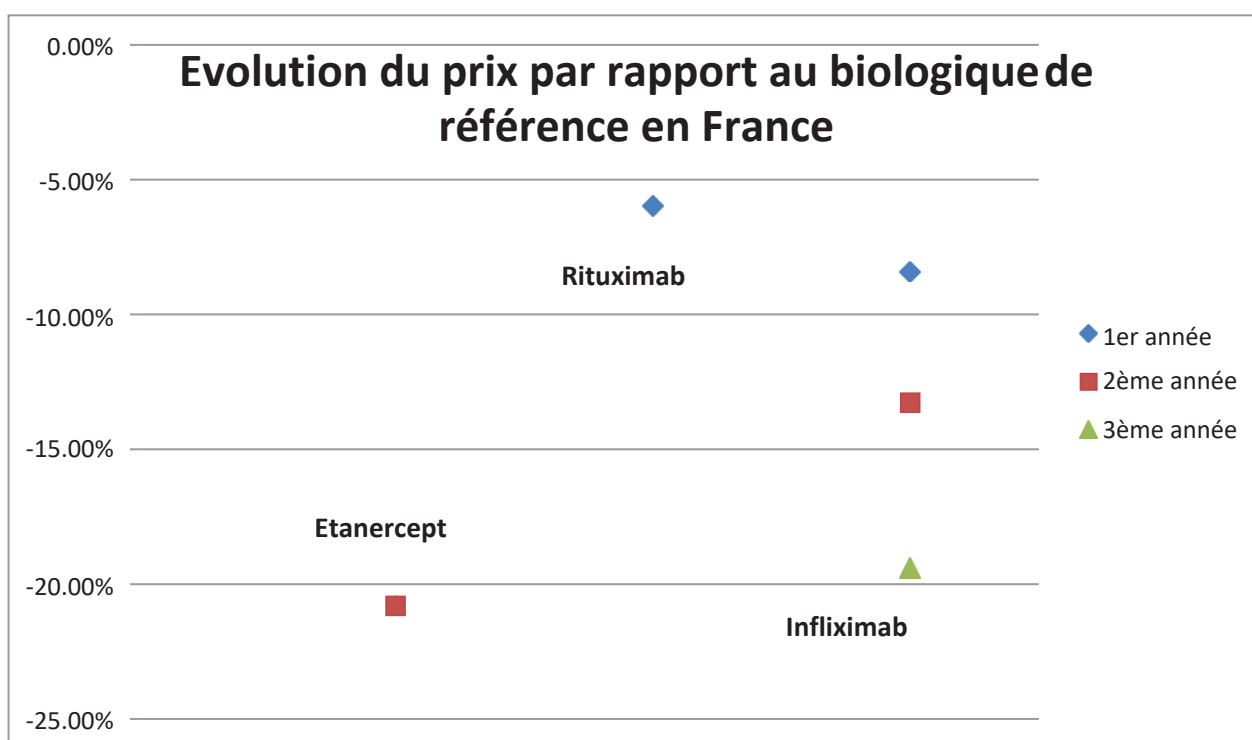


Figure 14 ; Evolution du prix par rapport au biologique de référence en France / Source : IQVIA + Evaluate Pharma

En France, on observe des baisses de prix allant de -6% à -21%. Les prix n'évoluent pas de manière identique puisque l'etanercept a un prix stable sur les deux premières années tandis que l'infliximab a, lui, un prix dégressif sur les trois premières années.

Ce graphique représente l'évolution minimale du prix des molécules sorties récemment (infliximab, etanercept et rituximab). Les valeurs données par IQVIA ne comptent pas les possibles réductions faites aux hôpitaux, grossistes, officines, ce qui ne permet pas de déterminer le prix réel d'achat. En effet il faudrait pour gagner en précision, obtenir les factures réelles (nettes remisées).

### (iii) Taux de pénétration et part de marché

Les parts de marché sont un élément essentiel de l'étude, elles témoignent de la réussite des produits sur la durée. Pour les calculer, on comparera le marché du biosimilaire X par rapport au marché total de la molécule X. Ainsi, en faisant le ratio, on obtiendra les parts de marché du biosimilaire par molécule en fonction du temps.

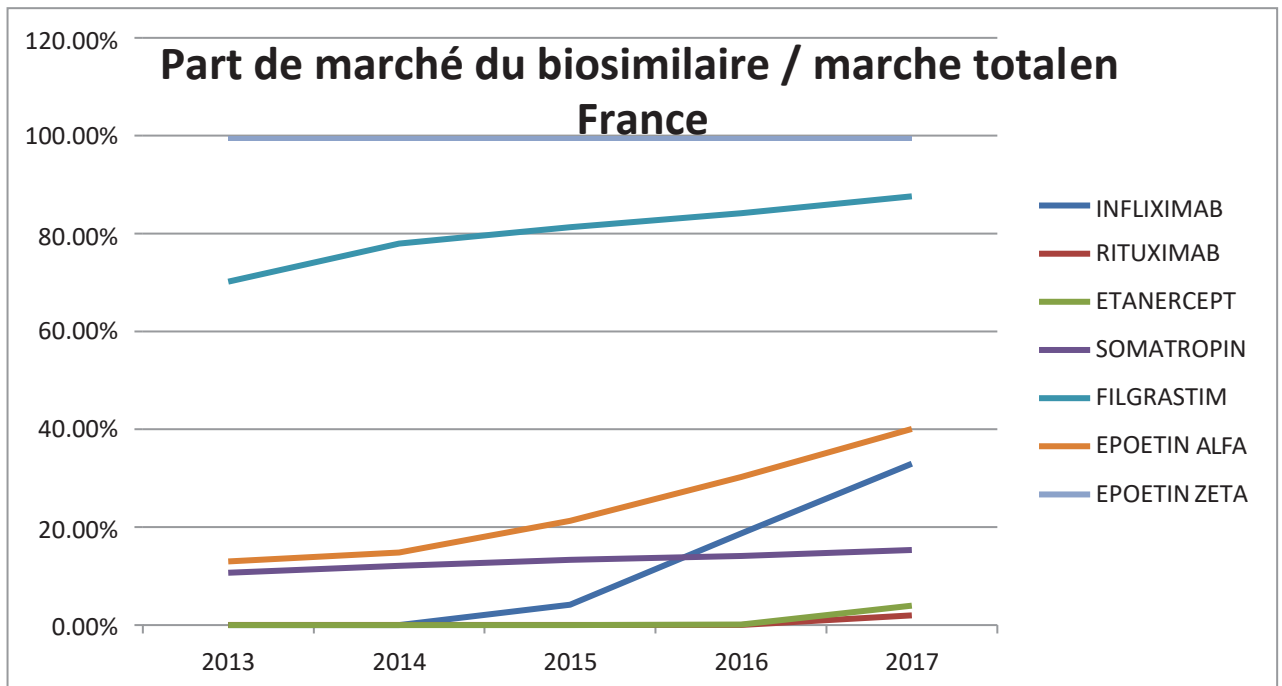


Figure 15 ; Part de marché du biosimilaire / marché total en France / Source : IQVIA + Evaluate Pharma

En France, les taux de pénétration sont moyens pour les molécules disponibles sur le marché avant 2013. Seules l'époetin zeta et le filgrastim ont des taux supérieurs à 80% alors que la somatropine et l'époetin alfa ne décollent pas (moins de 40%). Pour les molécules plus récentes, comme l'etanercept (2015) et le rituximab (2016) les taux de pénétration sont faibles ne dépassant pas les 5% mis à part pour l'infliximab (2014) qui passe la barre des 32%. La France est donc un pays à faible taux de pénétration pour les biosimilaires. On peut, cependant envisager une croissance du marché des biosimilaires dans les années à venir, par un environnement favorable de la législation et du pouvoir public.

#### (iv) Canaux de distribution

Les canaux de distribution sont un facteur essentiel pour l'implantation. La décomposition des ventes par canaux de distribution (hôpital vs officine) révèle deux catégories de pays : molécule-dépendant ou à distribution majoritairement hospitalière (cf résumé tableau fiche pays).

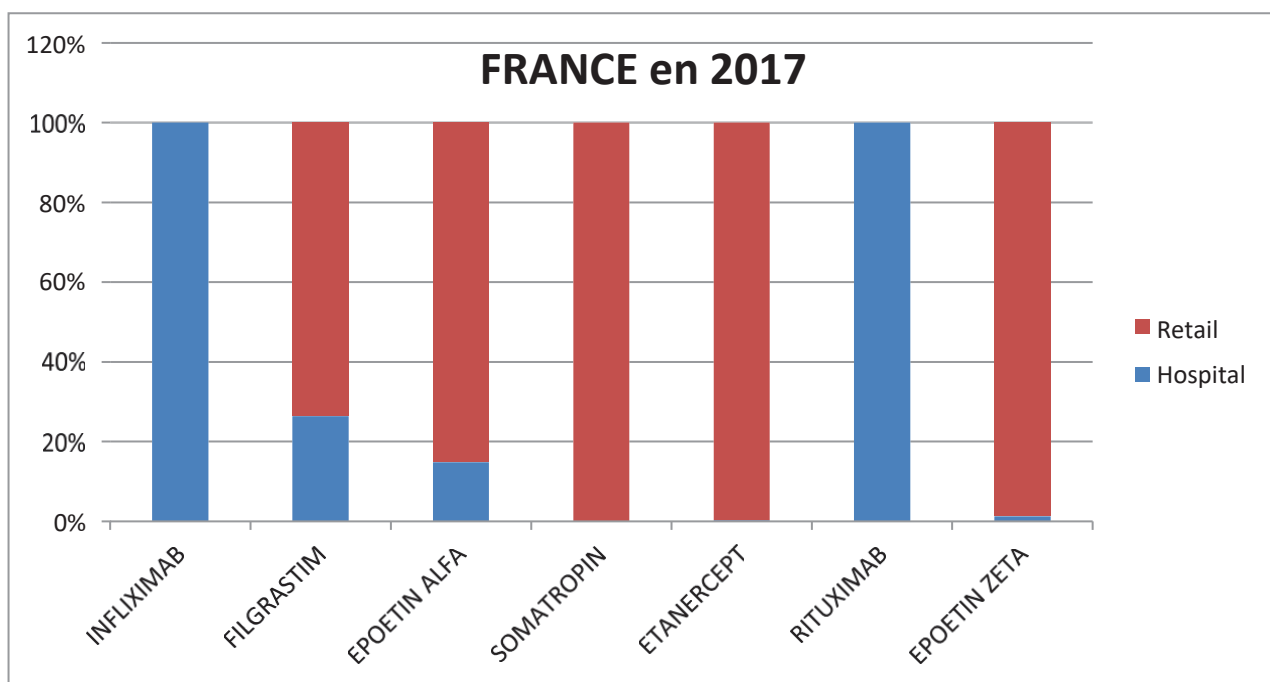


Figure 16 ; Répartition des ventes en fonction des canaux de distribution en France en 2017 / Source : IQVIA + Evaluate Pharma

En France, les canaux de distribution sont molécule-dépendant. On retrouve aussi bien des molécules à distribution principalement hospitalière (ex : infliximab) qu'officinale (ex : epoetine zeta). Une étape primordiale lors du lancement d'un biosimilaire sera l'étude du canal de distribution, hospitalier ou officinal, car en fonction les stratégies commerciales ne seront pas les mêmes. C'est la connaissance des filiales sur la législation, les modes de prescription et de dispensation, qui est essentielle pour mener à bien ces stratégies.

#### (v) Distribution des classes ATC

En France, on retrouve toujours les 5 classes thérapeutiques présentes en Allemagne, et sensiblement la même répartition du marché pour les trois premières classes ATC, avec une domination de la classe « L » suivie de la « B » puis de la « H », qui représentent 95% du marché en valeur. Il est, aussi, important de noter que seules dix molécules sont disponibles

sur le marché (les biosimilaires de l'époétin alfa, l'époétin zeta, le filgrastim, l'étanercept, l'infliximab, le rituximab, la somatropin, la follitropin alfa, l'énoxaparin sodium ainsi que l'insuline glargine), dont le détail du chiffre d'affaires est en annexe.

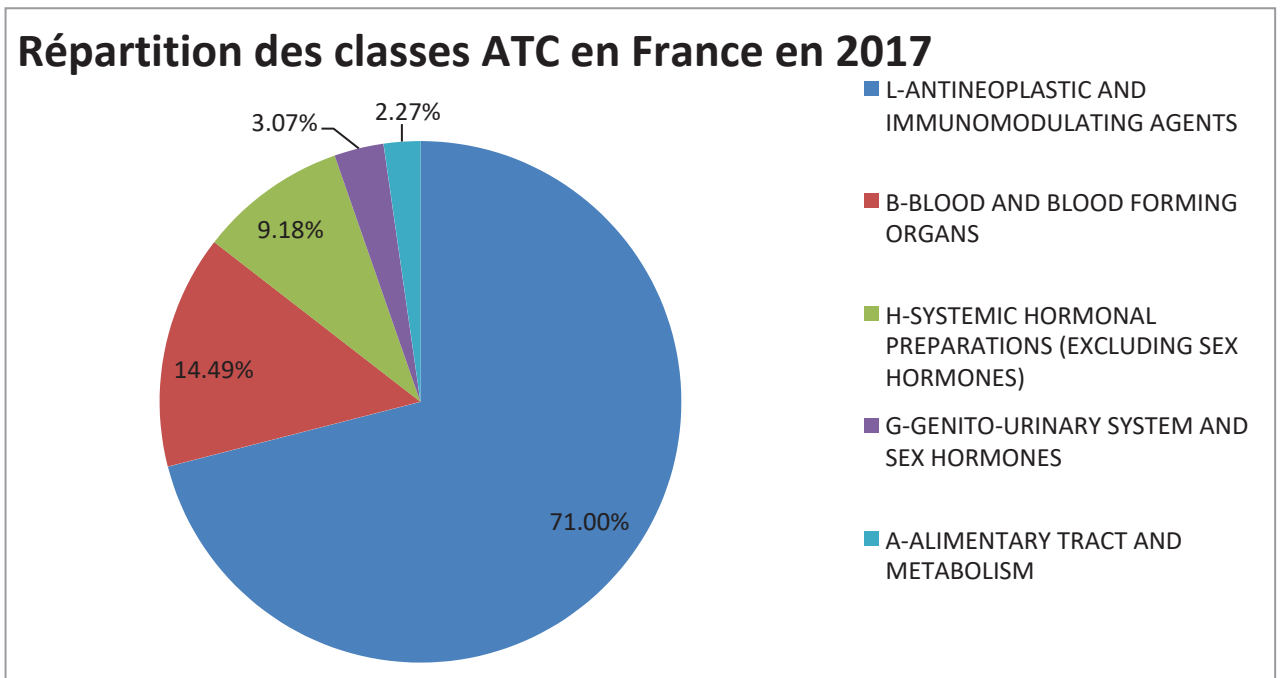


Figure 17 ; Répartition des classes ATC en France en 2017 / Source : IQVIA + Evaluate Pharma

Pour le focus de l'étude sur la classe « L », on retrouve les mêmes sous classes ATC, comme en atteste la figure ci-dessous.

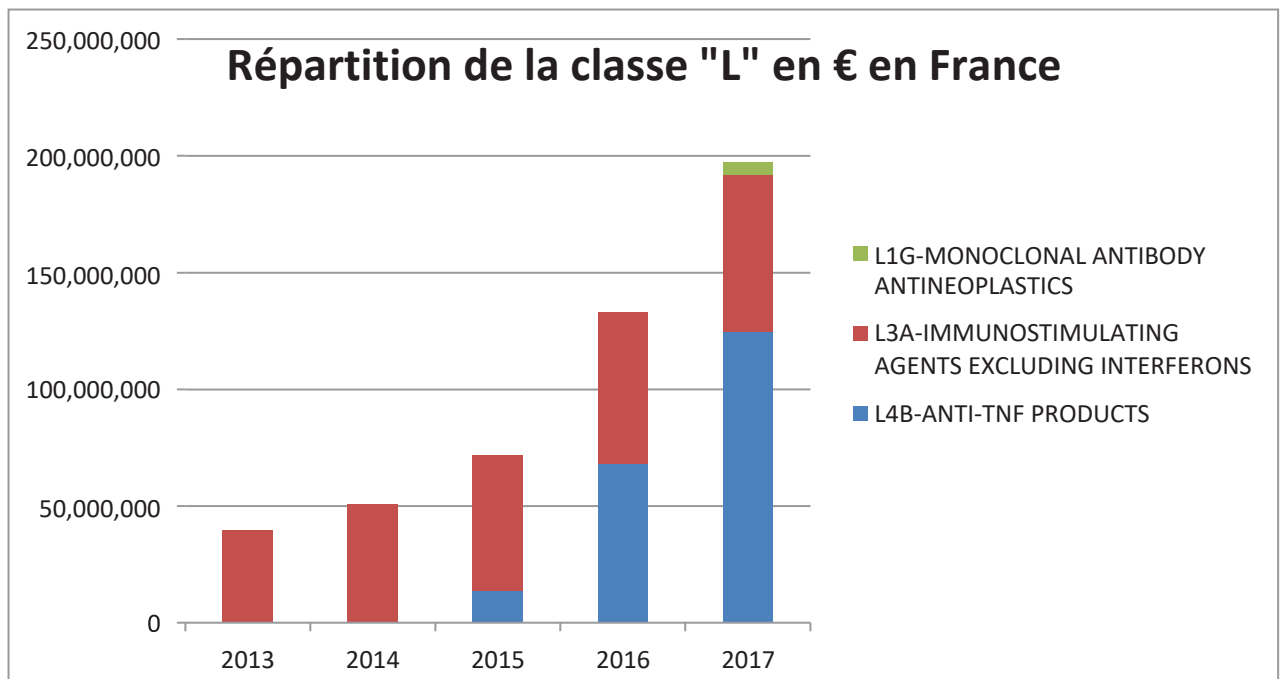
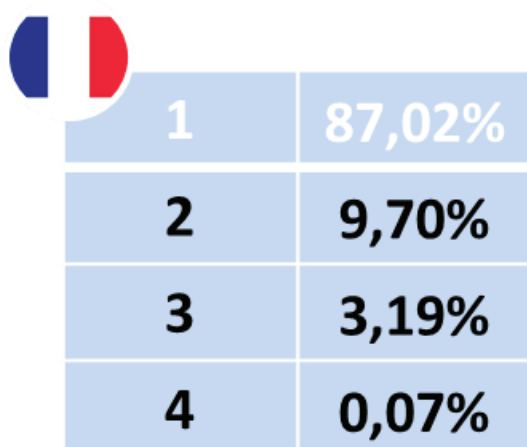


Figure 18 ; Répartition de la classe ATC "L" en "€" en France / Source : IQVIA + Evaluate Pharma

En France, l'explosion de la classe L1G devrait aussi se confirmer dans les années à venir au vu des pertes de brevets (déposés au niveau de l'EMA) des tops molécules dans cette classe (avec Avastin, Opdivo, Keytruda, Perjeta, Erbitux et Yervoy).

#### (vi) First-to-market avantage

Le fait d'être le premier sur le marché est un point important de l'analyse. Il s'agit ici de mettre en évidence les parts de marché en fonction de la date d'obtention de l'AMM. Dans cette figure, on juxtapose à droite la date d'obtention de l'AMM (de 1 « biologique de référence » à 4 « dernier biosimilaire arrivé sur le marché ») et à gauche, les parts de marché moyennes obtenues sur les molécules (etanercept, infliximab et rituximab).



1	87,02%
2	9,70%
3	3,19%
4	0,07%

Figure 19 ; Répartition des parts de marché en fonction de l'ordre d'arrivée sur le marché en France / Source : IQVIA + Evaluate Pharma

En France, les princeps (de l'etanercept, du rituximab et de l'infliximab) ont de très de fortes parts de marché. Malgré l'arrivée des biosimilaires, le marché du biologique de référence reste solide, laissant à peine 10% du marché aux biosimilaires. Les parts de marché qu'ils acquièrent sont fortement corrélées avec les dates d'obtention d'AMM (plus la date d'obtention est précoce, par rapport aux concurrents, plus la part de marché sera importante). La course à la disponibilité sur le marché Français est donc importante car elle régit les parts de marché futures.

## **(d) Royaume-Uni**

### **(i) Le marché en valeur**

Le Royaume-Uni est le deuxième marché Européen, en termes de biosimilaire. En effet évalué à 428 millions d'euros en 2017, avec un CAGR de +60.09%, le Royaume-Uni talonne l'Allemagne en valeur. Les parts de marché suivantes le confirment, biosimilaire / total = 2.08% ; biosimilaire / biologique = 7.70% et biologique / total = 27.0%.

### **(ii) Evolution des prix**

Le prix du biosimilaire est un facteur important pour :

- un industriel envisageant une mise sur le marché de biosimilaire et souhaitant anticiper la réduction de prix par rapport au biologique de référence
- un laboratoire de biologique de référence voulant anticiper la chute des prix après expiration de ses brevets
- un état désirant réaliser des économies grâce à l'arrivée des biosimilaires sur le marché

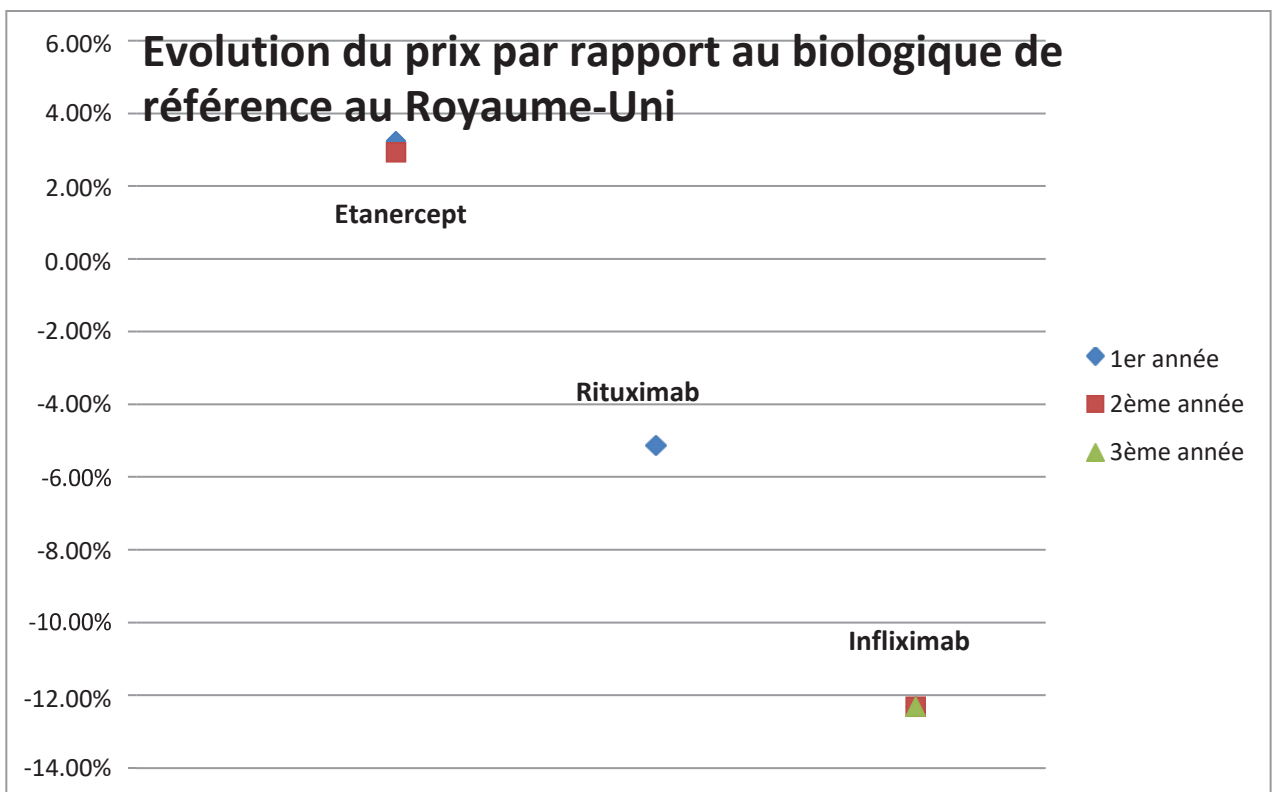


Figure 20 ; Evolution du prix par rapport au biologique de référence au Royaume-Uni / Source : IQVIA + Evaluate Pharma

Au Royaume-Uni, on observe des fluctuations de prix allant de +4% à -13%. Ces prix fluctuent la première année puis n'évoluent plus les années suivantes. Cependant la disparité d'évolution des prix entre les molécules est importante et empêche l'anticipation du prix d'un nouveau biosimilaire rentrant sur le marché.

Ce graphique représente l'évolution minimale du prix des molécules sorties récemment (infliximab, etanercept et rituximab). Les valeurs données par IQVIA ne comptent pas les possibles réductions faites aux hôpitaux, grossistes, officines, ce qui ne permet pas de déterminer le prix réel d'achat. En effet il faudrait pour gagner en précision, obtenir les factures réelles (nettes remisées).



### (iii) Taux de pénétration et part de marché

Les parts de marché sont un élément essentiel de l'étude, elles témoignent de la réussite des produits sur la durée. Pour les calculer, on comparera le marché du biosimilaire X par rapport au marché total de la molécule X. Ainsi, en faisant le ratio, on obtiendra les parts de marché du biosimilaire par molécule en fonction du temps.

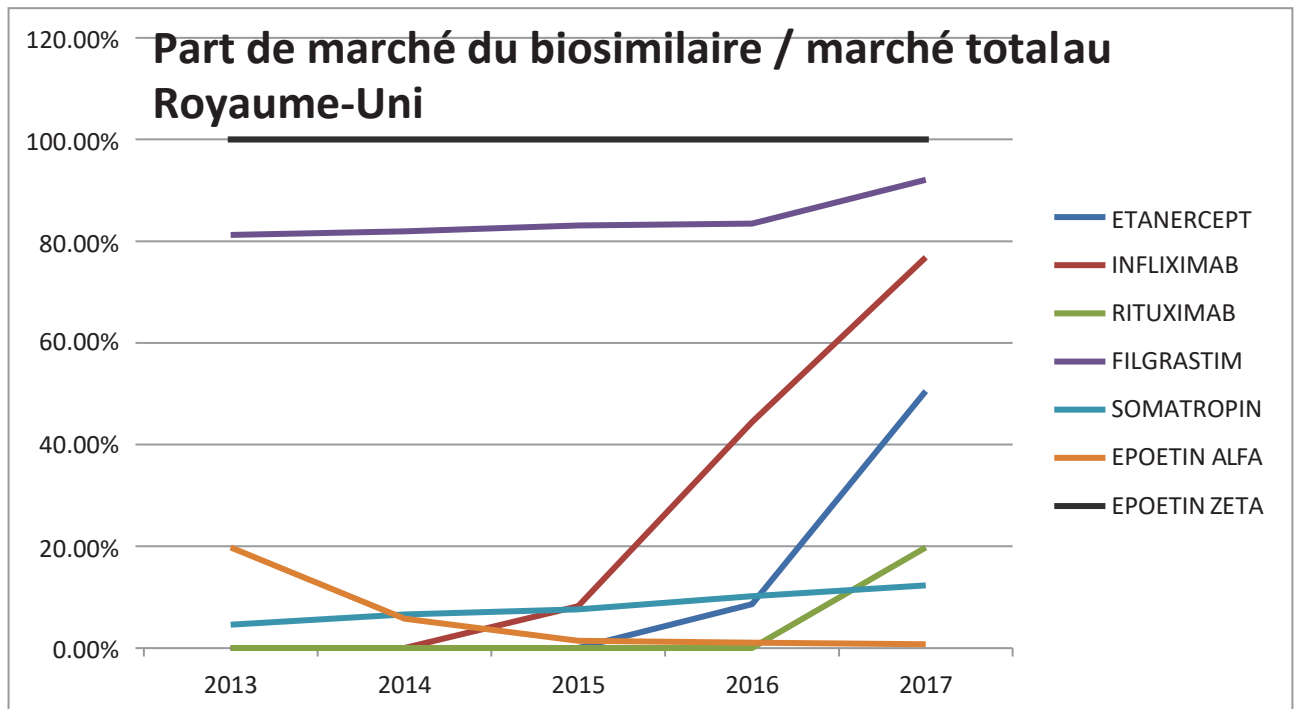


Figure 21 ; Part de marché du biosimilaire / marché total au Royaume-Uni / Source : IQVIA + Evaluate Pharma

Au Royaume-Uni, les taux de pénétration sont disparates pour les molécules disponibles sur le marché avant 2013. En effet, l'époetin zeta et le filgrastim ont des taux qui frôlent les 100% tandis que la somatropine et l'époetin alfa ne dépassent pas les 12%. Pour les molécules plus récentes, comme l'infliximab (2014), l'etanercept (2015) et le rituximab (2016) les taux de pénétration explosent à quasiment 80% pour l'infliximab, 50% pour l'etanercept et 20% pour le rituximab. Le Royaume-Uni est un terrain favorable aux biosimilaires présentant des taux de pénétration très forts pour les nouvelles molécules disponibles.

#### (iv) Canaux de distribution

Les canaux de distribution sont un facteur essentiel pour l'implantation. La décomposition des ventes par canaux de distribution (hôpital vs officine) révèle deux catégories de pays : molécule-dépendant ou à distribution majoritairement hospitalière (cf résumé tableau fiche pays).

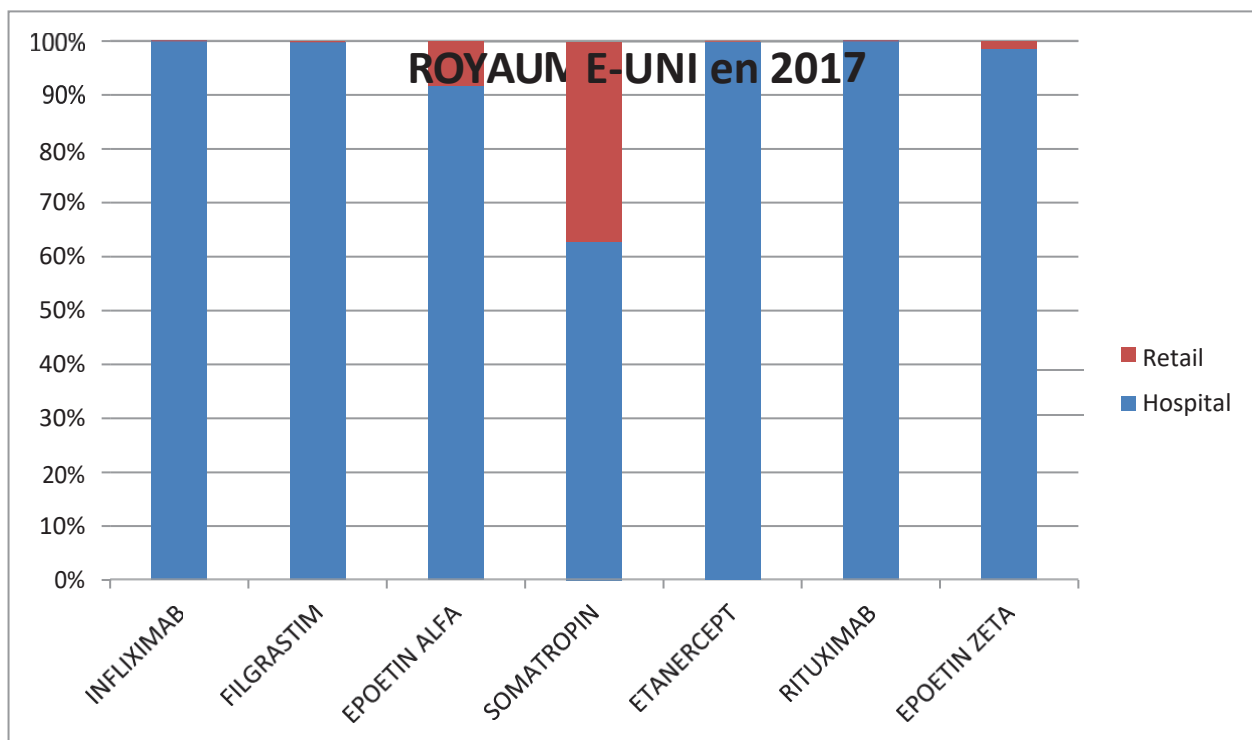


Figure 22 ; Répartition des ventes en fonction des canaux de distribution au Royaume-Uni en 2017 / Source : IQVIA + Evaluate Pharma

Au Royaume-Uni, le canal de distribution privilégié est l'hospitalier. En effet, on retrouve principalement des molécules à distribution hospitalière (ex : filgrastim). La seule molécule disponible en officine (la somatropine) ne représente que peu de vente en valeur et ne peut donc pas faire du Royaume-Uni, un pays à canal de distribution molécule-dépendant. Dans ce cas-là, il y a de forte chance pour qu'un nouveau biosimilaire soit à distribution hospitalière.

## (v) Distribution des classes ATC

Pour le Royaume-Uni, on constate le même top 5 des classes thérapeutiques, cependant le top 3 varie. En effet, l'ordre est « L », « H » puis « B » tandis que dans les pays précédents celui-ci était « L », « B » puis « H ». Ce phénomène peut s'expliquer par le fait qu'au Royaume-Uni, la classe « L » représente tout le marché (95%) et que les autres classes ne sont que peu développées. Il est aussi important de noter que seules dix molécules sont disponibles sur le marché (les biosimilaires de l'époétin alfa, l'époétin zeta, le filgrastim, l'étanercept, l'infliximab, le rituximab, la somatropin, la follitropin alfa, l'énoxaparin sodium ainsi que l'insuline glargine), dont le détail du chiffre d'affaires est en annexe.

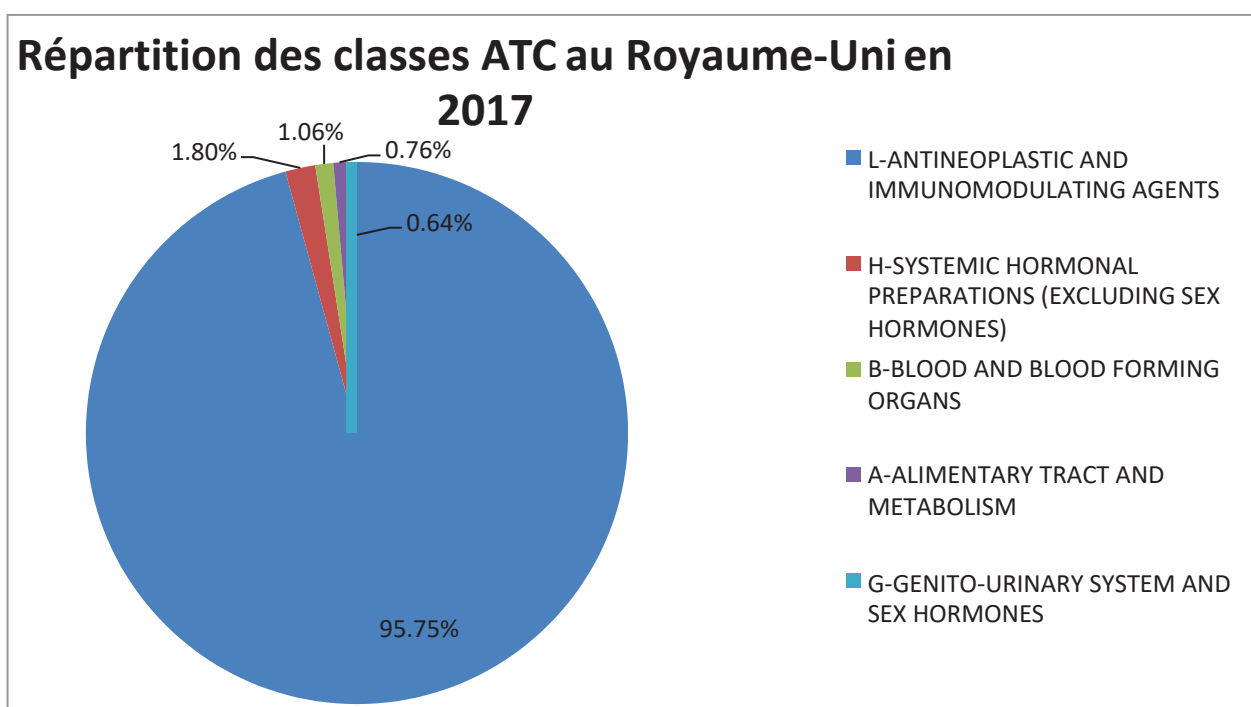


Figure 23 ; Répartition des classes ATC au Royaume-Uni en 2017 / Source : IQVIA + Evaluate Pharma

Lors de l'exploration de la classe ATC « L », on retrouve le même schéma « L1G », « L3A » puis « L4B ». Avec une explosion, similaire aux autres pays Européens, de la classe « L1G » et une confirmation de cette explosion à venir. Car comme pour les autres pays, les brevets sont déposés au niveau Européen et tombent donc tous dans le domaine public en même temps.

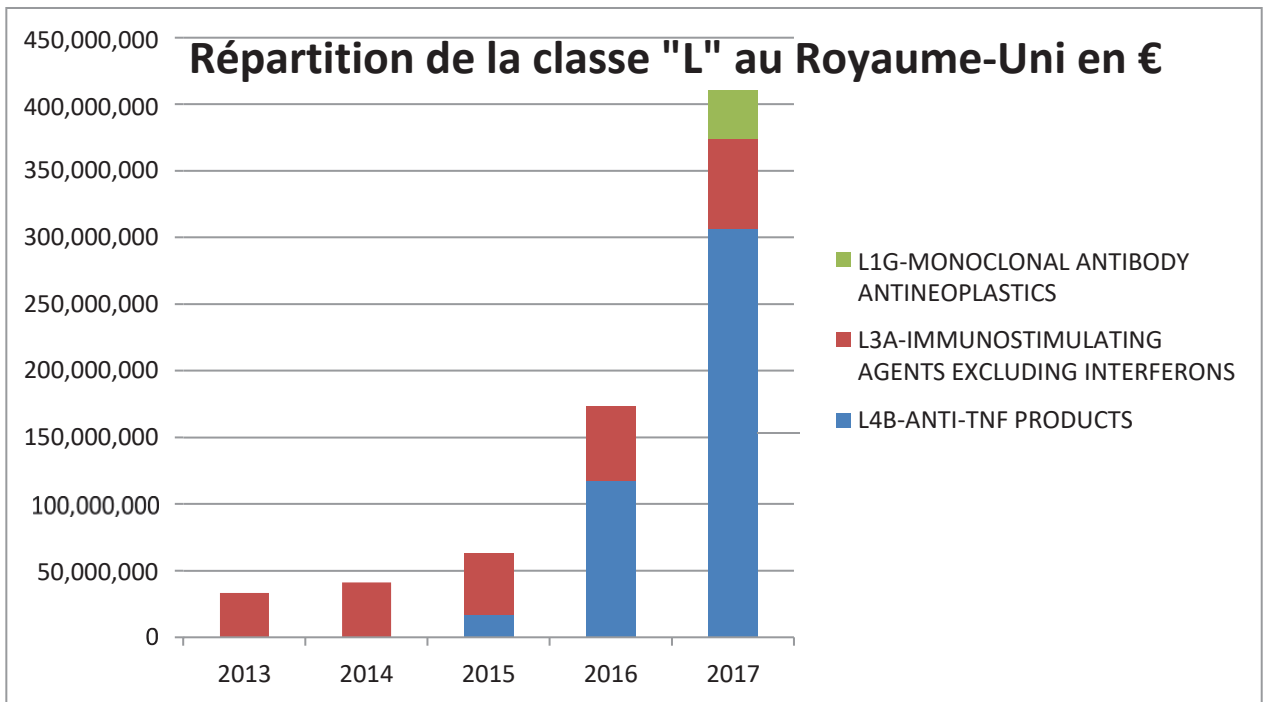


Figure 24 ; Répartition de la classe ATC "L" en "€" au Royaume-Uni / Source : IQVIA + Evaluate Pharma

(vi) First-to-market avantage

Le fait d'être le premier sur le marché est un point important de l'analyse. Il s'agit ici de mettre en évidence les parts de marché en fonction de la date d'obtention de l'AMM. Dans cette figure, on juxtapose à droite la date d'obtention de l'AMM (de 1 « biologique de référence » à 4 « dernier biosimilaire arrivé sur le marché ») et à gauche, les parts de marché moyennes obtenues sur les molécules (etanercept, infliximab et rituximab).



1	46,56%
2	41,04%
3	11,69%
4	0,72%

Figure 25 ; Répartition des parts de marché en fonction de l'ordre d'arrivée sur le marché au Royaume-Uni / Source : IQVIA + Evaluate Pharma

Le marché Anglais est le plus fertile pour les biosimilaires. En effet, les parts de marché des biosimilaires explosent au détriment des biologiques de références. Les parts de marché qui sont associées à ces biosimilaires sont très fortement corrélées à la date d'obtention d'AMM. Les deux premiers sur le marché prennent la quasi-totalité du marché restant, avec un net avantage (4 fois plus) pour le premier laboratoire commercialisant le produit. Le Royaume-Uni est donc le pays où la course à la mise sur le marché est la plus importante. En effet, non seulement, elle détermine les parts de marché par rapport aux autres biosimilaires mais prend aussi de nombreuses ventes aux médicaments de références.

### (e) Italie

#### (i) Le marché en valeur

L'Italie est le troisième marché Européen, en termes de biosimilaire, avec un marché évalué à 411 millions d'euros en 2017, et un CAGR de +33.4%. L'Italie accompagné du Royaume-Uni sont donc les deux pays Européens avec les marchés les plus matures. Les parts de marché suivantes le confirment, biosimilaire / total = 1.53% ; biosimilaire / biologique = 6.06% et biologique / total = 25.23%.

## (ii) Evolution des prix

Le prix du biosimilaire est un facteur important pour :

- un industriel envisageant une mise sur le marché de biosimilaire et souhaitant anticiper la réduction de prix par rapport au biologique de référence
- un laboratoire de biologique de référence voulant anticiper la chute des prix après expiration de ses brevets
- un état désirant réaliser des économies grâce à l'arrivée des biosimilaires sur le marché

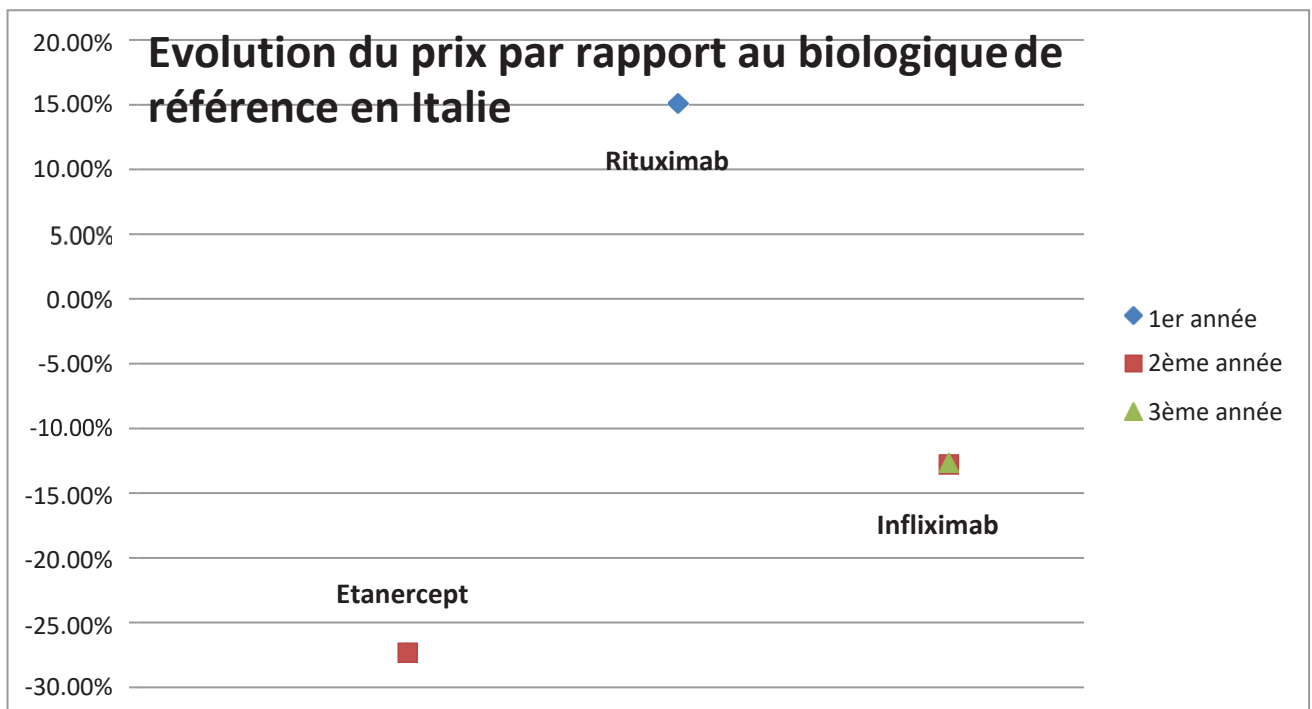


Figure 26 ; Evolution du prix par rapport au biologique de référence en Italie / Source : IQVIA + Evaluate Pharma

En Italie, on observe des fluctuations de prix allant de +15% à -28%. Les prix fluctuent la première année puis restent stables les années suivantes. C'est le pays avec l'évolution des prix entre molécules la plus importante et la plus disparate.

Ce graphique représente l'évolution minimale du prix des molécules sorties récemment (infliximab, etanercept et rituximab). Les valeurs données par IQVIA ne comptent pas les possibles réductions faites aux hôpitaux, grossistes, officines, ce qui ne permet pas de

déterminer le prix réel d'achat. En effet il faudrait pour gagner en précision, obtenir les factures réelles (nettes remises).

### (iii) Taux de pénétration et part de marché

Les parts de marché sont un élément essentiel de l'étude, elles témoignent de la réussite des produits sur la durée. Pour les calculer, on comparera le marché du biosimilaire X par rapport au marché total de la molécule X. Ainsi, en faisant le ratio, on obtiendra les parts de marché du biosimilaire par molécule en fonction du temps.

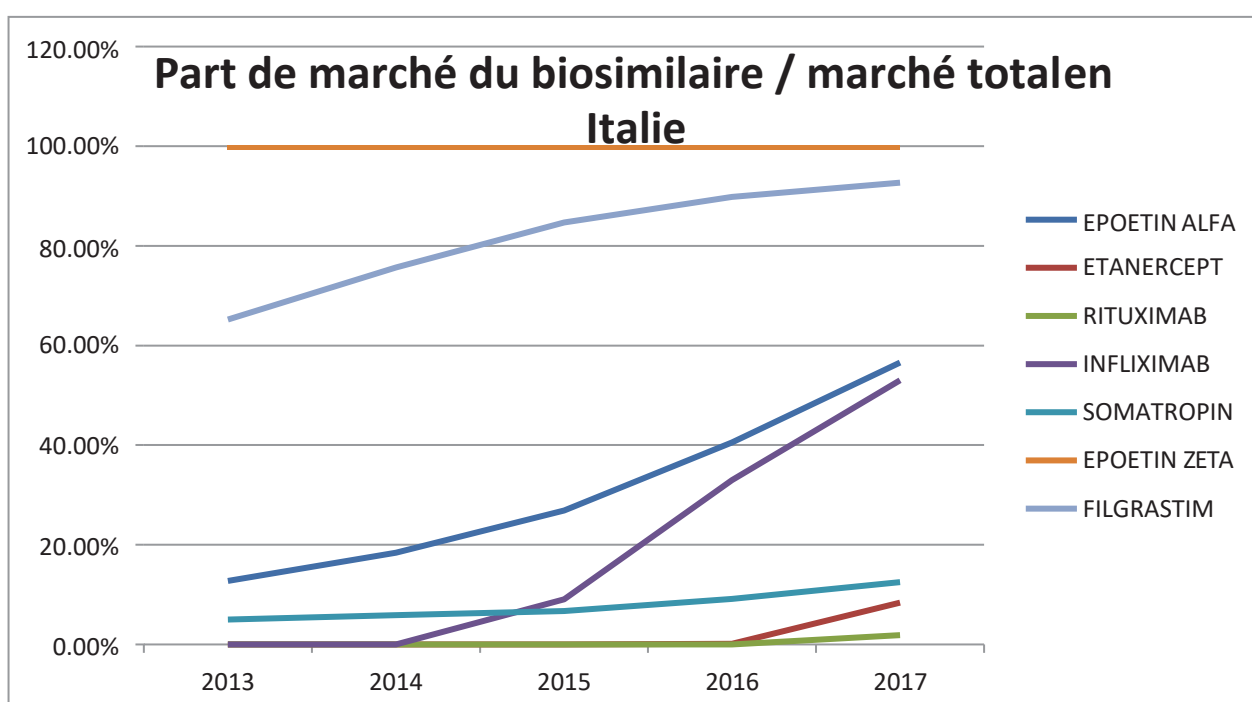


Figure 27 ; Part de marché du biosimilaire / marché au total en Italie / Source : IQVIA + Evaluate Pharma

En Italie, les taux de pénétration varient pour les molécules disponibles sur le marché avant 2013. En effet, l'epoetin zeta et le filgrastim ont des taux qui dépassent les 90% et l'epoetin alfa frôlent les 60% alors que la somatropine ne dépasse pas les 13%. Idem, pour les molécules plus récentes, les taux de pénétration sont aléatoires, l'infliximab (2014) présente une courbe de pénétration importante, autour des 55%, l'etanercept (2015) et le rituximab (2016), quant à eux, ne décollent pas et restent sous les 10%. Le suivi des taux de pénétration de ces deux dernières molécules sera donc primordial pour évaluer l'appétence du marché Italien pour les nouveaux biosimilaires.

#### (iv) Canaux de distribution

Les canaux de distribution sont un facteur essentiel pour l'implantation. La décomposition des ventes par canaux de distribution (hôpital vs officine) révèle deux catégories de pays : molécule-dépendant ou à distribution majoritairement hospitalière (cf résumé tableau fiche pays).

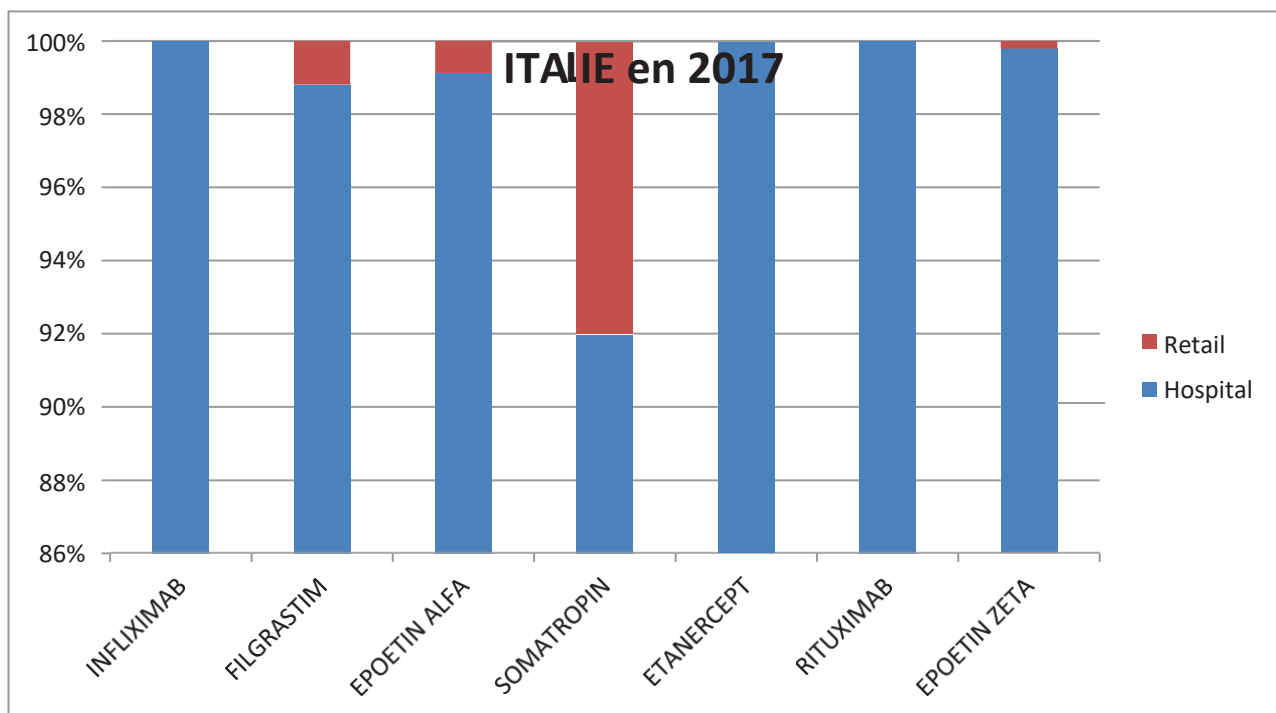


Figure 28 ; Répartition des ventes en fonction des canaux de distribution en Italie en 2017 / Source : IQVIA + Evaluate Pharma

L'Italie présente sensiblement les mêmes caractéristiques que le Royaume-Uni avec un canal de distribution privilégié hospitalier. En effet, on retrouve principalement des molécules à distribution hospitalière (ex : epoetin alfa). La seule molécule disponible en officine (la somatropine) ne représente que peu de vente en valeur et ne peut donc pas faire de l'Italie, un pays à canal de distribution molécule-dépendant. Dans ce cas, il y a de forte chance pour que le nouveau biosimilaire soit à distribution hospitalière.

#### (v) Distribution des classes ATC



L'Italie présente les 5 mêmes classes thérapeutiques ATC que les autres pays Européens mais avec un ordre bouleversé. Seul pays d'Europe présentant ce particularisme, avec l'entrée dans le top 3 de la classe « A » en troisième position. Une très forte classe « B » par rapport aux autres pays qui prend la première place du top 3 et une seconde position pour la classe « L », relativement faible. Il est, aussi, important de noter que seules dix molécules sont disponibles sur le marché (les biosimilaires de l'époétin alfa, l'époétin zeta, le filgrastim, l'étanercept, l'infliximab, le rituximab, la somatropin, la follitropin alfa, l'énoxaparin sodium ainsi que l'insuline glargine), dont le détail du chiffre d'affaires est en annexe.

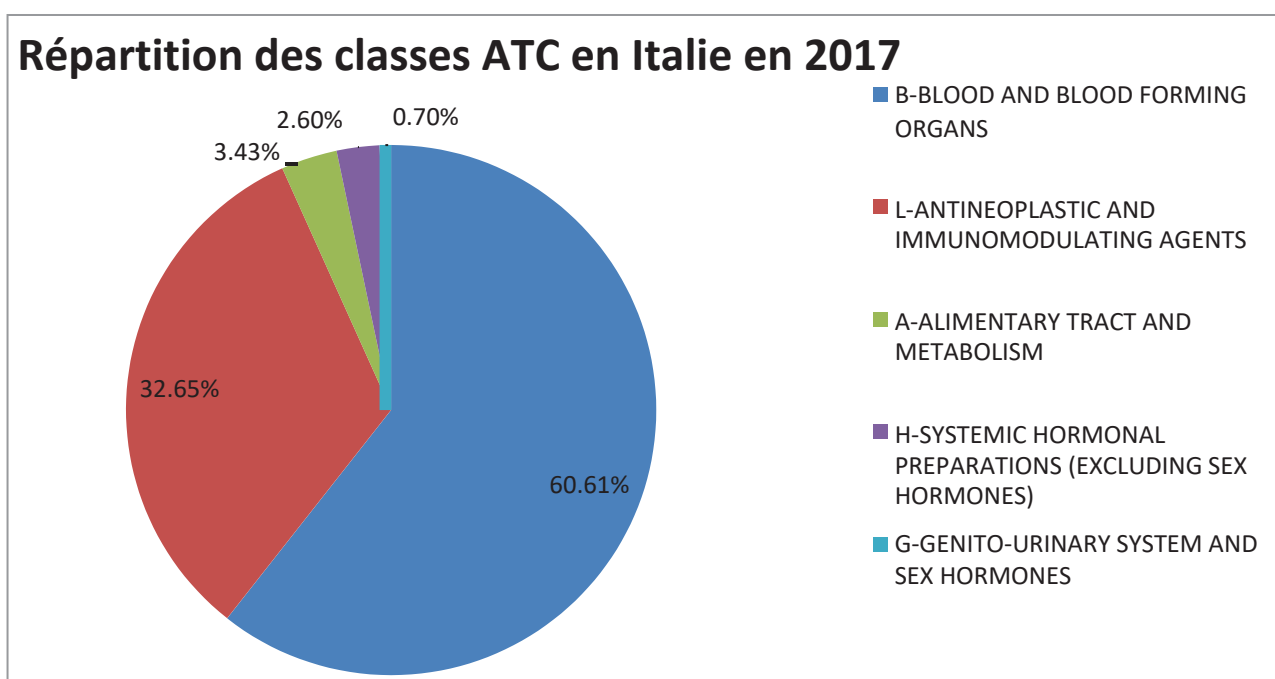


Figure 29 ; Répartition des classes ATC en Italie en 2017 / Source : IQVIA + Evaluate Pharma

L'Italie, lorsque l'on précise le champ d'étude sur la classe « L », montre une composition similaire avec les autres pays Européens. Avec une classe « L » se répartissant autour des sous classes « L1G », « L3A » puis « L4B ». Une forte croissance de la sous classe « L4B » depuis 2015 puis une future forte croissance de la sous classe « L1G » soutenue par les pertes de brevets.

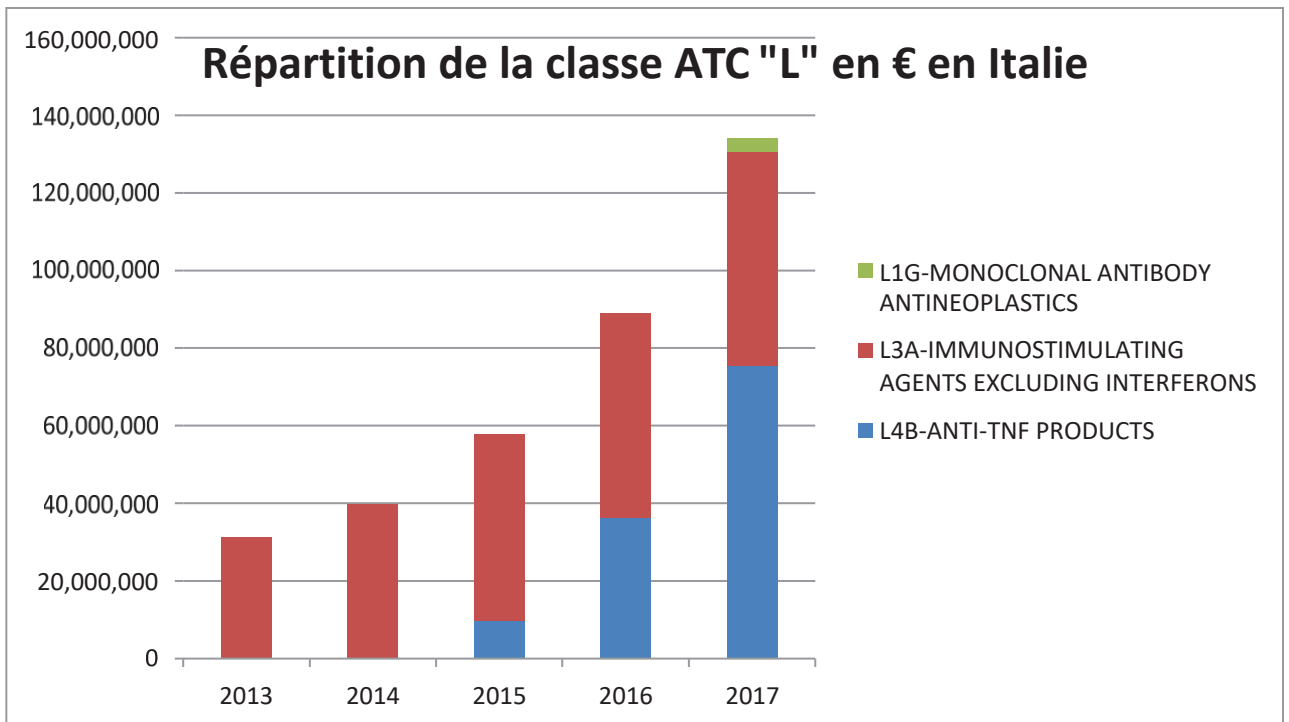


Figure 30 ; Répartition de la classe ATC "L" en "€" en 2017 / Source : IQVIA + Evaluate Pharma

#### (vi) First-to-market avantage

Le fait d'être le premier sur le marché est un point important de l'analyse. Il s'agit ici de mettre en évidence les parts de marché en fonction de la date d'obtention de l'AMM. Dans cette figure, on juxtapose à droite la date d'obtention de l'AMM (de 1 « biologique de référence » à 4 « dernier biosimilaire arrivé sur le marché ») et à gauche, les parts de marché moyennes obtenues sur les molécules (etanercept, infliximab et rituximab).

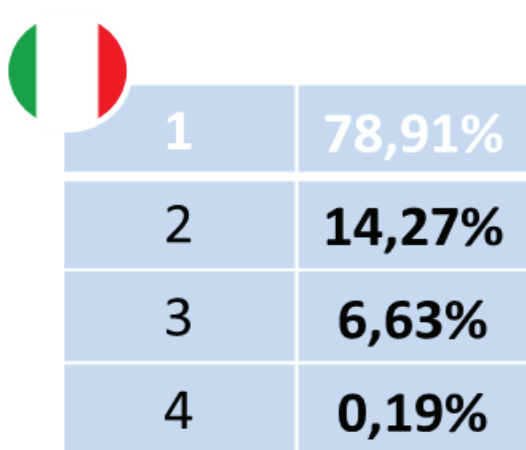


Figure 31 ; Répartition des parts de marché en fonction de l'ordre d'arrivée sur le marché en Italie / Source : IQVIA + Evaluate Pharma

Le marché Italien, qui se rapproche du marché Allemand en termes de 'first-to-market advantage' est toujours favorable aux princeps (de l'etanercept, du rituximab et de l'infliximab), avec de fortes parts de marché. Cependant, avec l'arrivée des biosimilaires, le marché du biologique de référence s'érode et laisse une place aux biosimilaires (22%). Les parts de marché qu'ils acquièrent sont fortement corrélées avec les dates d'obtention d'AMM (plus la date d'obtention est précoce, par rapport aux concurrents, plus la part de marché sera importante). La course à la disponibilité sur le marché Italien est donc très importante car elle régit les parts de marché futures.

## (f) Espagne

### (i) Le marché en valeur

L'Espagne est un marché Européen dans la moyenne en termes de biosimilaire, avec un marché évalué à 207 millions d'euros en 2017, avec un CAGR de +26.2%. En effet, ce pays ne présente pas un important marché en valeur, ni en croissance. Cependant, il est tout de même beaucoup plus mature que la moyenne mondiale. Les parts de marché suivantes le confirment, biosimilaire / total = 1.07% ; biosimilaire / biologique = 4.09% et biologique / total = 26.10%.

## (ii) Evolution des prix

Le prix du biosimilaire est un facteur important pour :

- un industriel envisageant une mise sur le marché de biosimilaire et souhaitant anticiper la réduction de prix par rapport au biologique de référence
- un laboratoire de biologique de référence voulant anticiper la chute des prix après expiration de ses brevets
- un état désirant réaliser des économies grâce à l'arrivée des biosimilaires sur le marché

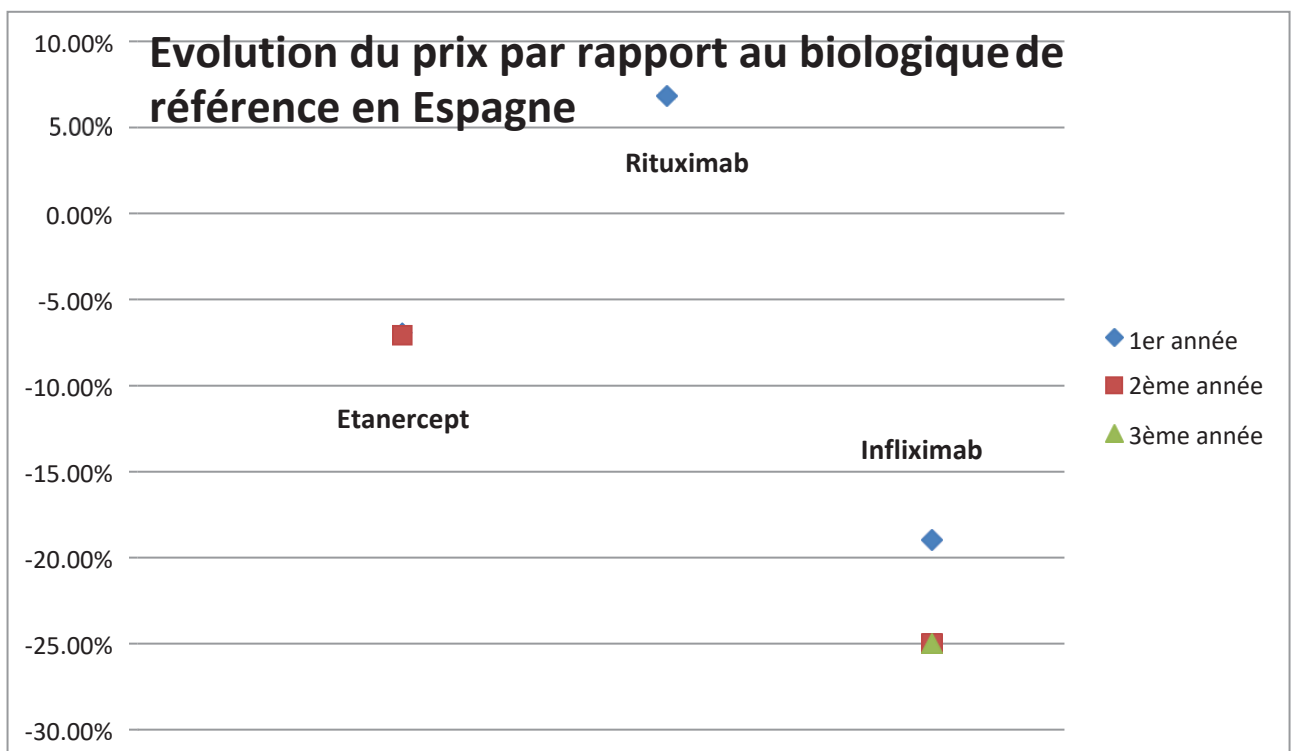


Figure 32 ; Evolution du prix par rapport au biologique de référence en Espagne / Source : IQVIA + Evaluate Pharma

En Espagne, l'évolution du prix des biosimilaire a une tendance à diminuer par rapport aux médicaments biologiques. En effet on observe des fluctuations de +6% à -25% avec une faible augmentation uniquement sur le Rituximab.

Ce graphique représente l'évolution minimale du prix des molécules sorties récemment (influximab, etanercept et rituximab). Les valeurs données par IQVIA ne comptent pas les possibles réductions faites aux hôpitaux, grossistes, officines, ce qui ne permet pas de

déterminer le prix réel d'achat. En effet il faudrait pour gagner en précision, obtenir les factures réelles (nettes remises).

### (iii) Taux de pénétration et part de marché

Les parts de marché sont un élément essentiel de l'étude, elles témoignent de la réussite des produits sur la durée. Pour les calculer, on comparera le marché du biosimilaire X par rapport au marché total de la molécule X. Ainsi, en faisant le ratio, on obtiendra les parts de marché du biosimilaire par molécule en fonction du temps.

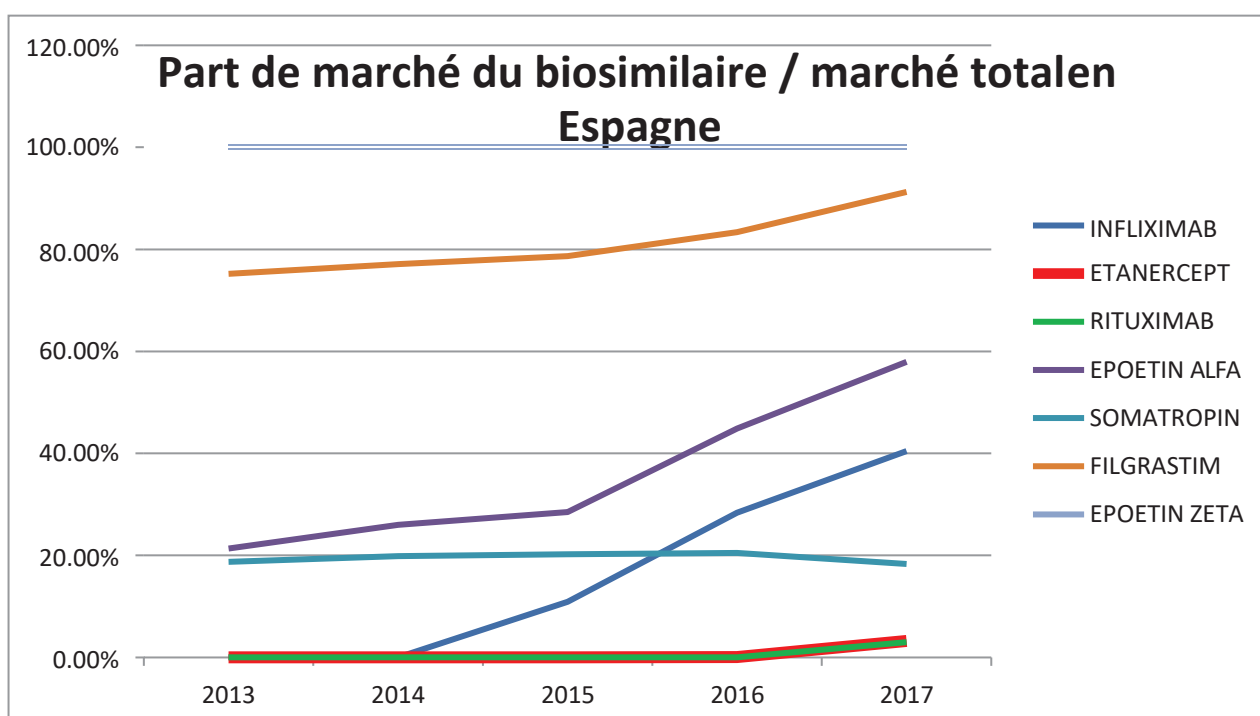


Figure 33 ; Part de marché du biosimilaire / marché total en Espagne / Source : IQVIA + Evaluate Pharma

En Espagne, les taux de pénétration sont importants pour les molécules disponibles sur le marché avant 2013. L'epoetin zeta et le filgrastim ont des taux qui dépassent les 90% et l'epoetin alfa frôlent les 60% alors que la somatropine bute sur la barre des 20%. Par contre, pour les molécules plus récentes, les taux de pénétration sont faibles à l'exception de l'infiximab. En effet, l'etanercept (2015) et le rituximab (2016) peinent à dépasser le seuil des 3% alors que l'infiximab décolle au-dessus des 40%. L'Espagne, malgré ses taux de

pénétration importants pour les molécules disponibles avant 2013, ne présente pas toutes les caractéristiques d'un pays ayant une grande appétence pour les biosimilaires. Il faudra, dans le futur, surveiller l'évolution du rituximab et de l'etanercept ainsi que des nouveaux biosimilaires arrivant sur le marché.

#### (iv) Canaux de distribution

Les canaux de distribution sont un facteur essentiel pour l'implantation. La décomposition des ventes par canaux de distribution (hôpital vs officine) révèle deux catégories de pays : molécule-dépendant ou à distribution majoritairement hospitalière (cf résumé tableau fiche pays).

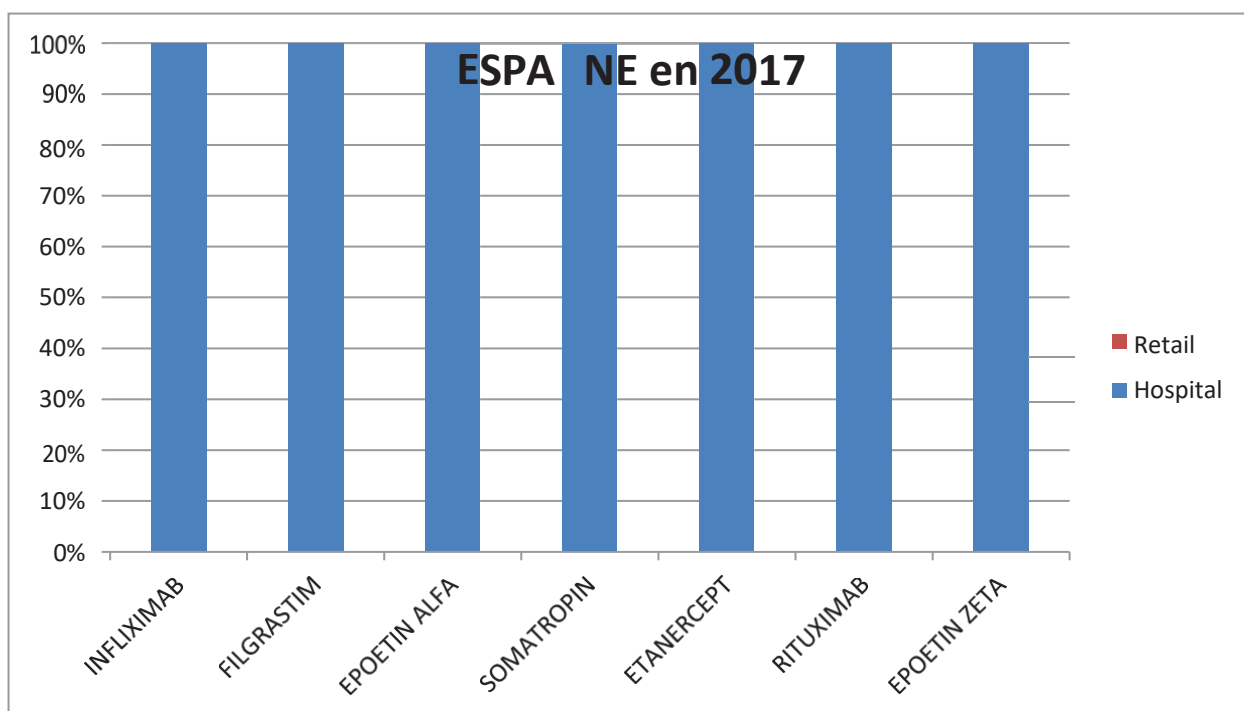


Figure 34 ; Répartition des ventes ne fonction des canaux de distribution en Espagne en 2017 / Source : IQVIA + Evaluate Pharma

L'Espagne est, comme en atteste cette figure, un pays à distribution uniquement hospitalière. En effet, aucune vente n'est enregistrée en officine. La probabilité pour que le nouveau biosimilaire lancé soit à distribution exclusivement hospitalière est donc proche des 100%.

#### (v) Distribution des classes ATC

En Espagne, on retrouve les 5 classes thérapeutiques communes à l'Europe avec un top 3 similaire aux autres pays Européens. On retrouve un fort développement de la classe « B », un phénomène similaire à l'Italie (60%) mais pas aux autres pays. Il est aussi important de noter que seules neuf molécules sont disponibles sur le marché (les biosimilaires de l'époétin alfa, l'époétin zeta, le filgrastim, l'etanercept, l'infliximab, le rituximab, la somatropin, la follitropin alfa ainsi que l'insuline glargine), dont le détail du chiffre d'affaires est en annexe.

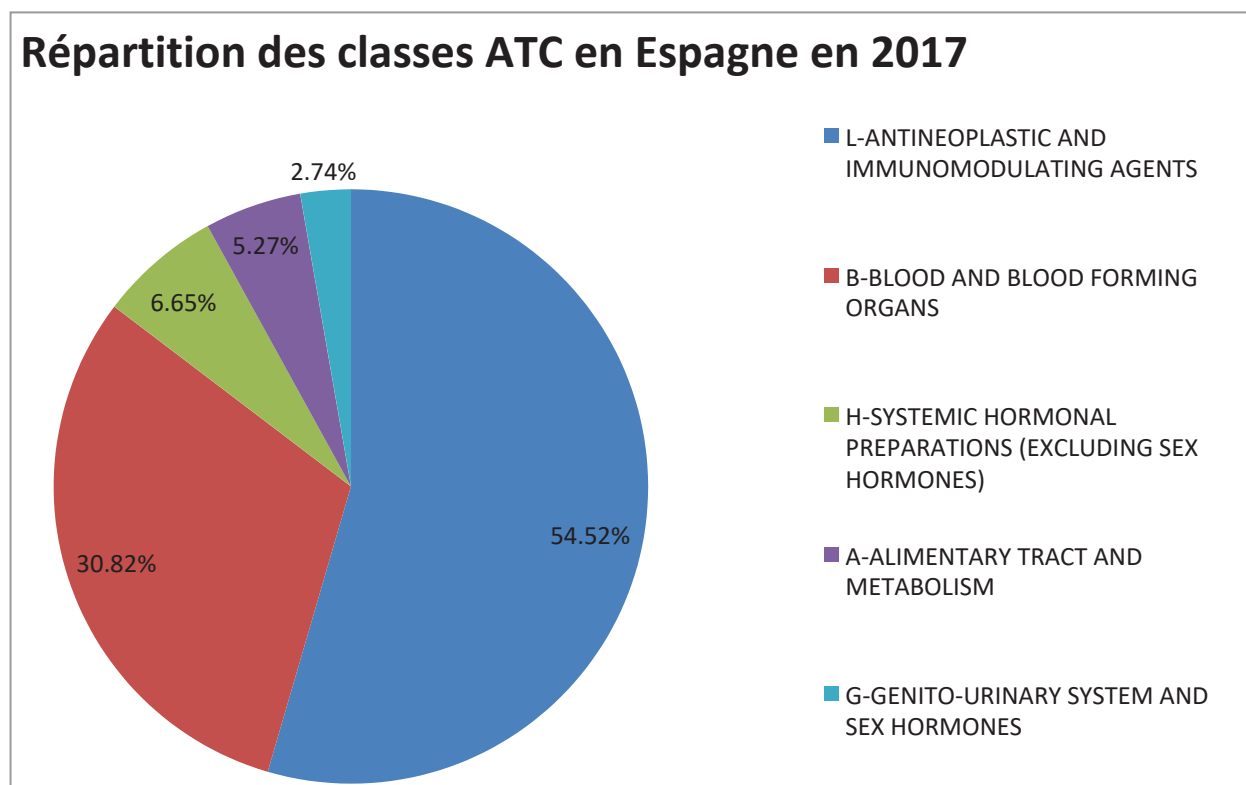


Figure 35 ; Répartition des classes ATC en Espagne en 2017 / Source : IQVIA + Evaluate Pharma

En revanche, pour ce qui est de la répartition de la classe ATC « L », on retrouve exactement la même que partout dans le top 5 EU.

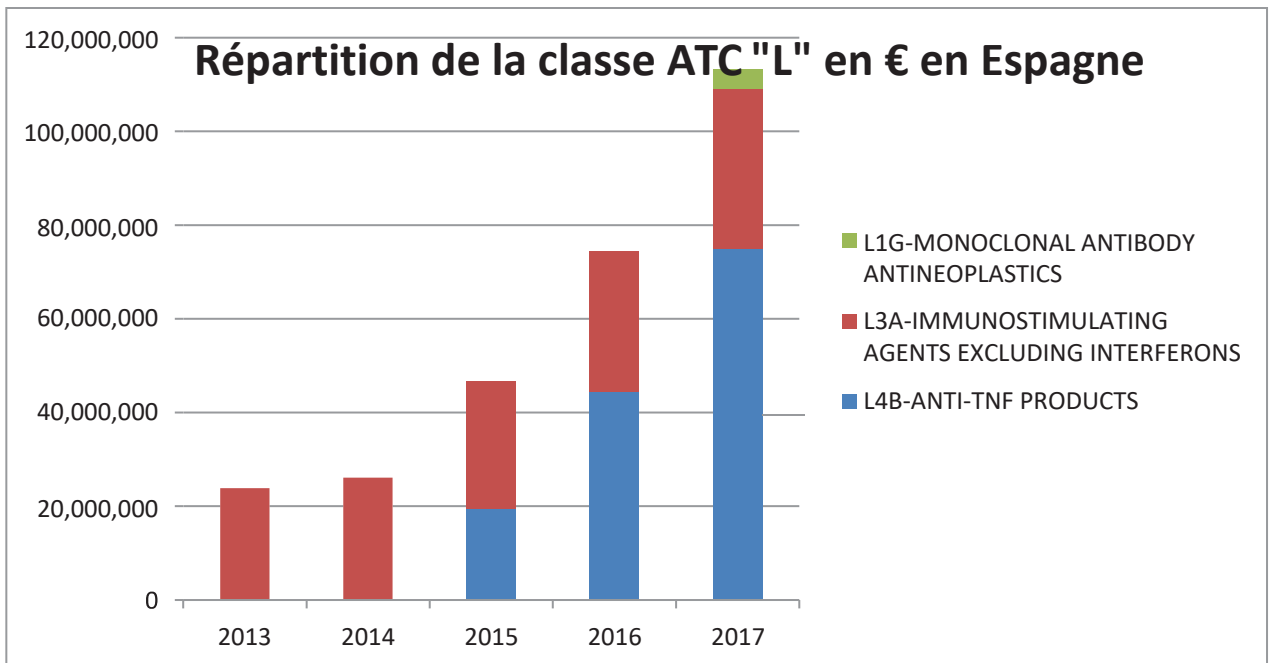


Figure 36 ; Répartition de la classe ATC "L" en "€" en Espagne / Source : IQVIA + Evaluate Pharma

(vi) First-to-market avantage

Le fait d'être le premier sur le marché est un point important de l'analyse. Il s'agit ici de mettre en évidence les parts de marché en fonction de la date d'obtention de l'AMM. Dans cette figure, on juxtapose à droite la date d'obtention de l'AMM (de 1 « biologique de référence » à 4 « dernier biosimilaire arrivé sur le marché ») et à gauche, les parts de marché moyennes obtenues sur les molécules (etanercept, infliximab et rituximab).





1	84,46%
2	9,62%
3	5,83%
4	0,08%

Figure 37 ; Répartition des parts de marché en fonction de l'ordre d'arrivée sur le marché en Espagne / Source : IQVIA + Evaluate Pharma

L'Espagne, proche du marché Français en termes de 'first-to-market avantage', offre toujours une belle part de marché aux biologiques de référence (de l'etanercept, du rituximab et de l'infliximab). En effet, malgré l'arrivée des biosimilaires, le marché du biologique de référence reste très solide et laisse à peine 15% du marché aux biosimilaires. Cependant, les parts de marché acquises, par ceux-ci, sont corrélées avec les dates d'obtention d'AMM (plus la date d'obtention est précoce, par rapport aux concurrents, plus la part de marché sera importante). Malgré des indicateurs moyens, la course à la disponibilité demeure un facteur essentiel.

### (g) Russie

#### (i) Le marché en valeur

La Russie est, de loin, le marché Européen le moins mature en termes de biosimilaire, avec un marché évalué à 10 millions d'euros en 2017, avec un CAGR de +44.13%. Il présente même une maturité inférieure à la moyenne mondiale mais un CAGR supérieure à celle-ci. Les parts de marché suivantes le confirment, biosimilaire / total = 0.09% ; biosimilaire / biologique = 0.66% et biologique / total = 13.44%

#### (ii) Evolution des prix

Le prix du biosimilaire est un facteur important pour :

- un industriel envisageant une mise sur le marché de biosimilaire et souhaitant anticiper la réduction de prix par rapport au biologique de référence

- un laboratoire de biologique de référence voulant anticiper la chute des prix après expiration de ses brevets
- un état désirant réaliser des économies grâce à l'arrivée des biosimilaires sur le marché

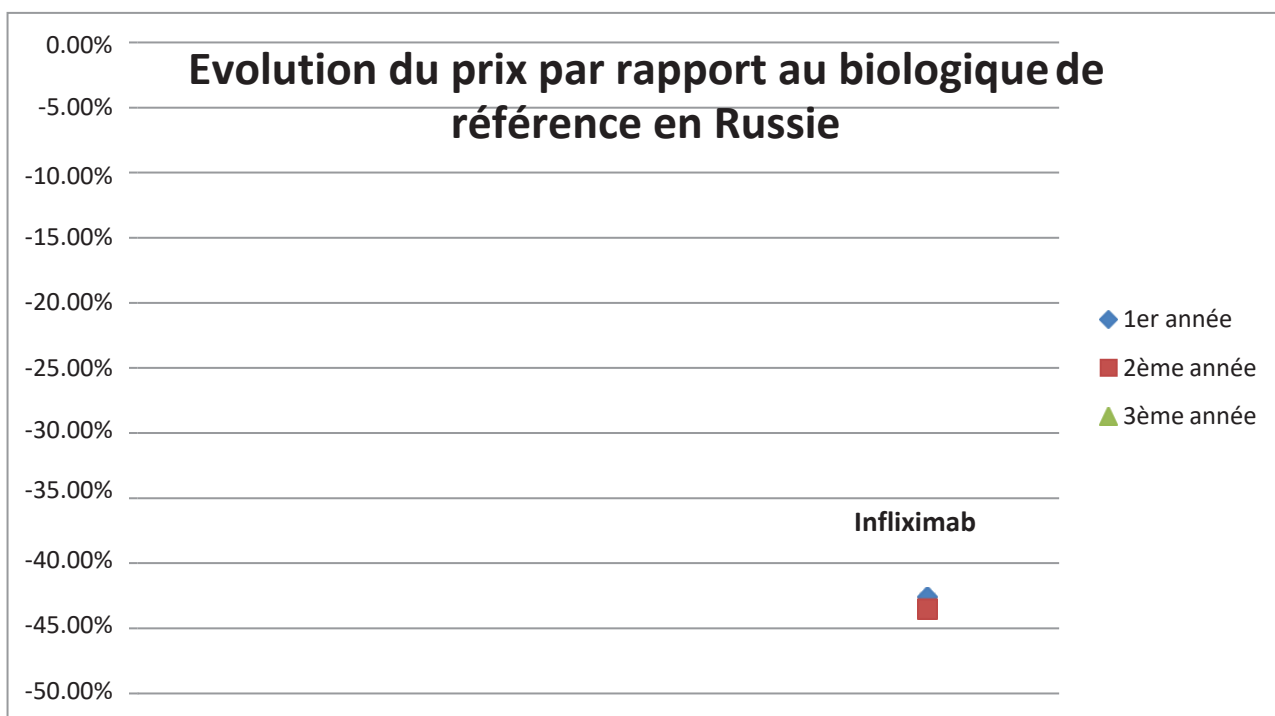


Figure 38 ; Evolution des prix par rapport au biologique de référence en Russie / Source : IQVIA + Evaluate Pharma

Pour la Russie, les résultats sont peu exploitables car seule la molécule d'infliximab a des données « prix » disponibles. Pour celle-ci, on observe une décote de l'ordre de -43% avec des prix identiques sur les deux premières années.

Ce graphique représente l'évolution minimale du prix des molécules sorties récemment (infliximab, etanercept et rituximab). Les valeurs données par IQVIA ne comptent pas les possibles réductions faites aux hôpitaux, grossistes, officines, ce qui ne permet pas de déterminer le prix réel d'achat. En effet il faudrait pour gagner en précision, obtenir les factures réelles (nettes remises).

### (iii) Taux de pénétration et part de marché

Les parts de marché sont un élément essentiel de l'étude, elles témoignent de la réussite des produits sur la durée. Pour les calculer, on comparera le marché du biosimilaire X par rapport au marché total de la molécule X. Ainsi, en faisant le ratio, on obtiendra les parts de marché du biosimilaire par molécule en fonction du temps.

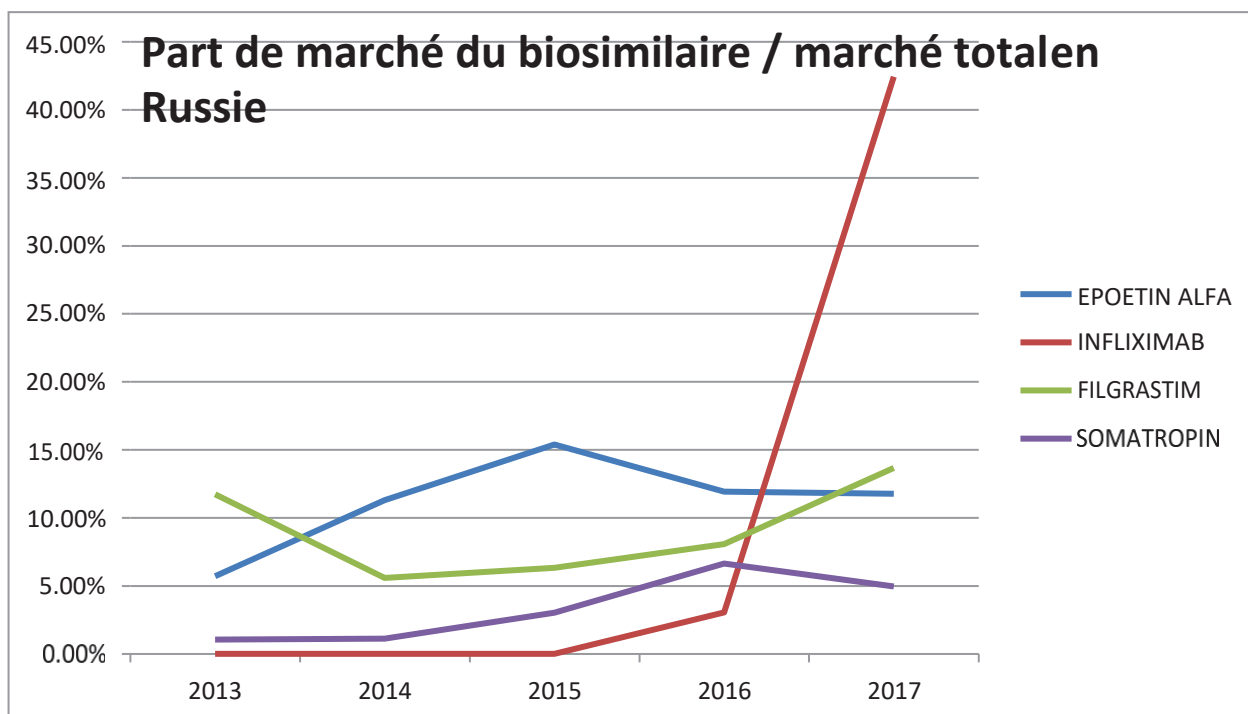


Figure 39 ; Part de marché du biosimilaire / marché total en Russie / Source : IQVIA + Evaluate Pharma

La Russie est loin derrière le top 5 EU en termes d'appétence pour les biosimilaires. Les molécules disponibles sur le marché avant 2013 ne décollent pas. La seule molécule qui dépasse largement les 15% et explose à 45% est l'infliximab. Ce qui est de bon augure pour les molécules qui arriveront sur le marché dans les années à venir. En effet, pour la Russie, l'enjeu va être de surveiller l'évolution de l'infliximab mais surtout de surveiller l'arrivée sur le marché de l'etanercept et du rituximab dans les années à venir.

#### (iv) Canaux de distribution

Les canaux de distribution sont un facteur essentiel pour l'implantation. La décomposition des ventes par canaux de distribution (hôpital vs officine) révèle deux catégories de pays : molécule-dépendant ou à distribution majoritairement hospitalière (cf résumé tableau fiche pays).

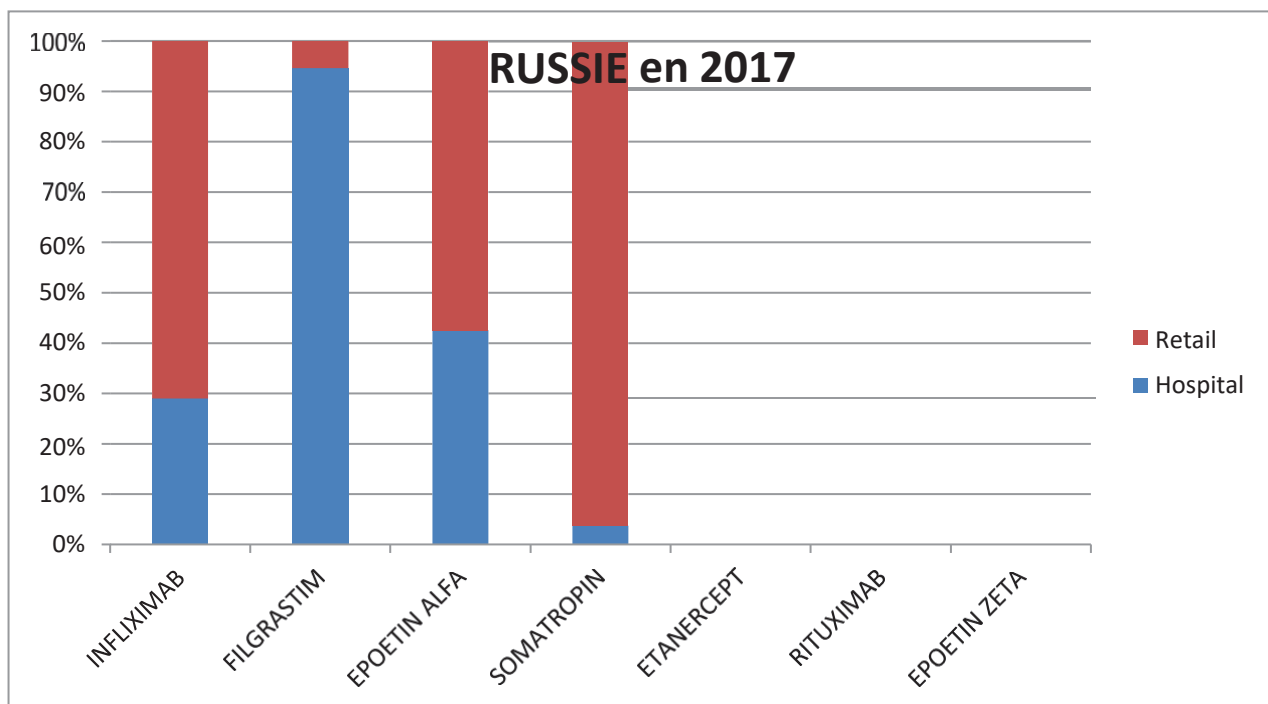


Figure 40 ; Répartition des ventes en fonction des canaux de distribution en Russie en 2017 / Source : IQVIA + Evaluate Pharma

En Russie, marché immature par rapport au top 5 EU, seuls 4 molécules sont présentes sur le marché des biosimilaires. Les molécules sont majoritairement à distribution molécules-dépendantes mais dans le cas de la Russie la répartition des canaux de distribution est moins évidente. Il sera donc primordial lors du lancement d'un biosimilaire de savoir si le canal de distribution sera plutôt hospitalier ou officinal. Effectivement en fonction de cette donnée les stratégies commerciales sont différentes.

## (v) Distribution des classes ATC

La Russie, est un pays à part au niveau des biosimilaires, d'une part car son marché est faible en valeur en comparaison du top 5 EU et d'autre part car seules 3 classes ATC sont présentes sur le marché la « L », la « B » puis la « H » (manque « A » et « G »). Cependant le top 3 est le même et sa répartition est identique aux pays Européens (« L », « B » puis « H »). Il est aussi important de noter que seules les biosimilaires de quatre molécules sont disponibles sur le marché (les biosimilaires de l'époétin alfa, le filgrastim, l'infliximab, la somatropin), dont le détail du chiffre d'affaires est en annexe.

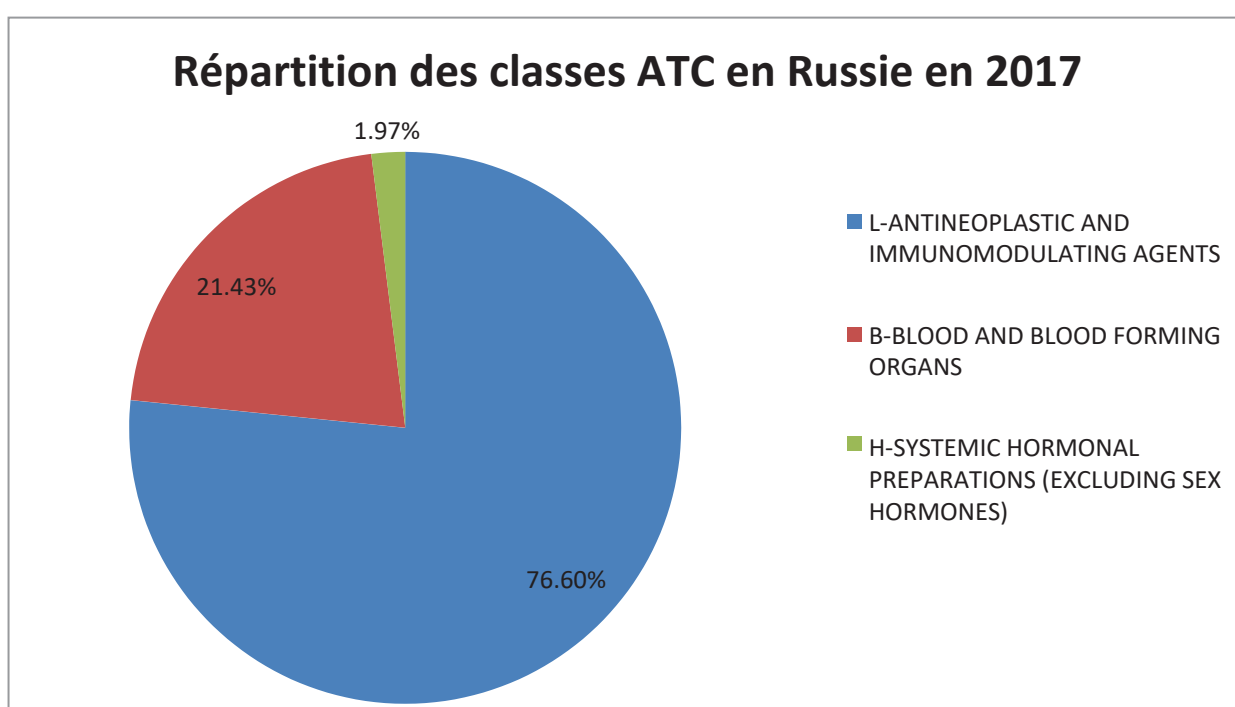


Figure 41 ; Répartition des classes ATC en Russie en 2017 / Source : IQVIA + Evaluate Pharma

Lorsque l'on précise la recherche sur la classe « L », bien moins importante en valeur que les autres, on retrouve seulement la classe « L3A » et « L4B ». Le marché Russe étant moins mature, l'arrivée de la classe L1G qui s'est fait en 2016-2017 pour les autres pays Européen devrait être disponible qu'en 2017-2018 sur le marché Russe. Nous pouvons suivre le même schéma pour la sous classe « L4B » arrivée sur le marché Russe en 2016 (versus 2015 pour les autres pays d'Europe).

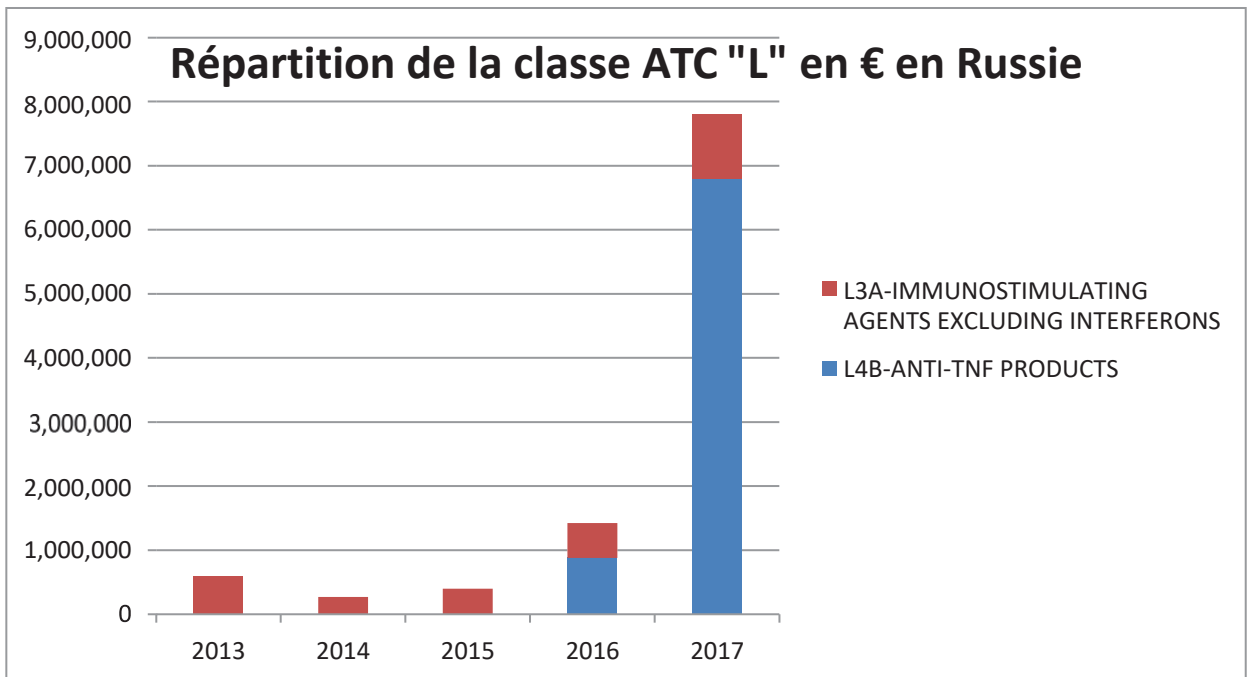


Figure 42 ; Répartition de la classe ATC "L" en "€" en Russie / Source : IQVIA + Evaluate Pharma

(vi) First-to-market avantage

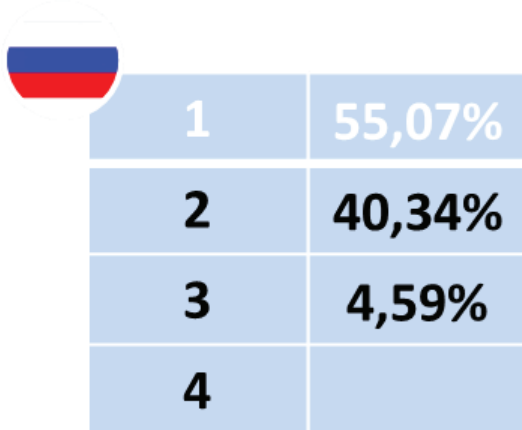


Figure 43 ; Répartition des parts de marché en fonction de l'ordre d'arrivée sur le marché en Russie / Source : IQVIA + Evaluate Pharma

Le fait d'être le premier sur le marché est un point important de l'analyse. Il s'agit ici de mettre en évidence les parts de marché en fonction de la date d'obtention de l'AMM. Dans cette figure, on juxtapose à droite la date d'obtention de l'AMM (de 1 « biologique de référence » à 4 « dernier biosimilaire arrivé sur le marché ») et à gauche, les parts de marché moyennes obtenues sur les molécules (etanercept, infliximab et rituximab). Le marché Russe, très particulier et différent du top 5 EU,

offre 45% de part de marché aux biosimilaires. Cette forte part de marché du biosimilaire est due au biosimilaire du Rituximab géré par une société russe qui contrôle 75% du marché et par le biosimilaire de l'Infliximab géré par Egis qui contrôle 42% du marché. Ces chiffres sont donc difficilement interprétables car très peu de concurrents sont présents sur le marché Russe, la production nationale étant favorisée. Le point important à retenir pour la Russie est, la nécessité de produire sur le sol national pour espérer remporter des parts de marché.

### C) Matrice Pénétration / Prix

On a étudié une possible relation entre les évolutions de prix et les taux de pénétration. Pour ce faire, on a mis en place une matrice liant en ordonnée les parts de marché, et en abscisse les évolutions de prix. Cependant, les matrices ont mis en évidence une non-corrélation entre les deux variables. En effet, les coefficients de corrélation sont non concluants ( $R^2 > 0.5$ ). On ne peut donc pas conclure à une corrélation entre le prix et le taux de pénétration dans les pays focus.

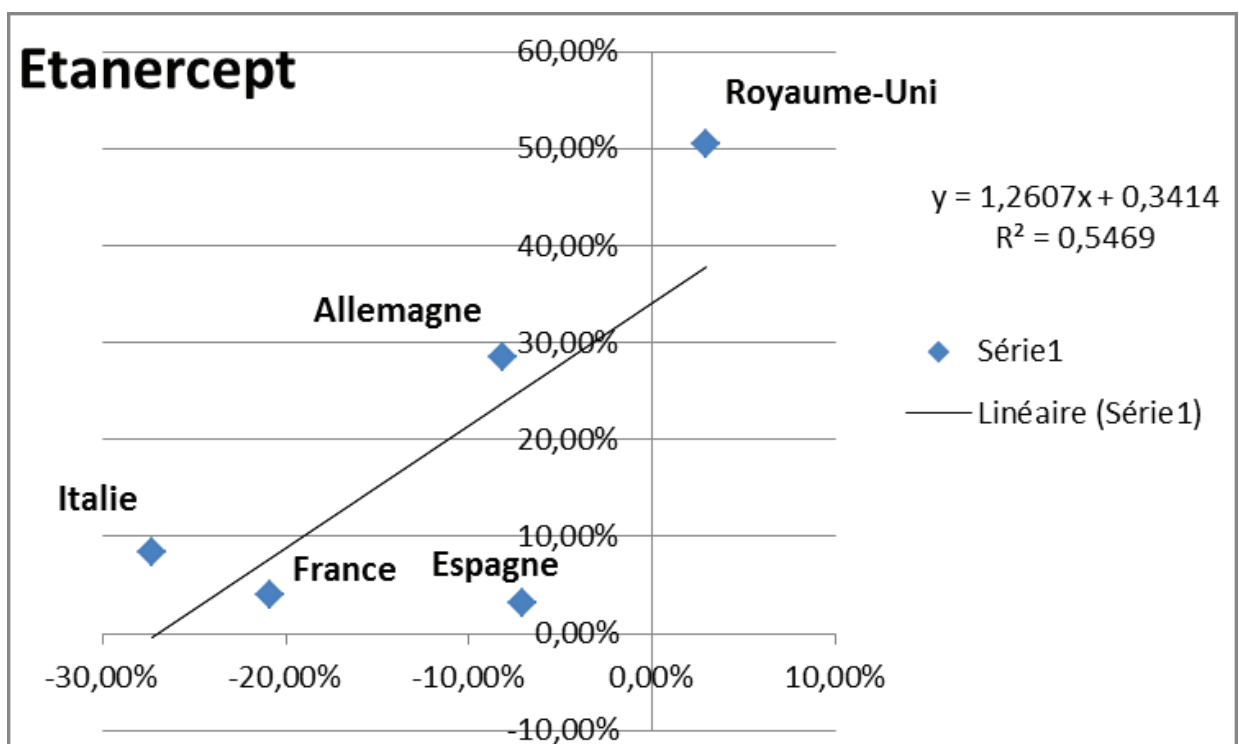


Figure 44 ; Matrice de pénétration/prix de l'Etanercept / Source : IQVIA + Evaluate Pharma

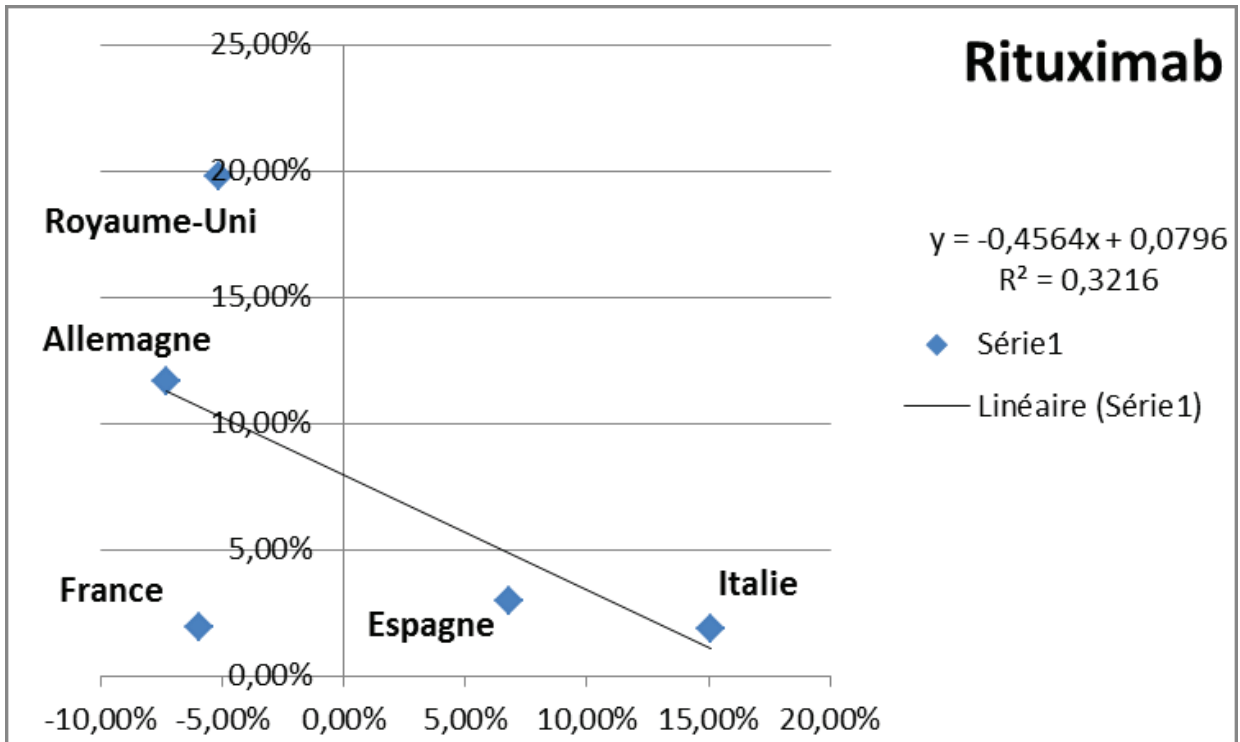


Figure 45 ; Matrice de pénétration/prix du Rituximab / Source : IQVIA + Evaluate Pharma

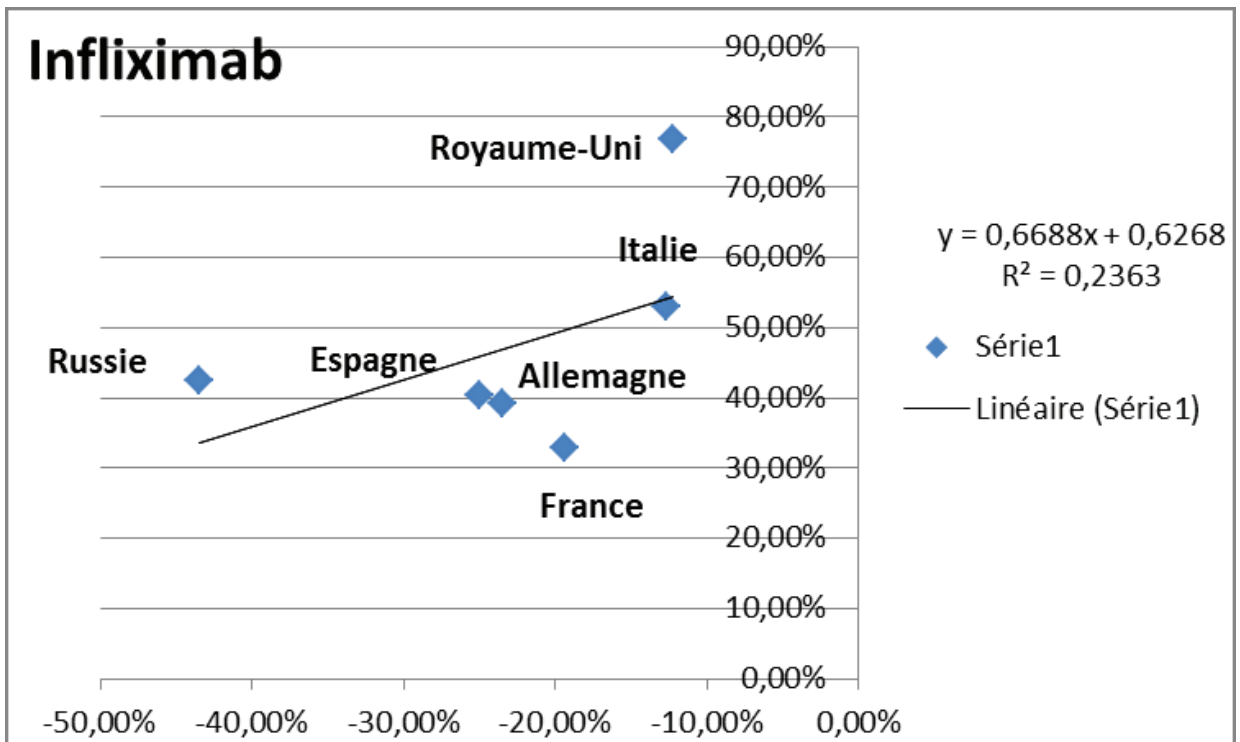


Figure 46 ; Matrice de pénétration/prix de l'Infliximab / Source : IQVIA + Evaluate Pharma



## D) Le futur

Le marché des biosimilaires est comme vu au-dessus, porté par le top 5 EU qui représente 50% du marché mondial. Dans cette partie, on estimera le marché futur du biosimilaire en 2024. Pour ce faire, une recherche de plusieurs prévisions de vente a été réalisé puis synthétisé.

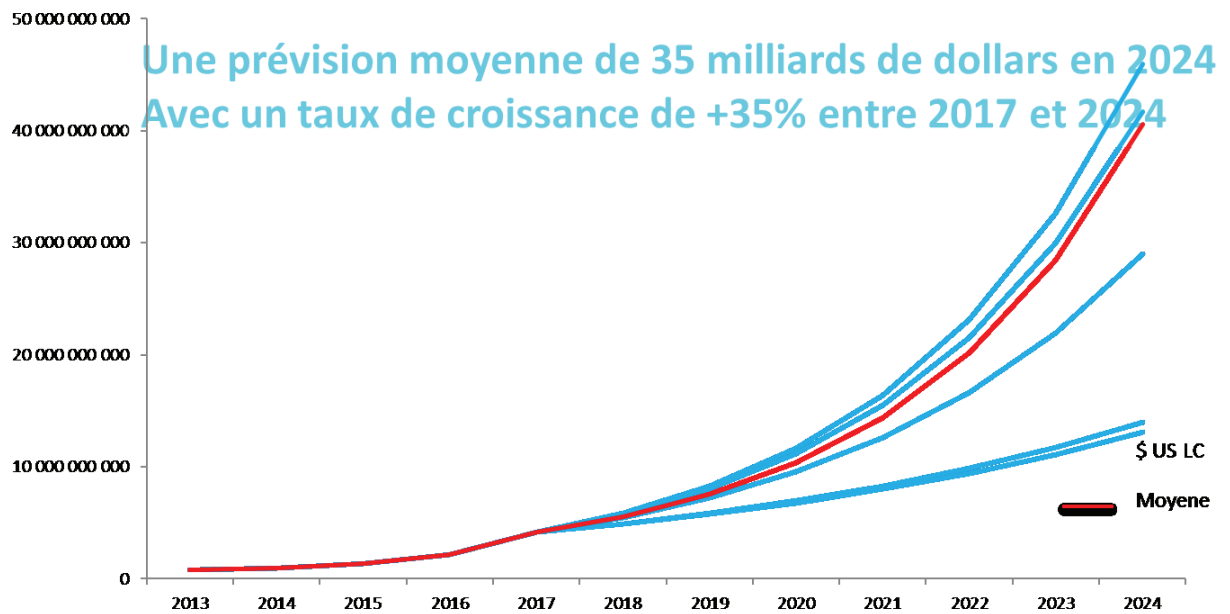


Figure 47 ; Prévision du marché du biosimilaire à 2024

(15) ; (16) ; (17) ; (18) ; (19)

A été fait, en parallèle, par AEC partners, une prévision de vente permettant de corroborer ou non l'estimation.

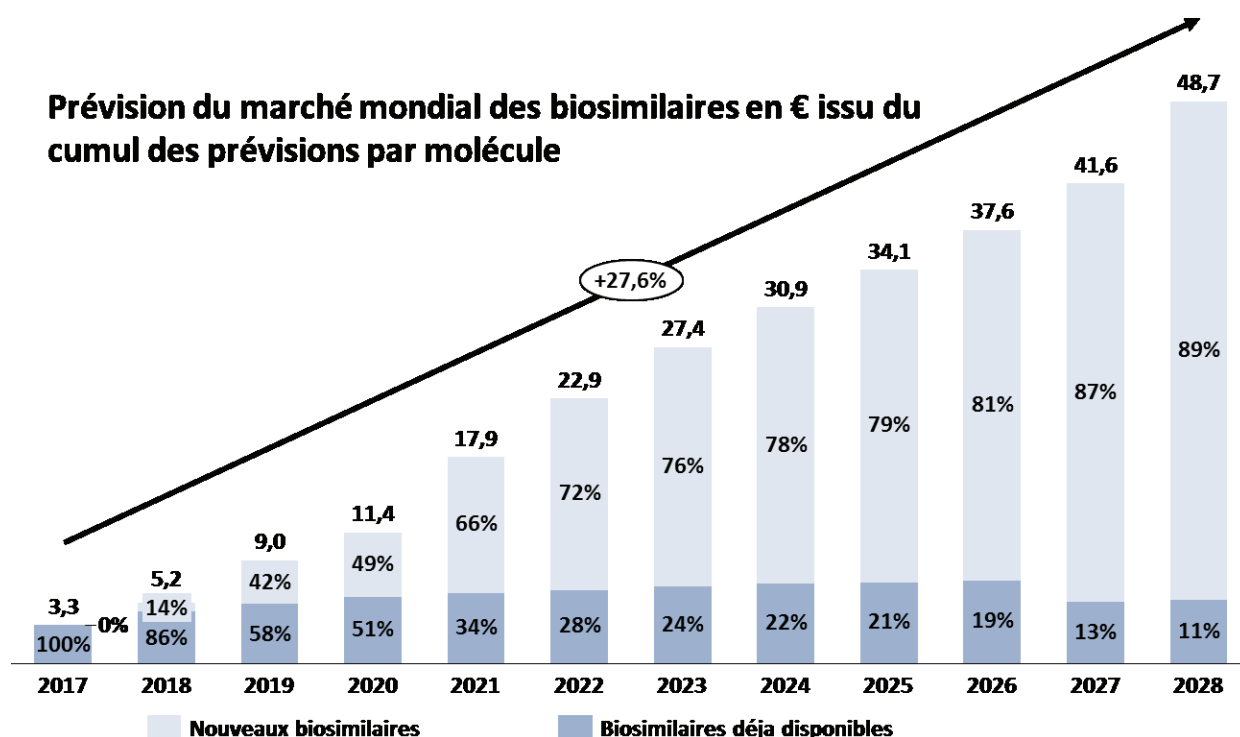


Figure 48 ; Prévision du marché du biosimilaire à 2018 / IQVIA by AEC Partners

On retrouve dans cette figure le résultat de leurs prévisions qui est en adéquation avec le résultat présenté précédemment. En effet les deux études corroborent l'hypothèse d'un marché mondial estimé à 33 milliards d'euros en 2024.

Il est à noter que pour capter la valeur et la croissance du marché dans les années futures, les laboratoires pharmaceutiques vont devoir monter en compétences. En effet, aujourd'hui, les molécules biosimilarisées sont soit des anticorps non humains soit ne sont pas des anticorps, à l'avenir il faudra être capable de produire des anticorps humains (prochaines molécules tombant dans le domaine public).

Le graphique ci-dessous montre la différence entre les biosimilaires d'anticorps non humains, d'anticorps humains et des non-anticorps.

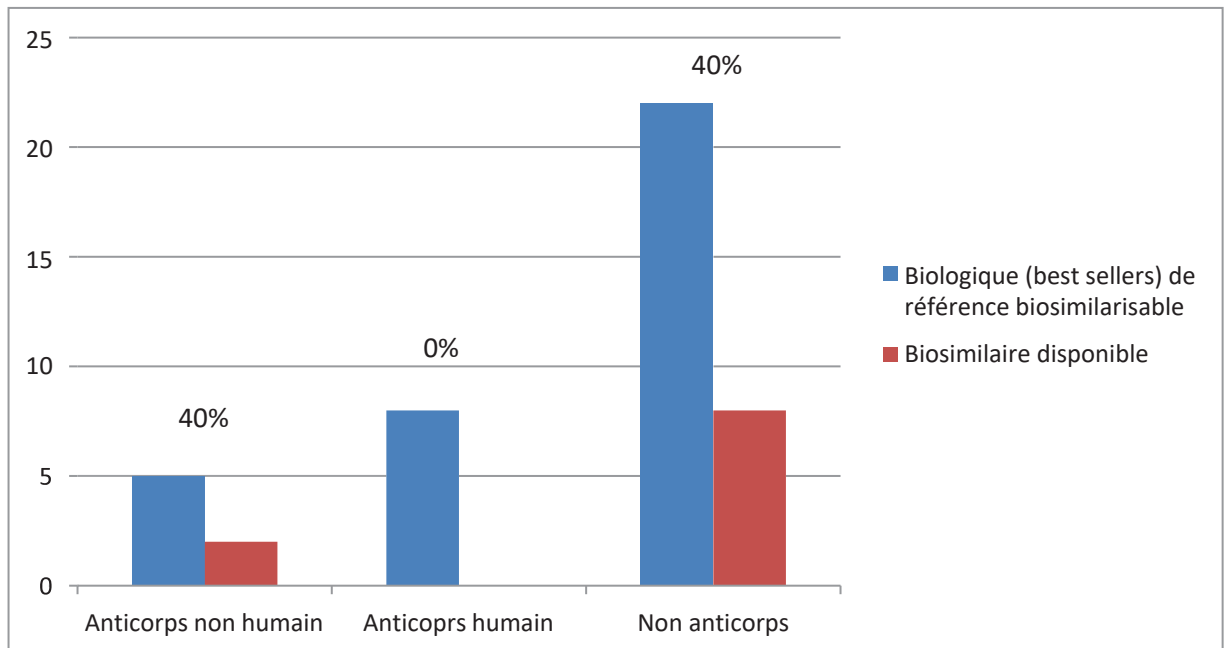


Figure 49 ; Rapport entre biologique biosimilarisable (AMM public) et biosimilarisé (disponible sur le marché) / Source : Evaluate Pharma

(20)

En effet, le ratio du nombre de biosimilaires disponibles sur le nombre de molécules biosimilarisables (biosimilaire disponible + biosimilaire non disponible mais biologique avec brevet expiré) dans chaque catégorie fait apparaître de grandes disparités. Des disparités qu'il faudra combler dans le futur car une majorité des nouvelles molécules biosimilarisables (biologique perdant leur brevet dans les années à venir) seront des anticorps humains (dans le détail : trois pour les anticorps non humains, six pour les non-anticorps et vingt pour les anticorps humains).

La forte croissance se partagera donc entre les laboratoires parvenant à produire ces molécules.

### 3) Stratégies concurrentes

La concurrence est un élément important à prendre en compte lors de l'étude de marché. En effet, celle-ci sera un facteur clé pour se décider à investir ou non dans un marché. L'étude de la concurrence consiste à connaître ses concurrents, comprendre et analyser ses forces, faiblesses et ambitions. L'ensemble de ces éléments permet de se situer dans le champ concurrentiel et d'identifier les atouts et faiblesses de l'entreprise.

#### A) La concurrence

Pour ce qui est de l'intensité de la concurrence au sein des pays cibles de l'étude, on observe une homogénéité pays avec huit concurrents, sauf en Allemagne où ce chiffre explose à vingt concurrents. Ce phénomène s'explique là-bas par un nombre important d'importateurs et de fournisseurs selon le directeur général de la filiale Servier Allemagne.

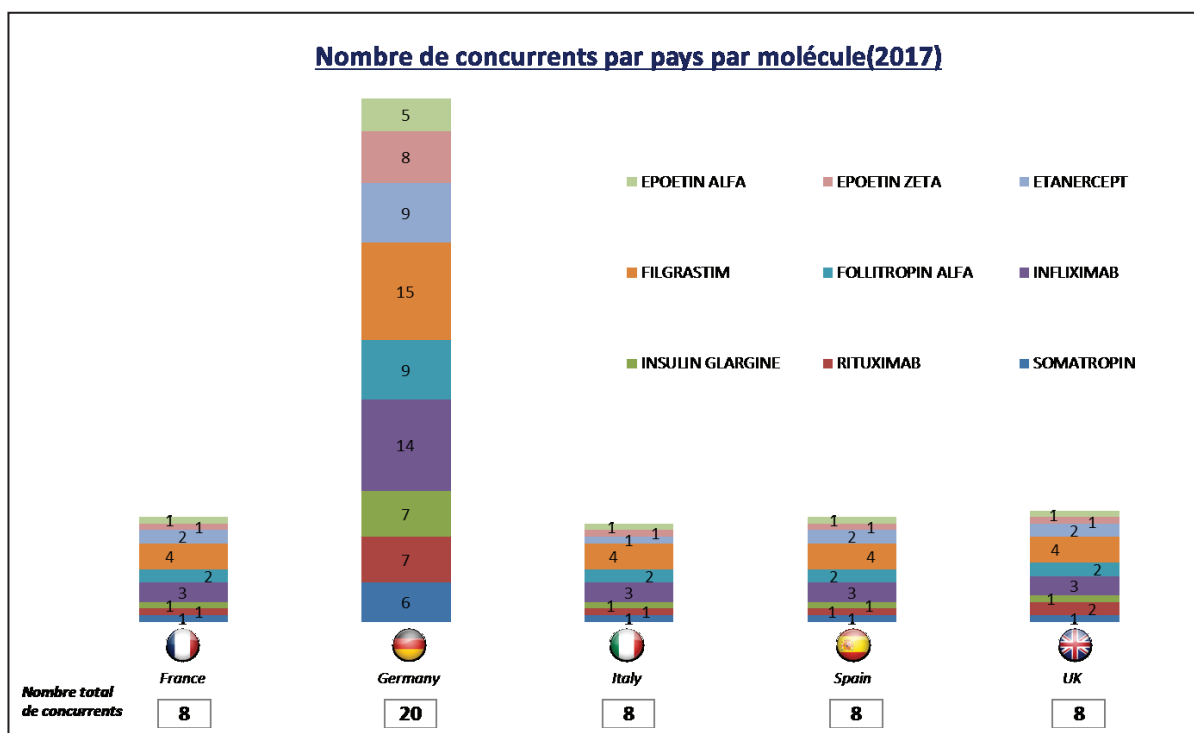


Figure 50 ; Nombre de concurrents par pays par molécules en 2017 / Source : IQVIA + Evaluate Pharma

Parmi ces concurrents on retrouve quatre leaders : la division Sandoz de Novartis (Suisse), suivi chronologiquement par celles de Pfizer (USA), Biogen (USA) puis Mundipharma (Royaume-Uni) qui concentrent 85% du marché. On peut donc parler d'un marché oligopolistique.

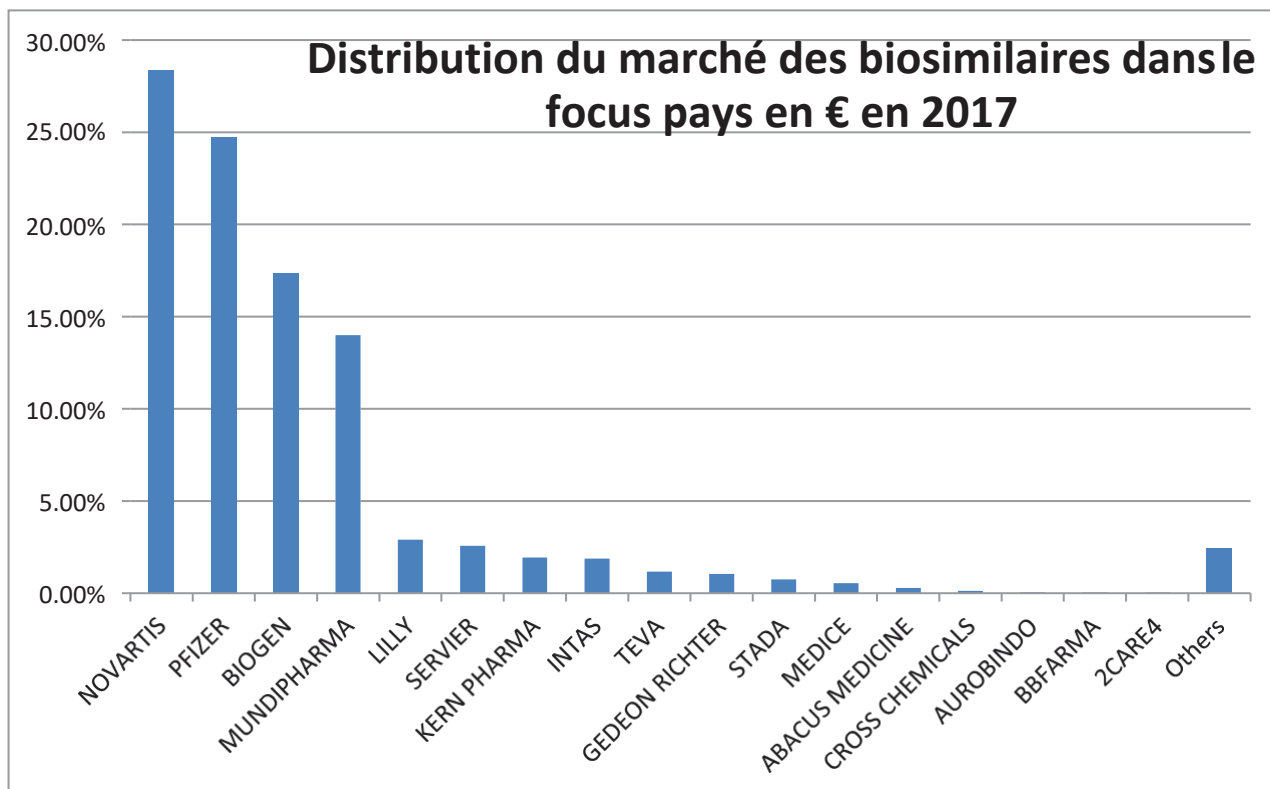


Figure 51 ; Distribution du marché (du focus) des biosimilaires en fonction des concurrents en € en 2017 / Source : IQVIA + Evaluate Pharma

## B) Les stratégies des concurrents

Ces concurrents sont fortement internationalisés, puisque six sont présents dans presque tous les pays du focus (Biogen, Intas, Mundipharma, Novartis, Pfizer et Teva). Des concurrents qui se classent en trois grandes catégories.

- Des entreprises, très amonts, plus axées sur la R&D (Intas)
- Des entreprises, très avals, plus axées sur la commercialisation (Mundipharma)
- Des entreprises, très verticales, pleinement intégrées (Teva, Pfizer, Biogen, Novartis)

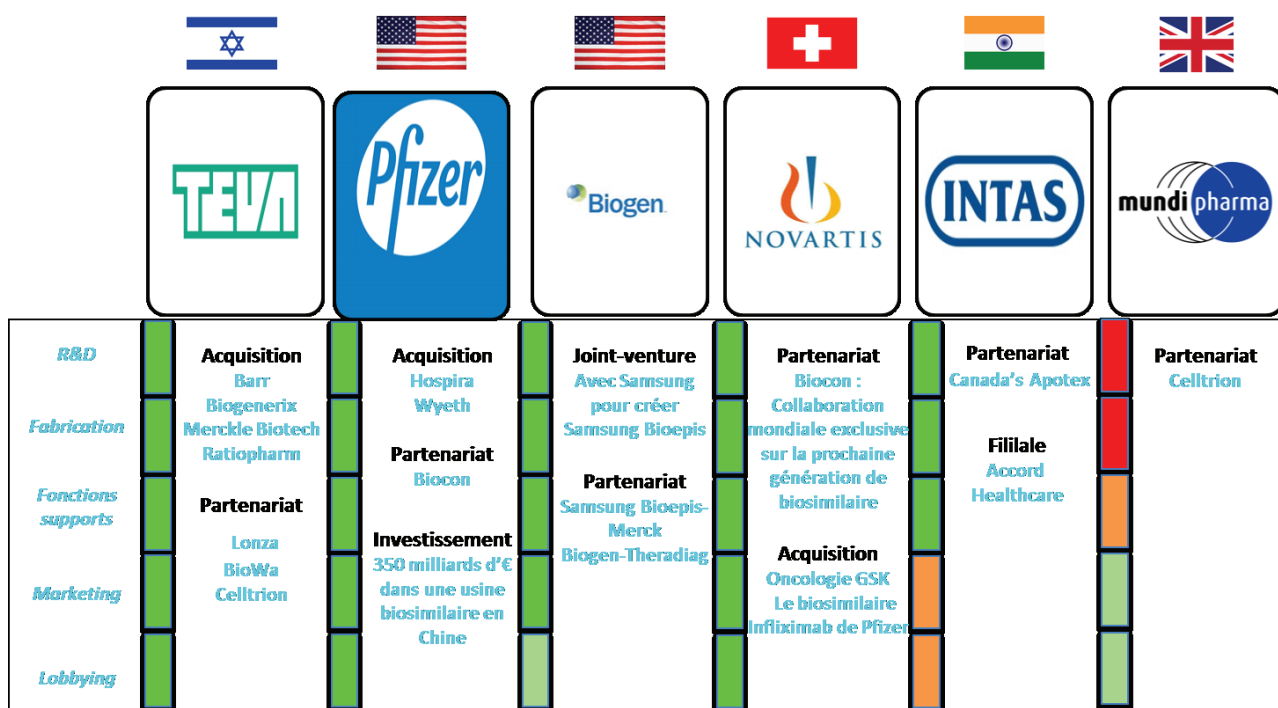


Figure 52 ; Etats des lieux des forces et faiblesses des concurrents / Source : IQVIA + Evalue Pharma

(21)

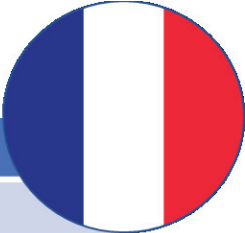
Certains acteurs notamment les big pharmas très bien intégrés verticalement, ont bien anticipés la croissance de ce nouveau marché et sont bien préparés pour répondre aux futures demandes des populations et pouvoirs publics.

## 4) Résumé partie II

Le marché du biosimilaire, 4.3 milliards d'euro en 2017, est en forte croissance à +53%. Celui-ci est supporté par le top 5 UE (Allemagne, Italie, Royaume-Uni, Espagne, France), ces 5 pays représentant 50 % du marché mondial. L'étude de ces marchés, par des rapports des instances de santé, des agences de consulting et des bases de données (IQVIA et EvaluatePharma), a permis de dégager les caractéristiques de chacun. On a ainsi mis en évidence que les marchés les plus importants en valeur sont l'Allemagne, le Royaume-Uni et l'Italie avec respectivement 455 ; 428 ; 411 millions d'euro et que ce sont ces mêmes pays qui possèdent la plus forte croissance en 2017, avec respectivement 41,92% ; 60,09% ; 33,4%. Outre ces deux caractéristiques, d'autres critères permettant une cartographie des pays ont été mis en évidence, notamment les produits actuellement mis sur le marché, les canaux de distribution principaux, les évolutions de prix, différentes matrices ainsi que les conditions de prescription et dispensation. Ces différentes informations ont permis la construction de fiche pays nécessaire à l'élaboration d'une stratégie visant à s'implanter dans les pays cibles et à appréhender les calculs de parts de marché et chiffres d'affaires. Nous verrons donc dans la partie suivante ces différentes fiches pays.

### III) Résultats / Limites des travaux

#### 1) Résultat - récapitulatif pays focus



Fiche pays	
Taille du marché (en millions €)	278
Croissance (en %)	28.99
Part de marché (en %)	0
Canaux de distribution	Molécule-dépendant
Nombre de référence biosimilarisé	10
Evaluation du biosimilaire	Dossier automatique
Pricing	Négociation
Evolution des prix après sortie du biosimilaire	--
Remboursement	Identique référence
First to market avantage	+
Types d'appels d'offre	Appels d'offre – hôpital
Prescription	Libre
Dispensation	Autoriser
Classe ATC	L>B>H>G>A
Focus classe « L »	L4B>L1A>L3G

Figure 53 : Fiche résumé France

La France présente des atouts réglementaires indéniables pour l'implantation des biosimilaires. La volonté de la sécurité sociale d'effectuer des économies est un élément favorisant encore cette implantation. Malgré tout, le marché reste faible aujourd'hui encore par rapport aux autres pays Européen du top 5. Le pays reste prometteur dans le futur au vu de sa taille et des ambitions politiques affichées.

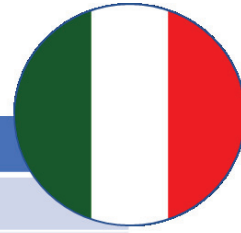




Fiche pays	
Taille du marché (en millions €)	455
Croissance (en %)	41.92
Part de marché (en %)	++
Canaux de distribution	Molécule-dépendant
Nombre de référence biosimilarisé	9
Evaluation du biosimilaire	Absence de dossier automatique
Pricing	Prix libre
Evolution des prix après sortie du biosimilaire	-
Remboursement	Identique référence
First to market avantage	+
Types d'appels d'offre	Appels d'offre – national
Prescription	Libre
Dispensation	Interdit
Classe ATC	L>B>H>A>G
Focus classe « L »	L4B>L1A>L3G

Figure 54 : Fiche résumé Allemagne

L'Allemagne, marché le plus important de l'UE, est un poids lourd du biosimilaire. La politique santé Allemande favorise l'arrivée des biosimilaires, notamment par des contrôles simplifiés et une politique de prix attractive. Les conditions de dispensation restrictives ne compromettent pas le marché. Il est bien établi et présente une évolution significative qui témoigne de l'importance croissante de ce marché.



Fiche pays	
Taille du marché (en millions €)	411
Croissance (en %)	33.4
Part de marché (en %)	++
Canaux de distribution	Hôpital uniquement
Nombre de référence biosimilarisé	10
Evaluation du biosimilaire	Dossier automatique
Pricing	Négociation
Evolution des prix après sortie du biosimilaire	-
Remboursement	Identique référence
First to market avantage	0
Types d'appels d'offre	Appels d'offre – régional
Prescription	Libre
Dispensation	Prohiber
Classe ATC	B>L>A>H>G
Focus classe « L »	L4B>L1A>L3G

Figure 55 : Fiche résumé Italie

L'Italie est le troisième marché Européen du biosimilaire en valeur. Ses produits, à distribution uniquement hospitalière, sont soumis à des études de dossier automatique, des négociations de prix et un taux de remboursement identique au princeps. L'Italie ne présente pas une croissance élevée, contrairement à d'autres de ses voisins, ce qui n'en fait pas un pays stratégique.



Fiche pays	
Taille du marché (en millions €)	207
Croissance (en %)	26.2
Part de marché / référence	+
Canaux de distribution	Hôpital uniquement
Nombre de référence biosimilarisé	9
Evaluation du biosimilaire	Absence de dossier automatique
Pricing	Négociation
Evolution des prix après sortie du biosimilaire	--
Remboursement	Identique référence
First to market avantage	0
Types d'appels d'offre	Appels d'offre – régional
Prescription	Pas de position
Dispensation	Interdit
Classe ATC	L>B>H>A>G
Focus classe « L »	L4B>L1A>L3G

Figure 56 : Fiche résumé Espagne

L'Espagne, malgré une souplesse dans la politique d'accès au biosimilaire, ne présente pas d'engouement particulier pour ceux-ci. Le manque de directive concernant la prescription n'encourage pas non plus l'implantation du biosimilaire. Le marché Espagnol présente donc peu d'intérêt aujourd'hui.



Fiche pays	
Taille du marché (en millions €)	428
Croissance (en %)	60.09
Part de marché / référence	+++
Canaux de distribution	Hôpital uniquement
Nombre de référence biosimilarisé	10
Evaluation du biosimilaire	Absence de dossier automatique
Pricing	Prix libre
Evolution des prix après sortie du biosimilaire	--
Remboursement	Identique référence
First to market avantage	0
Types d'appels d'offre	Appels d'offre – régional
Prescription	Libre
Dispensation	Prohiber
Classe ATC	L>H>B>A>G
Focus classe « L »	L4B>L1A>L3G

Figure 57 : Fiche résumé Royaume-Uni

Représentant le deuxième marché d'Europe, le Royaume-Uni est un pays de développement stratégique. C'est un marché souple en termes d'accès et de pricing. Malgré une prohibition de dispensation du biosimilaire, celui-ci est fortement implanté et en forte évolution. Le Royaume-Uni est donc un acteur incontournable.



Fiche pays	
Taille du marché (en millions €)	10
Croissance (en %)	44.13
Part de marché / référence	0
Canaux de distribution	Molécule-dépendant
Nombre de référence biosimilarisé	4
Evaluation du biosimilaire	Dossier automatique
Pricing	Négociation
Evolution des prix après sortie du biosimilaire	---
Remboursement	Identique référence
First to market avantage	+++
Types d'appels d'offre	Appels d'offre – régional
Prescription	Libre
Dispensation	Autoriser
Classe ATC	L>B>H>
Focus classe « L »	L4B>L1A>

Figure 58 : Fiche résumé Russie

La Russie, marché très petit à côté du top 5 EU, présente un profil atypique. En effet les conditions d'accès au marché sont relativement souples mais les acteurs internationaux ont du mal à s'implanter, notamment à cause des fortes parts de marché des laboratoires nationaux. L'implantation est donc difficile et conditionnée par les investissements locaux des entreprises étrangères.

## **2) Implémentation des résultats pour le groupe dans un futur proche**

Avec une vision plus précise et plus claire de l'environnement des biosimilaires, l'équipe de la corporate strategy est plus à même d'aller porter le projet auprès des différentes équipes, et ainsi faire adhérer et promouvoir une équipe transversale dédiée à ce sujet. L'ensemble des résultats de l'étude sont à partager avec les experts des différents services et pays afin qu'ils évaluent la cohérence entre leur vision métier, pays et les grandes directions données par l'étude. Cette cohérence permettra de conforter nos résultats ou d'orienter nos futures recherches pour approfondir encore le sujet. Les équipes de business intelligence vont estimer plus précisément les parts de marché et les équipes de global marketing préciseront les conditions de mise sur marché, notamment pricing et remboursement. Enfin les équipes de la direction financière réaliseront des comptes de « profit and loss ». Notre rôle n'est donc plus dans l'analyse mais dans le pilotage du projet réunissant les différents groupes d'experts. C'est grâce à l'ensemble de ces équipes que nous pourrions présenter au Comex les faits leurs permettant de positionner le groupe dans la course aux biosimilaires.

## **3) Limites des travaux**

On présente dans cette partie tous ce qui pourrait remettre en cause nos résultats et notamment les méthodes utilisées.

### **A) Base de données**

IQVIA est entreprise qui collecte les données pharmaceutiques. Ces données sont récupérées, en volume, auprès des grossistes et professionnels de santé. Le premier point faible peut être la fiabilité de la collecte de ces données. Le deuxième point faible, plus important, est le fait que les données IQVIA (en valeur) sont calculés à partir des données en volume en appliquant un tarif unitaire, ne prenant donc pas en compte les possibles remises, rabais, réductions venant modifier les données de marché de l'étude.

## **B) Manipulation**

Les erreurs de manipulation sont aussi une source d'erreurs importante, notamment lorsque beaucoup d'extraction sont nécessaire pour construire la base de données.

Il est donc nécessaire, d'effectuer un contrôle (témoin) pour interpréter les données. On vérifie donc que les ordres de grandeurs trouvés et calculés soient les mêmes entre l'étude menée par AEC partners et l'équipe.

## Conclusion

Le groupe Servier créée en 1954 par Jacques Servier (médecin) est un des leaders de l'industrie pharmaceutique Française. Parmi ses nombreuses sociétés, Biogaran et Egis représentent la branche générique du groupe. Biogaran, bien connu du public Français pour accompagner les patients dans leurs traitements par des produits de qualité est un acteur incontournable du secteur générique. Egis acquis à 100% par Servier en 2013, après une première entrée au capital en 1995, est l'entité générique présente dans l'Est de l'Europe. Le segment générique est d'une importance capitale pour le groupe car il emploie de nombreuses personnes et représente 30 % de leur chiffre d'affaires. Dans ce contexte, le groupe Servier se pose la question d'approfondir son offre biosimilaire comme réponse aux nouveaux besoins des patients et de la société, ce qui fait figure de levier de croissance important pour l'avenir.

Les biosimilaires, issus du même processus de fabrication que les biologiques de référence, à partir d'une cellule vivante ou dérivée, présentent une efficacité et des effets indésirables semblables à leurs homologues de référence, selon l'EMA et la FDA. Ils semblent convaincre les différents acteurs du monde de la santé, à commencer par les leaders de l'industrie pharmaceutiques, au moins en Europe. En effet, le marché des biosimilaires Européen supporte 50% du marché mondial (en valeur) encore relativement petit (quatre milliards d'euros) mais avec une croissance extrêmement élevée +53% en comparaison du marché pharmaceutique total +7%. Notre focus Européen constitué par Allemagne, France, Italie, Espagne, Royaume-Uni représente à lui seul la quasi-totalité de ces 50%, cependant de fortes disparités sont observables entre ces pays. Des différences significatives existent en termes de :

- **taille**, avec un marché avoisinant les 500 millions d'euros chacun, l'Allemagne et le Royaume-Uni font figure de leader Européen
- confirmé par leurs taux de **croissance**, les plus élevés d'Europe, respectivement 42% et 60% pour l'Allemagne et le Royaume-Uni
- **canaux de distribution**, où l'on retrouve deux typologies de pays, molécule-dépendant (officine et hospitalier) ou uniquement hospitalier (Royaume-Uni / Italie / Espagne)



- **part de marché**, ou l'on retrouve en tête, le Royaume-Uni suivi par l'Allemagne et l'Espagne

Mais aussi de nombreux points communs sont observables entre tous ces pays comme :

- **les classes ATC** présentes sur le marché par ordre croissant (L « antineoplastic and immunomodulating agents » puis B « blood and blood forming organs » et enfin H « systemics hormonal preparations (excluding sex hormones) »)
- **le nombre de molécules disponibles**, une dizaine
- **l'essor de la classe L** « antineoplastic and immunomodulating agents »

Ce marché précoce et prometteur agite le monde de la santé traditionnel mais aussi de nouveaux acteurs jusque-là étrangers au monde pharmaceutique. En effet, on retrouve les très connus « big pharma », tels que Novartis, Pfizer mais aussi des concurrents d'autres horizons, comme Samsung pour le plus connu du grand public. Ces laboratoires, très internationalisés sont présents, directement ou par licensing, sur de nombreux pays à travers le monde. Ils ont des stratégies variées :

- **pleinement intégrés**, comme Teva, Pfizer ou encore Novartis qui peuvent s'appuyer sur leurs expertises déjà acquises
- **orienté R&D**, comme Intas
- **orienté commercialisation**, tel Mundipharma

Ils misent sur une évolution future forte qui confirmerait la tendance haussière de ces dernières années. Cela pourrait aboutir à une position extrêmement lucrative sur un marché évalué à 40 milliards d'euros en 2024, une position confirmée par Pascal Brière, PDG de Biogaran qui estime que 20 % de son chiffre d'affaires sera représenté par les biosimilaires en 2024.

# Bibliographie

1. Code de la santé publique - Article L5121-1. Code de la santé publique.
2. Les biomédicaments, une nouvelle génération de traitements [Internet]. [cité 12 nov 2018]. Disponible sur: <https://www.leem.org/les-biomedicaments-une-nouvelle-generation-de-traitements>
3. Rannanheimo P, Richardson M, Perras C, Mai H, Hodgson A. Biosimilars — Regulatory, Health Technology Assessment, Reimbursement Trends, and Market Outlook. *Health Technol Assess.* :55.
4. What pricing and reimbursement policies to use for off-patent biologicals in Europe? – results from the second EBE biological medicines policy survey - GaBI Journal [Internet]. [cité 12 nov 2018]. Disponible sur: <http://gabi-journal.net/what-pricing-and-reimbursement-policies-to-use-for-off-patent-biologicals-in-europe-results-from-the-second-ebe-biological-medicines-policy-survey.html>
5. Best M, Mueller FL-LL. An overview of biosimilars in the Russian Federation | Lexology [Internet]. [cité 12 nov 2018]. Disponible sur: <https://www.lexology.com/library/detail.aspx?g=0ab9335b-2ac7-48b8-8588-315f1d22ddc3>
6. Russia’s Biosimilar Market At A Glance [Internet]. [cité 12 nov 2018]. Disponible sur: <https://www.biosimilardevelopment.com/doc/russia-s-biosimilar-market-at-a-glance-0001>
7. 8document\_atc.pdf [Internet]. [cité 12 nov 2018]. Disponible sur: [http://www.who.int/medicines/areas/quality\\_safety/safety\\_efficacy/trainingcourses/8document\\_atc.pdf](http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/trainingcourses/8document_atc.pdf)
8. bioprocede.pdf [Internet]. [cité 13 nov 2018]. Disponible sur: <http://patricebacchin.fr/images/doc/teach/bioprocede.pdf>

9. Dumas J, Robert B. Bioproduction de protéines thérapeutiques - Revue et perspectives. médecine/sciences. 1 févr 2009;25:18-26.
10. Atkinson J, Siest G, Vigneron C, Bonaly R, Dixneuf P, Galteau M-M, et al. PROFESSEURS EMERITES. Pharm Galénique. :147.
11. Magniez M. Les anticorps monoclonaux [Internet]. biotechnologie. [cité 12 nov 2018]. Disponible sur: <http://www.technobio.fr/article-17887488.html>
12. Comment-produit-on-anticorps-monoclonaux-PharminLink.pdf [Internet]. [cité 13 nov 2018]. Disponible sur: <https://professionnels.roche.fr/content/dam/hcp-portals/france/documents/Environnement/Comment-produit-on-anticorps-monoclonaux-PharminLink.pdf>
13. Anticorps monoclonaux. :51.
14. Welcome to IQVIA - A New Path to Your Success Via Human Data Science [Internet]. [cité 12 nov 2018]. Disponible sur: <https://www.iqvia.com/>
15. Biosimilars Market Size, Share, Trends, Report, 2024 | Industry Analysis [Internet]. [cité 12 nov 2018]. Disponible sur: <https://www.hexaresearch.com/research-report/biosimilars-market>
16. Global Oncology Biosimilars Market - Infinium Global Research [Internet]. [cité 12 nov 2018]. Disponible sur: <https://www.infiniumglobalresearch.com/healthcare-medical-devices/global-oncology-biosimilars-market>
17. Research H. Biosimilars Market Size Expected to Reach USD 13.1 Billion by 2024: Hexa Research [Internet]. [cité 12 nov 2018]. Disponible sur: [https://www.prnewswire.com/news-releases.detail.html/content/prnewswire/us/en/news-releases.detail.html/biosimilars-market-size-expected-to-reach-usd-131-billion-by-2024-hexa-research-642333613.html.html](https://www.prnewswire.com/news-releases/detail.html/content/prnewswire/us/en/news-releases.detail.html/biosimilars-market-size-expected-to-reach-usd-131-billion-by-2024-hexa-research-642333613.html.html)
18. Biosimilars Market Size Worth \$61.47 Billion By 2025 | CAGR: 34.2% [Internet]. [cité 12 nov 2018]. Disponible sur: <https://www.grandviewresearch.com/press-release/global-biosimilars-market>

19. Global biosimilar market forecast to reach \$99.28bn by 2024 [Internet].  
Pharmaceutical Technology. 2018 [cité 12 nov 2018]. Disponible sur:  
<https://www.pharmaceutical-technology.com/news/global-biosimilar-market-forecast-reach-99-28bn-2024/>
20. Patent expiry dates for biologicals: 2017 update - GaBI Journal [Internet]. [cité 12 nov 2018]. Disponible sur: <http://gabi-journal.net/patent-expiry-dates-for-biologicals-2017-update.html>
21. Calo-Fernández B, Martínez-Hurtado JL. Biosimilars: Company Strategies to Capture Value from the Biologics Market. *Pharmaceuticals*. 12 déc 2012;5(12):1393-408.

\*Mode de citation « Vancouver »

## Tables des figures

Figure 1 : Nombre de produits approuvés par an au Etats-Unis et en Union Européenne / Source : European medicine agency and Federal drug administration database.....	13
Figure 2 ; Avancées majeures dans la réflexion sur les biosimilaires / Source : - Schiestl et al., Drug Design, Development and Therapy (2017) - European Medicines Agency.....	14
Figure 3 ; Le marché pharmaceutique mondial total en 2017 / Source : IQVIA.....	28
Figure 4 : Distribution de la croissance du marché pharmaceutique mondial en valeur (million € constant en 2015-2017) / Source : IQVIA + Evaluate Pharma.....	29
Figure 5 ; Part de marché mondial des biosimilaires par concurrents de 2013 à 2017 / Source : IQVIA + Evaluate Pharma .....	30
Figure 6 : / Distribution des ventes par molécules des concurrents en 2017 / Source : IQVIA + Evaluate Pharma .....	31
Figure 7 ; Marché pharmaceutique total du focus en 2017 / Source : IQVIA + Evaluate Pharma.....	32
Figure 8 ; Evolution du prix par rapport au biologique de référence en Allemagne / Source IQVIA + Evaluate pharma.....	35
Figure 9 ; Part de marché du biosimilaire / marché total en Allemagne / Source : IQVIA + Evaluate Pharma.....	36
Figure 10 ; Répartition des ventes en fonction des canaux de distribution en Allemagne en 2017 / Source : IQVIA + Evaluate Pharma .....	37
Figure 11 ; Répartition des classes ATC en Allemagne en 2017 / Source : IQVIA + Evaluate Pharma .....	38
Figure 12 ; Répartition de la classe ATC "L" en "€" en Allemagne / Source : IQVIA + Evaluate Pharma.....	39
Figure 13 ; Répartition des parts de marché en fonction de l'ordre d'arrivée sur le marché en Allemagne / Source : IQVIA + Evaluate Pharma.....	40
Figure 14 ; Evolution du prix par rapport au biologique de référence en France / Source : IQVIA + Evaluate Pharma .....	41
Figure 15 ; Part de marché du biosimilaire / marché total en France / Source : IQVIA + Evaluate Pharma.....	42
Figure 16 ; Répartition des ventes en fonction des canaux de distribution en France en 2017 / Source : IQVIA + Evaluate Pharma .....	43
Figure 17 ; Répartition des classes ATC en France en 2017 / Source : IQVIA + Evaluate Pharma.....	44

Figure 18 ; Répartition de la classe ATC "L" en "€" en France / Source : IQVIA + Evaluate Pharma.....	44
Figure 19 ; Répartition des parts de marché en fonction de l'ordre d'arrivée sur le marché en France / Source : IQVIA + Evaluate Pharma .....	45
Figure 20 ; Evolution du prix par rapport au biologique de référence au Royaume-Uni / Source : IQVIA + Evaluate Pharma .....	47
Figure 21 ; Part de marché du biosimilaire / marché total au Royaume-Uni / Source : IQVIA + Evaluate Pharma .....	48
Figure 22 ; Répartition des ventes en fonction des canaux de distribution au Royaume-Uni en 2017 / Source : IQVIA + Evaluate Pharma .....	49
Figure 23 ; Répartition des classes ATC au Royaume-Uni en 2017 / Source : IQVIA + Evaluate Pharma .....	50
Figure 24 ; Répartition de la classe ATC "L" en "€" au Royaume-Uni / Source : IQVIA + Evaluate Pharma .....	51
Figure 25 ; Répartition des parts de marché en fonction de l'ordre d'arrivée sur le marché au Royaume-Uni / Source : IQVIA + Evaluate Pharma.....	52
Figure 26 ; Evolution du prix par rapport au biologique de référence en Italie / Source : IQVIA + Evaluate Pharma .....	53
Figure 27 ; Part de marché du biosimilaire / marché au total en Italie / Source : IQVIA + Evaluate Pharma.....	54
Figure 28 ; Répartition des ventes en fonction des canaux de distribution en Italie en 2017 / Source : IQVIA + Evaluate Pharma .....	55
Figure 29 ; Répartition des classes ATC en Italie en 2017 / Source : IQVIA + Evaluate Pharma .....	56
Figure 30 ; Répartition de la classe ATC "L" en "€" en 2017 / Source : IQVIA + Evaluate Pharma .....	57
Figure 31 ; Répartition des parts de marché en fonction de l'ordre d'arrivée sur le marché en Italie / Source : IQVIA + Evaluate Pharma .....	58
Figure 32 ; Evolution du prix par rapport au biologique de référence en Espagne / Source : IQVIA + Evaluate Pharma .....	59
Figure 33 ; Part de marché du biosimilaire / marché total en Espagne / Source : IQVIA + Evaluate Pharma.....	60
Figure 34 ; Répartition des ventes ne fonction des canaux de distribution en Espagne en 2017 / Source : IQVIA + Evaluate Pharma .....	61

Figure 35 ; Répartition des classes ATC en Espagne en 2017 / Source : IQVIA + Evaluate Pharma.....	62
Figure 36 ; Répartition de la classe ATC "L" en "€" en Espagne / Source : IQVIA + Evaluate Pharma.....	63
Figure 37 ; Répartition des parts de marché en fonction de l'ordre d'arrivée sur le marché en Espagne / Source : IQVIA + Evaluate Pharma.....	64
Figure 38 ; Evolution des prix par rapport au biologique de référence en Russie / Source : IQVIA + Evaluate Pharma .....	65
Figure 39 ; Part de marché du biosimilaire / marché total en Russie / Source : IQVIA + Evaluate Pharma.....	66
Figure 40 ; Répartition des ventes en fonction des canaux de distribution en Russie en 2017 / Source : IQVIA + Evaluate Pharma .....	67
Figure 41 ; Répartition des classes ATC en Russie en 2017 / Source : IQVIA + Evaluate Pharma.....	68
Figure 42 ; Répartition de la classe ATC "L" en "€" en Russie / Source : IQVIA + Evaluate Pharma.....	69
Figure 43 ; Répartition des parts de marché en fonction de l'ordre d'arrivée sur le marché en Russie / Source : IQVIA + Evaluate Pharma.....	69
Figure 44 ; Matrice de pénétration/prix de l'Etanercept / Source : IQVIA + Evaluate Pharma.....	70
Figure 45 ; Matrice de pénétration/prix du Rituximab / Source : IQVIA + Evaluate Pharma .....	71
Figure 46 ; Matrice de pénétration/prix de l'Infliximab / Source : IQVIA + Evaluate Pharma.....	71
Figure 47 ; Prévision du marché du biosimilaire à 2024.....	72
Figure 48 ; Prévision du marché du biosimilaire à 2018 / IQVIA by AEC Partners.....	73
Figure 49 ; Rapport entre biologique biosimilarisable (AMM public) et biosimilarisé (disponible sur le marché) / Source : Evaluate Pharma.....	74
Figure 50 ; Nombre de concurrents par pays par molécules en 2017 / Source : IQVIA + Evaluate Pharma.....	75
Figure 51 ; Distribution du marché (du focus) des biosimilaires en fonction des concurrents en € en 2017 / Source : IQVIA + Evaluate Pharma.....	76
Figure 52 ; Etats des lieux des forces et faiblesses des concurrents / Source : IQVIA + Evluate Pharma.....	77
Figure 53 : Fiche résumé France .....	79
	94

Figure 54 : Fiche résumé Allemagne.....	80
Figure 55 : Fiche résumé Italie .....	81
Figure 56 : Fiche résumé Espagne.....	82
Figure 57 : Fiche résumé Royaume-Uni.....	83
Figure 58 : Fiche résumé Russie.....	84
Figure 59 : Annexe : Chiffre d'affaires en France par biosimilaire-molécule en 2017 .....	95
Figure 60 : Annexe : Chiffre d'affaires en Allemagne par biosimilaire-molécule en 2017.	95
Figure 61 : Annexe : Chiffre d'affaires en Italie par biosimilaire-molécule en 2017 .....	96
Figure 62 : Annexe : Chiffre d'affaires en Russie par biosimilaire-molécule en 2017.....	96
Figure 63 : Annexe : Chiffre d'affaires en Espagne par biosimilaire-molécule en 2017.....	96
Figure 64 : Annexe : Chiffre d'affaires au Royaume-Uni par biosimilaire-molécule en 2017 .....	97
Figure 65 : Annexe : Présence à l'international (Nombre de pays ou l'entreprise exerce son activité).....	97



# Annexes

France (€)		
L-ANTINEOPLASTIC AND IMMUNOMODULATING AGENTS	INFLIXIMAB	116 654 521
	FILGRASTIM	67 049 270
	ETANERCEPT	8 143 301
	RITUXIMAB	5 226 956
B-BLOOD AND BLOOD FORMING ORGANS	EPOETIN ALFA	26 824 857
	EPOETIN ZETA	13 390 232
H-SYSTEMIC HORMONAL PREPARATIONS (EXCLUDING SEX HORMONES)	SOMATROPIN	25 468 104
G-GENITO-URINARY SYSTEM AND SEX HORMONES	FOLLITROPIN ALFA	8 517 776
A-ALIMENTARY TRACT AND METABOLISM	INSULIN GLARGINE	6 290 103

Figure 59 : Annexe : Chiffre d'affaires en France par biosimilaire-molécule en 2017

Germany (€)		
L-ANTINEOPLASTIC AND IMMUNOMODULATING AGENTS	ETANERCEPT	154 812 820
	INFLIXIMAB	120 991 058
	RITUXIMAB	39 058 202
	FILGRASTIM	32 973 578
B-BLOOD AND BLOOD FORMING ORGANS	EPOETIN ALFA	33 399 317
	EPOETIN ZETA	20 092 023
	ENOXAPARIN SODIUM	236 414
H-SYSTEMIC HORMONAL PREPARATIONS (EXCLUDING SEX HORMONES)	SOMATROPIN	26 783 867
A-ALIMENTARY TRACT AND METABOLISM	INSULIN GLARGINE	17 427 467
G-GENITO-URINARY SYSTEM AND SEX HORMONES	FOLLITROPIN ALFA	9 053 534

Figure 60 : Annexe : Chiffre d'affaires en Allemagne par biosimilaire-molécule en 2017

Italy (€)		
B-BLOOD AND BLOOD FORMING ORGANS	EPOETIN ALFA	164 431 958
	EPOETIN ZETA	84 594 226
	ENOXAPARIN SODIUM	573
L-ANTINEOPLASTIC AND IMMUNOMODULATING AGENTS	INFLIXIMAB	58 941 353
	FILGRASTIM	55 378 653
	ETANERCEPT	16 458 556
	RITUXIMAB	3 377 518
A-ALIMENTARY TRACT AND METABOLISM	INSULIN GLARGINE	14 100 454
H-SYSTEMIC HORMONAL PREPARATIONS (EXCLUDING SEX HORMONES)	SOMATROPIN	10 685 746
G-GENITO-URINARY SYSTEM AND SEX HORMONES	FOLLITROPIN ALFA	2 873 016

Figure 61 : Annexe : Chiffre d'affaires en Italie par biosimilaire-molécule en 2017

Russia (€)		
L-ANTINEOPLASTIC AND IMMUNOMODULATING AGENTS	INFLIXIMAB	6 793 845
	FILGRASTIM	1 003 097
B-BLOOD AND BLOOD FORMING ORGANS	EPOETIN ALFA	2 181 847
H-SYSTEMIC HORMONAL PREPARATIONS (EXCLUDING SEX HORMONES)	SOMATROPIN	200 529

Figure 62 : Annexe : Chiffre d'affaires en Russie par biosimilaire-molécule en 2017

Spain (€)		
L-ANTINEOPLASTIC AND IMMUNOMODULATING AGENTS	INFLIXIMAB	70 111 636
	FILGRASTIM	34 181 608
	ETANERCEPT	4 780 888
	RITUXIMAB	4 166 577
B-BLOOD AND BLOOD FORMING ORGANS	EPOETIN ALFA	45 703 657
	EPOETIN ZETA	18 318 234
H-SYSTEMIC HORMONAL PREPARATIONS (EXCLUDING SEX HORMONES)	SOMATROPIN	13 818 712
A-ALIMENTARY TRACT AND METABOLISM	INSULIN GLARGINE	10 945 999
G-GENITO-URINARY SYSTEM AND SEX HORMONES	FOLLITROPIN ALFA	5 684 237

Figure 63 : Annexe : Chiffre d'affaires en Espagne par biosimilaire-molécule en 2017

UK (€)		
L-ANTINEOPLASTIC AND IMMUNOMODULATING AGENTS	INFLIXIMAB	180 545 000
	ETANERCEPT	126 273 974
	FILGRASTIM	67 266 087
	RITUXIMAB	36 322 527
H-SYSTEMIC HORMONAL PREPARATIONS (EXCLUDING SEX HORMONES)	SOMATROPIN	7 695 604
B-BLOOD AND BLOOD FORMING ORGANS	ENOXAPARIN SODIUM	2 651 743
	EPOETIN ZETA	1 704 766
	EPOETIN ALFA	192 999
A-ALIMENTARY TRACT AND METABOLISM	INSULIN GLARGINE	3 254 084
G-GENITO-URINARY SYSTEM AND SEX HORMONES	FOLLITROPIN ALFA	2 738 653

Figure 64 : Annexe : Chiffre d'affaires au Royaume-Uni par biosimilaire-molécule en 2017

Nombre de pays ou le laboratoire est présent	1	2	3	4	5	6
2CARE4	SERVIER	Mundipharma	Intas	Biogen	Novartis	
ABACUS MEDICINE	1	1	1	Pfizer	Teva	
ACA MUELLER					2	2
AUROBINDO						
AXICORP PHARMA						
BBFARMA						
BERAGENA						
CC PHARMA						
CROSS CHEMICALS						
EMRA-MED						
EURIMPHARM						
EUROPEAN PHARMA						
HAEMATO-PHARM						
INOPHA						
KERN PHARMA						
KOHL MEDICAL AG						
ORIFARM						
PARANOVA PACK						
STADA						
19						

Figure 65 : Annexe : Présence à l'international (Nombre de pays ou l'entreprise exerce son activité)



## **BANSAC Maxime**

### **Analyse stratégique du marché des biosimilaires avec un focus sur le top 5 Européen (Allemagne, Espagne, France, Italie et Royaume-Uni) et la Russie**

Th. D. Pharm., Lyon 1, 2020, 96 p.

Les biosimilaires, médicaments biologiques dont le brevet est tombé dans le domaine public, sont un marché naissant dans le secteur pharmaceutique. En effet, ce marché de 3,4 milliards d'euro en 2017 représente à peine 0,5% du marché pharmaceutique mondial mais croît à une vitesse fulgurante de +53% en 2017 contre +7% pour le marché global. C'est donc un segment de marché qui agitent les entreprises traditionnelles de l'industrie pharmaceutique mais aussi des concurrents d'autres horizons, comme Samsung. Dans ce cadre-là, les laboratoires Servier se posent la question d'approfondir leurs offres de biosimilaires qui figurent déjà comme des leviers de croissance intéressants pour leurs deux génériqueurs : Biogaran et Egis. Cette thèse présentera donc une analyse stratégique du segment, mettant en évidence les différents produits sur le marché, les aires thérapeutiques concernées, les concurrents présents, et les facteurs de pénétration des marchés, afin d'évaluer l'appétence des parties prenantes et la future taille de ce marché florissant.

#### **MOTS CLES**

Biosimilaire / Biologique

Stratégie / Concurrence

#### **JURY**

Mme MOUMJID Nora, Présidente – Co-directrice - MCU-HDR

Mme Decultieux Morgane – Co-directrice - Dr en Pharmacie

Mme De Rivoyre Clémence – Dr en Pharmacie

**DATE DE SOUTENANCE 17/04/2020**