

Analyse de l'utilisation des médicaments biosimilaires chez les membres de la MC en 2019

Kris Van haecht et Caroline Lebbe — Département Politique ZIV-AMI

Rose-Marie Ntahonganyira — Service d'études

Résumé

Lorsque le brevet de médicaments biologiques (médicaments produits par une source biologique ou qui en sont extraits) expire, des variantes génériques ou biosimilaires peuvent être commercialisées. Cela peut permettre de réaliser de considérables économies, mais en comparaison avec d'autres pays européens, la Belgique est à la traîne en ce qui concerne leur utilisation. À l'aide de nos données de 2019, nous avons cherché à savoir si nous pouvions trouver des facteurs explicatifs potentiels à ce sujet en nous basant sur des différences en fonction de certaines caractéristiques. Nous avons constaté d'importantes différences selon l'indication (le diagnostic) et l'hôpital ayant délivré le médicament. C'est pourquoi nous recommandons, au-delà de quelques mesures structurelles générales, d'établir des stratégies spécifiques en concertation avec les acteurs concernés.

Mots-clés : Médicaments biologiques, médicaments biosimilaires, biosimilaires

1. Introduction

Les médicaments peuvent être répartis en deux classes : les chimiques et les biologiques. Les médicaments chimiques sont la plupart du temps des molécules simples produites par synthèse chimique à partir d'éléments ou d'autres composés chimiques. Les médicaments biologiques sont produits par une source biologique ou en sont extraits. Cette source peut être une bactérie ou une moisissure, mais également une cellule animale ou humaine. Les médicaments biologiques se distinguent des médicaments chimiques par leur structure moléculaire plus complexe.

En fait, les médicaments biologiques, comme l'insuline, l'hormone de croissance et l'érythropoïétine, sont utilisés depuis longtemps. Les médicaments innovants découverts ces dernières années sont souvent de nature biologique. Il s'agit généralement d'anticorps, et on les reconnaît par le nom de leur principe actif qui se termine par « mab » (de « monoclonal antibody »).

Les inhibiteurs de points de contrôle immunitaire (immune checkpointinhibitors) extrêmement chers utilisés actuellement pour le traitement du cancer (atezolizumab, avelumab, durvalumab, ipilimumab et pembrolizumab) sont également

des anticorps monoclonaux. Les médicaments biologiques sont de plus en plus utilisés pour des indications très diverses en rhumatologie, gastro-entérologie et dermatologie (adalimumab, infliximab, étanercept). On les trouve aussi en oncologie (trastuzumab, rituximab, bevacizumab).

Comme pour les médicaments chimiques, le brevet des médicaments biologiques expire après un certain nombre d'années. Les variantes génériques des médicaments biologiques sont appelées médicaments biosimilaires ou, en abrégé, les biosimilaires. Une différence importante entre les biosimilaires et les génériques de médicaments chimiques est le fait que les biosimilaires ne sont pas à 100% identiques aux originaux à cause de la complexité moléculaire de ces derniers. Ce qui compte, c'est que le composant actif de la molécule soit identique afin que l'efficacité du biosimilaire soit la même que celle de l'original. Ils peuvent être comparés à deux clés dont l'anneau diffère mais qui actionnent toutes deux la même serrure. D'ailleurs, les différents lots d'un même produit original ne sont souvent pas non plus totalement identiques.

Les biosimilaires peuvent donc générer d'importantes économies (voir Encadré 1 pour le mécanisme par lequel l'introduction de biosimilaires permet des économies), mais ils connaissent peu de succès en Belgique.

Comme le confirme le rapport de l'étude de l'INAMI, confiée à la KU Leuven et à l'ULB, pour le compte du groupe de travail décidé par le conseil des ministres, rapport soumis pour information au Comité de l'assurance le 13 juillet 2020 (Vandenplas et al., 2020), le marché belge des médicaments biologiques hors brevet n'a pas été dynamique ces dernières années. Les parts de marché des biosimilaires en Belgique sont très faibles, certainement en comparaison avec les pays environnants (voir Figure 1).

Afin d'approfondir l'analyse du faible taux de pénétration en Belgique, nous nous sommes demandés si nous pouvions trouver des facteurs d'utilisation ou de non-utilisation des biosimilaires en ayant recours aux informations fournies par nos bases de données (demandes de remboursement et facturation).

2. Méthodologie

Pour cette étude, nous avons sélectionné les médicaments biologiques les plus pertinents dont un biosimilaire existe sur le marché belge en fonction de l'importance de leur part dans les dépenses. Nous avons ainsi retenu trois médicaments faisant partie du top 25 des principes actifs dans les dépenses du secteur ambulatoire des soins de santé en 2018 (INAMI, 2019), à savoir l'adalimumab (n°1), l'étanercept (n°6) et l'insuline glargine (n°11). En ce qui concerne les médicaments délivrés par le pharmacien hospitalier, nous avons sélectionné sur la base de nos propres données (non publiées) le trastuzumab, l'infliximab et le rituximab. Il y a encore quelques autres biosimilaires sur le marché belge, destinés à des indications plutôt rares, et qui ne représentent que de faibles volumes de vente.

Pour chacun de ces médicaments biologiques, pour l'année 2019, nous avons calculé pour combien de nos membres au

Encadré 1 : Dynamique des prix due à l'introduction de biosimilaires en Belgique

Les dispositions légales en matière de prix des médicaments et en particulier des médicaments biologiques ont été ajustées à plusieurs reprises ces dernières années. Depuis le 1^{er} juillet 2020, la réglementation suivante est d'application¹.

Quand un médicament biologique est remboursable depuis plus de 12 ans, son prix est diminué. La baisse correspond à la somme de la diminution du prix pour les « vieux médicaments » (le pourcentage de la diminution dépend du chiffre d'affaires) et de la diminution du prix pour les « médicaments biologiques » (20%). Le pourcentage de la diminution totale dépend donc aussi du chiffre d'affaires généré par le médicament et peut s'élever jusqu'à 43,54%.

Si un biosimilaire arrive sur le marché avant ces 12 années de remboursement et est disponible pendant au moins 2 mois, les médicaments contenant le même principe actif biologique (c'est-à-dire l'original biologique et le biosimilaire) subissent plus tôt la réduction de prix de 20% (réduction pour les « médicaments biologiques ») et la réduction du prix pour les « vieux médicaments ».

Quand un biosimilaire arrive sur le marché, les médicaments contenant le même principe actif et délivrés par le pharmacien hospitalier ne peuvent plus être facturés qu'à 85% de la base de remboursement officiel.

L'arrivée d'un biosimilaire sur le marché accélère donc la baisse de prix des médicaments. Ainsi, les coûts pour l'assurance maladie diminuent, libérant un budget pour d'autres ou de nouvelles thérapies. Les biosimilaires ne seront cependant proposés sur le marché belge que s'ils sont effectivement prescrits et administrés. S'il n'y a pas de marché/consommation, les entreprises vendant des biosimilaires laisseront la Belgique à l'écart et nous raterons les baisses de prix anticipées.

1. <https://www.inami.fgov.be/fr/themes/cout-remboursement/par-mutualite/medicament-produits-sante/remboursement/specialites/Pages/mesure-diminution-vieux-medicaments.aspx>

moins un conditionnement d'un médicament biologique avait été remboursé. Parmi cette population, nous avons calculé combien de membres ont bénéficié d'un remboursement d'au moins un conditionnement d'un biosimilaire (=n1) et combien ont bénéficié d'un remboursement d'au moins un conditionnement d'un original (=n2). On a ensuite calculé le pourcentage du nombre de membres auxquels au moins un biosimilaire a été remboursé par rapport à la somme du nombre de membres pour lesquels au moins un biosimilaire a été remboursé et du nombre de membres pour lesquels au moins un produit biologique original a été remboursé (ce que nous appelons la prévalence) $[= n1 / (n1+n2)]$.

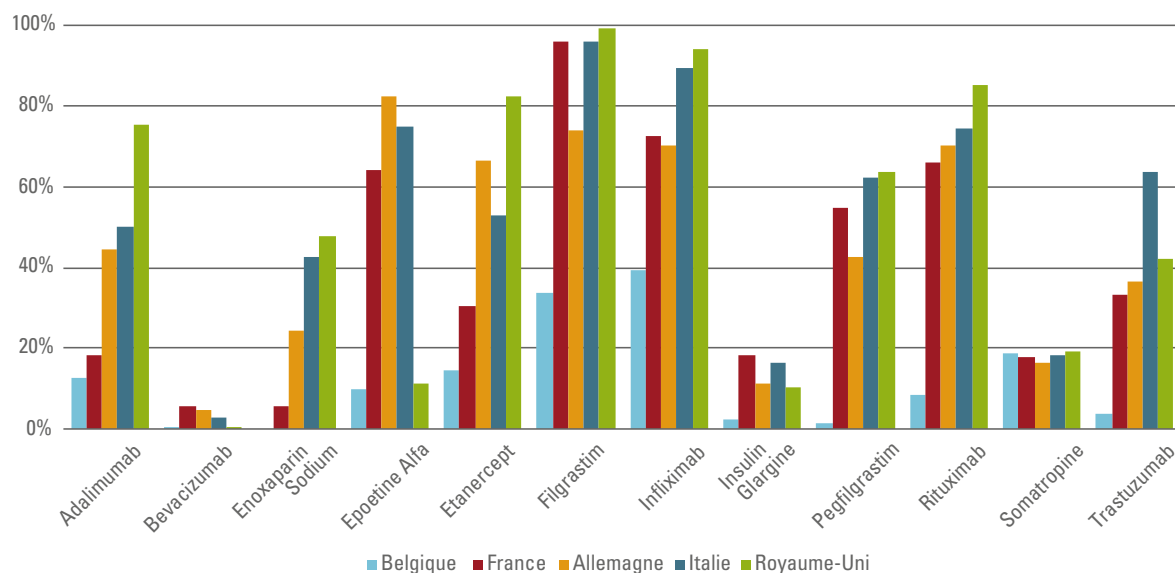
Pour l'incidence, nous avons pris comme cible tous les membres MC ayant bénéficié d'un remboursement d'au moins un conditionnement d'un médicament biologique en 2019 et pour lesquels aucun médicament biologique remboursé n'a été comptabilisé de 2015 à 2018 (= les starters). Ensuite, comme pour la prévalence, nous avons calculé le pourcentage du nombre de membres avec au moins un conditionnement d'un biosimilaire remboursé en 2019 par rapport à la somme

du nombre de membres avec au moins un conditionnement d'un biosimilaire remboursé en 2019 et du nombre de membres ayant eu au moins un conditionnement d'un médicament biologique original remboursé en 2019.

Nous avons poursuivi en analysant les patients qui ont switché entre un original et un biosimilaire. Les patients qui sont passés d'un biosimilaire à son original ou qui ont pris un biosimilaire après un original mais qui sont ensuite revenus à l'original ont été exclus du calcul de l'incidence.

Dans cet ensemble de données, on a recherché s'il y avait des différences en fonction des données démographiques et médicales dont nous disposons. Pour les informations sur le diagnostic, nous nous sommes basés sur notre banque de données relatives aux autorisations de nos médecins-conseils pour le remboursement de médicaments conformément au « chapitre IV »². Pour les spécialités entrant en ligne de compte pour plusieurs diagnostics, il existe en effet des paragraphes spécifiques dans le « chapitre IV ». Selon le type de procédure de demande, sur papier, via eHealth ou spécifiquement pour

Figure 1 : Part de marché des biosimilaires en Belgique par rapport à la France, l'Allemagne, l'Italie et le Royaume-Uni (source : Medaxes, données IQVIA du troisième trimestre 2020)



2. Chapitre IV de la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables, annexe à l'AR du 1er février 2018 établissant les procédures, délais et conditions en matière d'intervention de l'assurance obligatoire soins de santé et indemnités dans le coût des spécialités pharmaceutiques, MB 15 mars 2018.

l'arthrite rhumatoïde, via TARDIS³, il est possible dans un certain nombre de cas de retrouver le diagnostic à l'origine de la prescription.

3. Résultats

3.1. Chiffres globaux

Le tableau 1 montre les chiffres globaux. En 2019, 58.518 de nos membres ont reçu au moins 1 remboursement pour un médicament biologique appartenant à notre sélection. Seuls 9,22% de ces membres ont bénéficié d'un remboursement pour des biosimilaires. Il y a cependant d'importantes différences dans le pourcentage de patients auxquels au moins un biosimilaire a été délivré en fonction de la molécule : de 4,67% pour l'insuline glargine à 51,57% pour l'infliximab. Si

nous ne considérons que les 10.133 patients qui ont commencé un traitement avec un médicament biologique en 2019 (ce que nous appelons les chiffres d'incidence), le pourcentage de membres qui ont bénéficié d'un remboursement pour au moins un conditionnement d'un biosimilaire est alors globalement plus élevé, à savoir 15,42%. Pour l'adalimumab, l'étanercept et l'infliximab, l'incidence est déjà de 1/3 à 2/3.

Chez les nouveaux patients qui ont débuté en 2019 avec un médicament biologique, il y a eu 205 switcheurs (voir Tableau 2). La moitié de ces derniers est passée d'un original à un biosimilaire, mais une moitié a aussi fait l'inverse.

3.2. Différences démographiques

Il y a peu de différences en fonction du sexe du patient : la prévalence et l'incidence des biosimilaires sont plus élevées d'environ 1% chez les femmes. La figure 2 montre

Tableau 1 : Prévalence et incidence des utilisateurs d'un biosimilaire parmi les membres de la MC qui ont reçu au moins un remboursement pour un médicament biologique en 2019

| Molécule | Prévalence | | Incidence | |
|--------------------------|--|------------------------------------|--------------------|---|
| | Nombre d'utilisateurs de médicaments biologiques | % d'utilisateurs d'un biosimilaire | Nombre de starters | % d'utilisateurs starters d'un biosimilaire |
| Adalimumab | 6.529 | 10,48% | 977 | 37,97% |
| Etanercept | 3.462 | 15,02% | 333 | 58,86% |
| Infliximab | 3.956 | 51,57% | 416 | 61,54% |
| Insuline glargine | 40.218 | 4,67% | 6.430 | 9,86% |
| Rituximab | 2.784 | 6,72% | 1.331 | 6,99% |
| Trastuzumab | 1.899 | 5,37% | 713 | 4,21% |
| Chiffres globaux en 2019 | 58.518 | 9,22% | 10.133 | 15,42% |

Tableau 2 : Nombre de membres de la MC qui ont switché en 2019 entre un original et un biosimilaire et nombre d'entre eux qui n'ont plus switché ensuite

| Switch | Nombre d'utilisateurs de médicaments biologiques (1) | % | Nombre d'utilisateurs qui n'ont pas switché de nouveau (2) | % (2)/(1) |
|------------------------------------|--|----------|--|-----------|
| Du biosimilaire vers l'original | 103 | 50,24 % | 84 | 81,55 % |
| De l'original vers le biosimilaire | 102 | 49,76 % | 79 | 77,45 % |
| Total | 205 | 100,00 % | 163 | 79,51 % |

3. Tool Administrative Reimbursement Drug Information Sharing. <https://www.riziv.fgov.be/nl/themas/kost-terugbetaling/door-ziekenfonds/geneesmiddel-gezondheidsproduct/terugbetalen/specialiteiten/hoofdstukken/Paginas/tardis-online-vergoeding.aspx>

Figure 2 : Prévalence et incidence des utilisateurs d'un biosimilaire parmi les membres de la MC qui ont reçu au moins 1 remboursement pour un médicament biologique en 2019, en fonction de l'âge et du statut social



la stratification en fonction de l'âge et du statut social, par molécule. Dans la répartition selon l'âge, on voit que la prise de biosimilaires est plus élevée dans la population active. Globalement, la prévalence chez les personnes de 19 à 65 ans est de 11% par rapport à 7% chez les personnes plus âgées. L'incidence est également globalement nettement supérieure dans la population active (18%) par rapport aux personnes plus âgées (12%). En ce qui concerne l'insuline glargine, les personnes âgées en prennent curieusement plus que les 19-65 ans (plus environ 3%). Sur l'ensemble des données, on voit que les personnes n'ayant pas droit à l'intervention majorée en prennent plus : prévalence 10% vs 8% et incidence 16% vs 13%. Mais ici aussi il y a des molécules où le rapport est inversé : l'insuline glargine et surtout le rituximab.

3.3. Différences régionales

Pour les médicaments biologiques sélectionnés, nos données montrent qu'il y a environ 3,5 fois plus de personnes, ayant obtenu un remboursement pour ces médicaments, en Flandre qu'en Wallonie. Ceci reflète naturellement le nombre d'affiliés de la MC dans ces deux parties du pays (voir Tableau 3). La prévalence globale des biosimilaires est légèrement supérieure en Flandre (10% vs 8%), mais la Wallonie commence à suivre avec une incidence supérieure de 3% (18% vs 15%).

À nouveau, on trouve un rapport inverse (utilisation plus importante en Wallonie par rapport à la Flandre) pour l'insuline glargine (incidence 16% vs 7%) et surtout pour le rituximab (31% vs 1%) et le trastuzumab (11% vs 2%).

Tableau 3 : Prévalence et incidence des utilisateurs d'un biosimilaire parmi les membres de la MC qui ont reçu au moins un remboursement pour un médicament biologique en 2019, en fonction de la région

| ATC5 | Molécule | Région | Prévalence | | Incidence | |
|---------|-------------------|-----------------|--|------------------------------------|----------------------------|---|
| | | | Nombre d'utilisateurs de médicaments biologiques | % d'utilisateurs d'un biosimilaire | Nombre de starters en 2019 | % d'utilisateurs starters d'un biosimilaire |
| A10AE04 | Insuline glargine | BRUXELLES | 1.462 | 8,21% | 301 | 11,30% |
| | | RÉGION WALLONNE | 8.897 | 6,69% | 1.852 | 15,60% |
| | | RÉGION FLAMANDE | 29.633 | 3,89% | 4.163 | 7,23% |
| L01XC02 | Rituximab | BRUXELLES | 66 | 12,12% | 29 | 10,34% |
| | | RÉGION WALLONNE | 533 | 26,64% | 249 | 30,52% |
| | | RÉGION FLAMANDE | 2.169 | 1,61% | 1.042 | 1,15% |
| L01XC03 | Trastuzumab | BRUXELLES | 60 | 0,00% | 25 | 0,00% |
| | | RÉGION WALLONNE | 435 | 13,33% | 147 | 10,88% |
| | | RÉGION FLAMANDE | 1.390 | 2,95% | 534 | 2,06% |
| L04AB01 | Etanercept | BRUXELLES | 66 | 4,55% | 3 | 33,33% |
| | | RÉGION WALLONNE | 563 | 6,22% | 46 | 32,61% |
| | | RÉGION FLAMANDE | 2.823 | 17,00% | 282 | 63,48% |
| L04AB02 | Infliximab | BRUXELLES | 95 | 15,79% | 15 | 6,67% |
| | | RÉGION WALLONNE | 715 | 17,34% | 62 | 14,52% |
| | | RÉGION FLAMANDE | 3.129 | 60,50% | 334 | 73,35% |
| L04AB04 | Adalimumab | BRUXELLES | 143 | 4,20% | 29 | 17,24% |
| | | RÉGION WALLONNE | 1.305 | 6,28% | 175 | 24,00% |
| | | RÉGION FLAMANDE | 5.062 | 11,77% | 772 | 41,97% |
| Total | | BRUXELLES | 1.881 | 8,08% | 400 | 11,00% |
| | | RÉGION WALLONNE | 12.375 | 8,36% | 2.514 | 17,70% |
| | | RÉGION FLAMANDE | 43.964 | 9,51% | 7.080 | 14,93% |

3.4. Différences en fonction du prescripteur (médecin généraliste ou spécialiste)

La prévalence et l'incidence globales des prescriptions de biosimilaires sont supérieures chez les spécialistes (10% et 16%) par rapport aux généralistes (3% et 6%). Ces chiffres doivent cependant être nuancés en fonction des molécules prescrites (voir Tableau 4). Si nous ne considérons que l'insuline glargine, prescrite de manière comparable par les généralistes et les spécialistes, on observe les mêmes prévalences (3%) mais une incidence légèrement supérieure chez les spécialistes (7% vs 6%).

Les inhibiteurs du TNF (tumor necrosis factor) et les anticorps monoclonaux n'ont été prescrits par un généraliste qu'à un nombre très restreint de patients (125). En fait, ce n'est généralement pas recommandé, ni même autorisé par la réglementation, aussi bien pour le démarrage que pour les prescriptions de suivi (par ailleurs cette interdiction est absente des conditions de remboursement d'un certain nombre d'indications de l'infliximab et du rituximab).

3.5. Différences en fonction du lieu de délivrance (pharmacie hospitalière vs officine ouverte au public)

La prévalence et l'incidence globale des prescriptions de biosimilaires sont plus élevées pour la délivrance en pharmacie hospitalière (18% et 15%) que pour celle en officine ouverte au public (5% et 14%), comme on le voit dans le tableau 5. C'est en tout cas avéré pour l'insuline glargine (10% et 15% vs 3% et 7%). Le rituximab, le trastuzumab et l'infliximab ne peuvent pas être délivrés dans une officine ouverte au public. L'étanercept et l'adalimumab ne sont que très peu délivrés en pharmacie hospitalière, ce qui rend les chiffres en question moins pertinents, bien qu'on voie que pour l'adalimumab, 56% des utilisations concernent son biosimilaire alors que pour l'étanercept, il n'y a quasiment pas d'utilisation du biosimilaire.

3.6. Analyse en fonction de l'hôpital

Nous avons sélectionné initialement tous les hôpitaux où avait été délivré au moins un médicament biologique (n=172). Pour la suite de l'analyse, nous avons cependant retiré les hôpitaux psychiatriques (dans lesquels très peu de traitements avec des biosimilaires sont lancés ou administrés). Il reste donc 112 hôpitaux (dont le numéro d'agrément à l'INAMI commence par 710) où au moins un médicament biologique (original ou biosimilaire) a été délivré.

Tableau 4 : Prévalence et incidence des utilisateurs d'un biosimilaire parmi les membres de la MC qui ont reçu au moins un remboursement pour un médicament biologique en 2019, en fonction de la qualification du prescripteur

| Prescripteurs | Molécule | Prévalence | | Incidence | |
|---------------------|-------------------|--|------------------------------------|----------------------------|---|
| | | Nombre d'utilisateurs de médicaments biologiques | % d'utilisateurs d'un biosimilaire | Nombre de starters en 2019 | % d'utilisateurs starters d'un biosimilaire |
| Médecin généraliste | Adalimumab | 37 | 10,81% | 4 | 50,00% |
| | Etanercept | 17 | 5,88% | 1 | 0,00% |
| | Infliximab | 7 | 28,57% | | |
| | Insuline glargine | 24.611 | 3,18% | 2.764 | 5,97% |
| | Rituximab | 23 | 0,00% | 9 | 0,00% |
| | Trastuzumab | 41 | 9,76% | 15 | 13,33% |
| Médecin spécialiste | Adalimumab | 6.522 | 10,49% | 991 | 36,53% |
| | Etanercept | 3.459 | 15,03% | 333 | 58,56% |
| | Infliximab | 3.933 | 51,54% | 406 | 61,58% |
| | Insuline glargine | 28.312 | 3,36% | 4.105 | 7,19% |
| | Rituximab | 2.391 | 5,98% | 1.111 | 6,48% |
| | Trastuzumab | 1.878 | 5,27% | 709 | 4,09% |
| Médecin généraliste | Total | 24.736 | 3,21% | 2.793 | 6,05% |
| Médecin spécialiste | | 46.217 | 9,53% | 7.611 | 15,71% |

Dans 24 de ces 112 hôpitaux (21%), aucun biosimilaire n'a jamais été prescrit. La moitié des hôpitaux n'atteint pas un niveau de délivrance de biosimilaires pour au moins 10% des membres de la MC pour qui l'on a prescrit au moins un médicament biologique (Figure 3).

Si nous comparons les hôpitaux universitaires et non universitaires, on remarque que ces derniers prescrivent 6 à 7% de biosimilaires en plus (Tableau 6). En tenant compte des nombres, on le constate principalement pour l'infliximab et l'insuline glargine, tandis que c'est plutôt l'inverse pour le rituximab. Pour le trastuzumab, les différences sont moindres.

3.7. Résultats en fonction du diagnostic

Le tableau 7 montre nos résultats fondés sur les diagnostics dont nous disposons.

Pour le rituximab et l'infliximab, on peut distinguer, grâce à la procédure de demande, ceux qui ont été prescrits pour la polyarthrite rhumatoïde (PR) (demande via TARDIS) de ceux qui ont été prescrits pour tous les autres diagnostics qu'on ne peut différencier car ils ne peuvent être délivrés qu'à l'hôpital et le sont sans demande ou enregistrement préalable. Pour l'étanercept, nous faisons une distinction entre l'indication PR (via TARDIS) et les autres paragraphes du chapitre IV qui sont tous de nature rhumatologique. Pour l'adalimumab, on peut distinguer la PR (via Tardis), les autres indications rhumatologiques regroupées, les indications

gastro-intestinales (maladie de Crohn et colite ulcéreuse), les indications dermatologiques (formes de psoriasis et d'hydrosadénite) et les indications ophtalmologiques (uvéïte).

Il est frappant de constater que pour les médicaments utilisés notamment dans le traitement de la PR, l'incidence des biosimilaires est nettement plus élevée pour cette indication (PR), sauf pour le rituximab. Pour l'étanercept, l'infliximab et l'adalimumab, nous avons déjà vu que l'incidence était sensiblement plus élevée que la prévalence. Nous observons maintenant que cette hausse se manifeste surtout pour l'indication PR.

3.8. Évolution du trastuzumab

Le trastuzumab (Herceptin®) est principalement utilisé pour le cancer du sein, mais il est également prescrit pour le cancer de l'estomac. Étant donné que la procédure de remboursement se déroule par le biais d'un formulaire pour le pharmacien hospitalier qui ne doit pas être enregistré, nous ne pouvons pas faire de distinction diagnostique.

La prévalence du biosimilaire Herzuma® est plutôt basse (5,37%) et son incidence ne montre pas de croissance (4,21%). On voit cependant à la figure 4 que l'utilisation de la forme sous-cutanée (Herceptin 600 mg®) augmente au fil des ans, ce qui pourrait indiquer une stratégie sous-jacente de la firme pour promouvoir la forme pour laquelle il n'existe pas (encore) de biosimilaire.

Tableau 5 : Prévalence et incidence des utilisateurs d'un biosimilaire parmi les membres de la MC qui ont reçu au moins un remboursement pour un médicament biologique en 2019, en fonction du lieu de délivrance

| ATC5 | Molécule | Hôpital | | | | Officine publique | | | |
|---------|-------------------|--|---|----------------------------|---|--|---|----------------------------|---|
| | | Nombre d'utilisateurs de médicament biologique | Prévalence % d'utilisateurs d'un biosimilaire | Nombre de starters en 2019 | Incidence % d'utilisateurs starters d'un biosimilaire | Nombre d'utilisateurs de médicament biologique | Prévalence % d'utilisateurs d'un biosimilaire | Nombre de starters en 2019 | Incidence % d'utilisateurs starters d'un biosimilaire |
| A10AE04 | Insuline glargine | 9.883 | 10,10% | 3.125 | 15,20% | 38.074 | 3,31% | 5.193 | 6,51% |
| L01XC02 | Rituximab | 2.784 | 6,71% | 1.317 | 7,06% | | | | |
| L01XC03 | Trastuzumab | 1.900 | 5,37% | 711 | 4,22% | | | | |
| L04AB01 | Etanercept | 54 | 1,85% | 1 | 0,00% | 3.458 | 15,04% | 322 | 59,01% |
| L04AB02 | Infliximab | 3.956 | 51,58% | 405 | 61,48% | | | | |
| L04AB04 | Adalimumab | 128 | 55,91% | 18 | 55,56% | 6.453 | 9,59% | 947 | 37,06% |
| Total | | 18.641 | 18,24% | 5.577 | 15,37% | 47.839 | 5,01% | 6.462 | 13,60% |

3.9. Évolution de l'insuline glargine

Les préparations actuellement disponibles d'insuline pour le traitement du diabète sont produites par biosynthèse. Les analogues d'insuline à action de longue durée sont l'insuline glargine et l'insuline détémir. Depuis 2016, on trouve sur le marché belge un biosimilaire de l'insuline glargine.

La prévalence de l'utilisation du biosimilaire est plutôt basse (4,67%) et son incidence croît modérément (9,86%). Le biosimilaire est un peu moins prescrit aux jeunes, aux membres n'ayant pas droit à l'intervention majorée, en Flandre et via les officines publiques. La promotion de « nouvelles » insulines (l'insuline glargine « plus concentrée » 300 E/ml Toujeo® et l'insuline degludec à action de longue durée

Tableau 6 : Prévalence et incidence des utilisateurs d'un biosimilaire parmi les membres de la MC qui ont reçu au moins un remboursement pour un médicament biologique en 2019, en fonction du type d'hôpital (universitaire ou non)

| Type d'hôpital | Molécule | Prévalence | | Incidence | |
|---------------------------|-------------------|--|------------------------------------|----------------------------|---|
| | | Nombre d'utilisateurs de médicaments biologiques | % d'utilisateurs d'un biosimilaire | Nombre de starters en 2019 | % d'utilisateurs starters d'un biosimilaire |
| Hôpital non universitaire | Adalimumab | 98 | 65,31% | 11 | 45,45% |
| | Etanercept | 37 | 2,70% | 0 | / |
| | Infliximab | 3.072 | 55,24% | 326 | 63,80% |
| | Insuline glargine | 7.872 | 11,61% | 2.551 | 17,52% |
| | Rituximab | 1.986 | 5,59% | 959 | 5,53% |
| | Trastuzumab | 1.501 | 5,53% | 558 | 3,94% |
| Hôpital universitaire | Adalimumab | 15 | 53,33% | 5 | 100,00% |
| | Etanercept | 11 | 0,00% | 1 | 0,00% |
| | Infliximab | 903 | 39,09% | 91 | 52,75% |
| | Insuline glargine | 2.052 | 3,75% | 596 | 4,53% |
| | Rituximab | 766 | 9,92% | 375 | 10,67% |
| | Trastuzumab | 409 | 4,65% | 157 | 5,10% |
| Hôpital non universitaire | | 14.517 | 19,77% | 4.386 | 16,76% |
| Hôpital universitaire | | 4.142 | 12,87% | 1.219 | 10,50% |

Figure 3 : Nombre d'hôpitaux en fonction du pourcentage de membres de la MC qui ont reçu un remboursement pour un biosimilaire si au moins un médicament biologique leur a été prescrit en 2019

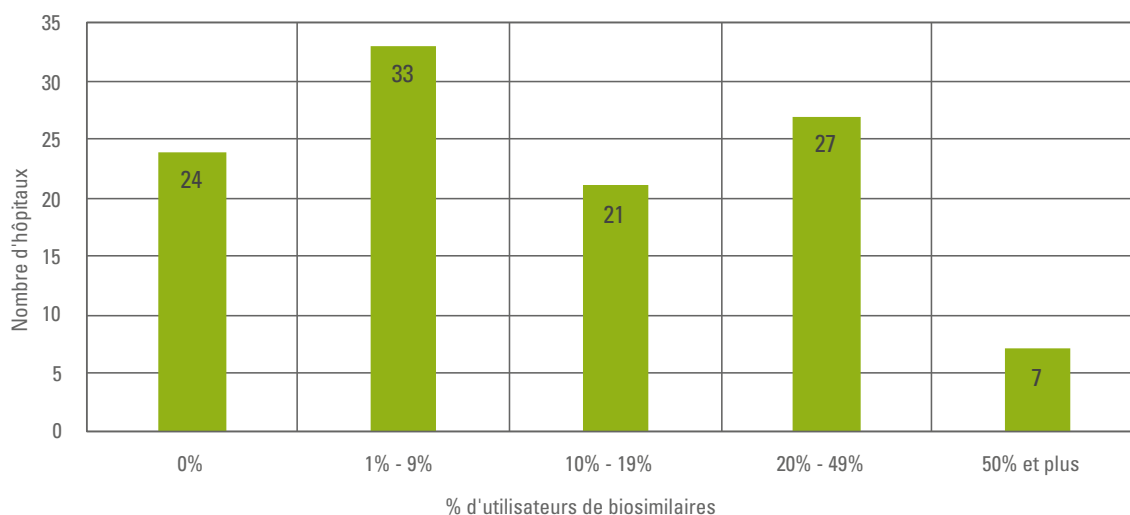
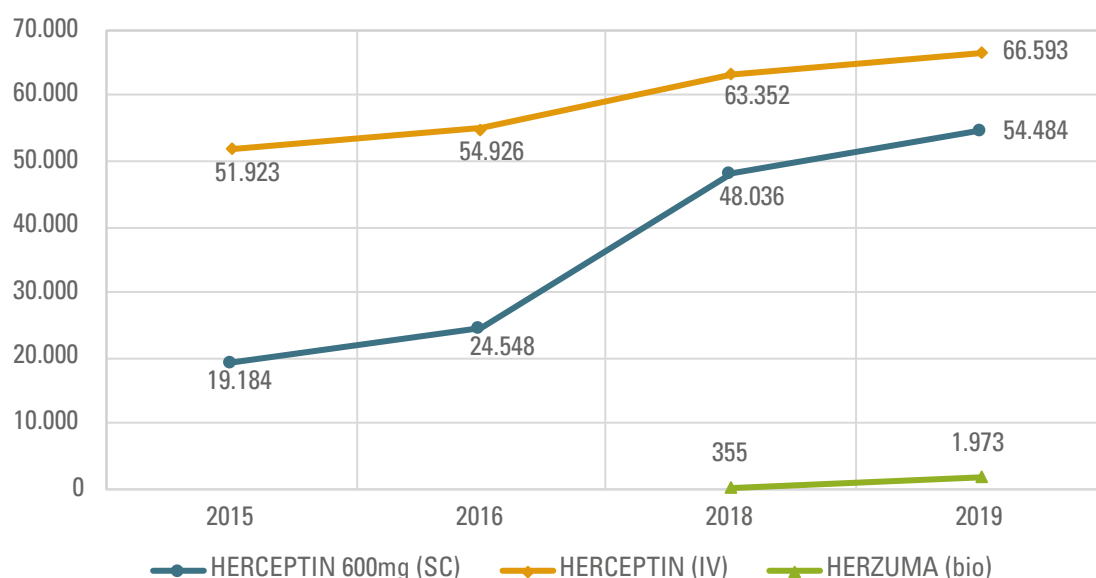


Tableau 7 : Prévalence et incidence des utilisateurs d'un biosimilaire parmi les membres de la MC qui ont reçu au moins un remboursement pour un médicament biologique en 2019, en fonction du diagnostic

| ATC5 | Molécule | Indication diagnostique | Prévalence | | Incidence | |
|---------|------------|-------------------------|--|----------------------------------|----------------------------|--|
| | | | Nombre d'utilisateurs du médicament biologique | % d'utilisateurs du biosimilaire | Nombre de starters en 2019 | % d'utilisateurs starters avec le biosimilaire |
| L01XC02 | Rituximab | autres | 2.283 | 7,49% | 1.215 | 7,24% |
| | | PR | 350 | 2,00% | 41 | 4,88% |
| L04AB01 | Etanercept | autres PR | 1.742 | 11,77% | 145 | 46,90% |
| | | PR | 1.504 | 17,09% | 156 | 71,15% |
| L04AB02 | Infliximab | autres | 3.746 | 52,59% | 406 | 61,33% |
| | | PR | 210 | 33,33% | 10 | 70,00% |
| L04AB04 | Adalimumab | autres PR | 2.155 | 12,71% | 313 | 44,73% |
| | | dermatologique | 699 | 4,58% | 73 | 24,66% |
| | | gastro-intestinale | 2.276 | 8,83% | 323 | 29,10% |
| | | ophtalmologique | 167 | 0,00% | 56 | 0,00% |
| | | PR | 1.103 | 14,60% | 167 | 58,68% |
| Total | | | 16.235 | 11,03% | 2.905 | 30,12% |

Figure 4 : Évolution du volume de trastuzumab remboursé (sous-cutané [SC], intraveineux [IV], biosimilaire [bio]) en DDD de 2015 à 2019



Tresiba®) supplante peut-être le remplacement du Lantus® par son biosimilaire (Abasaglar®). Les « nouvelles » insulines n'ont cependant pas d'atout supplémentaire, ou seulement très limité, et ne sont par exemple pas recommandées⁴ dans les lignes directrices pour le diabète sucré de type 2 de l'association néerlandaise des médecins généralistes (Nederlands Huisartsen Genootschap - NHG).

4. Discussion

Les biosimilaires sont aussi efficaces et sûrs que les médicaments biologiques originaux, l'Agence européenne des Médicaments (EMA), qui régleme les autorisations de mise sur le marché, le garantit (Commission européenne, 2017). Une vaste étude systématique récemment achevée a également conclu que rien n'indique que le passage d'un médicament biologique original à un biosimilaire soit associé à des problèmes d'efficacité, de sécurité et d'immunogénicité de quelque nature que ce soit (Barbier et al., 2020).

Malgré la convention conclue par la précédente ministre des Affaires sociales et de la Santé publique avec toutes les parties intéressées, dont les associations d'hôpitaux, de médecins spécialistes, de pharmaciens hospitaliers et de l'industrie pharmaceutique, signée le 7 janvier 2016 et faisant partie du Pacte d'avenir pour le patient avec l'industrie pharmaceutique (2015), et malgré la prime financière (temporaire) comme incitation à la prescription des biosimilaires de l'éta nercept et de l'adalimumab⁵, la pénétration des biosimilaires sur le marché belge peut être qualifiée de médiocre. Les facteurs qui l'entravent sont les doutes qui continuent d'exister dans le chef des médecins et des patients, mais aussi une problématique spécifique à la Belgique, à savoir le financement des hôpitaux et l'attitude auto-protectrice de l'industrie pharmaceutique innovante. Un autre obstacle est le fait que l'Agence fédérale des Médicaments et des Produits de Santé déconseille de prescrire les médicaments biologiques par le nom de leur principe actif (Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, 2020).

Notre étude montre qu'il y a tout de même une tendance d'utilisation croissante étant donné que les taux d'incidence sont plus élevés que les taux de prévalence. Il y a toutefois des différences à noter entre les molécules et au sein des molécules. Nous constatons pour certaines indications un taux plus élevé de pénétration. C'est le cas par exemple des indications rhumatologiques. Il est possible que l'influence de quelques personnages clés de l'association professionnelle (la Société Royale Belge de Rhumatologie – SRBR), également impliqués

dans la conception de l'outil spécifique pour les demandes d'enregistrement et de remboursement TARDIS, y joue un rôle. L'évolution de l'utilisation des biosimilaires dépend en grande partie de leur perception par les spécialistes prescripteurs, comme l'a déjà démontré une étude belge réalisée auprès de rhumatologues et de leurs patients (van Overbeeke et al., 2017).

En ce qui concerne les facteurs démographiques, nous avons observé des différences plutôt limitées, par exemple une utilisation plus élevée de 3% dans la population active. Par rapport à ce facteur, on a toutefois noté une différence entre les molécules. Ainsi, l'utilisation du biosimilaire de l'insuline glargine était inférieure de quelques pour cent chez les jeunes Flamands actifs. Il est possible qu'ils embrayent plus rapidement vers les « nouvelles » insulines, ce qui pourrait être retenu comme approche ciblée afin d'inciter à l'utilisation de biosimilaires.

Un résultat important de la recherche est le constat de l'existence de grandes différences entre les hôpitaux. Des différences notables existent aussi entre les hôpitaux selon qu'ils soient universitaires ou non. Les accords financiers dans le cadre des adjudications publiques entre les hôpitaux et les firmes pharmaceutiques n'y sont pas étrangers. Une organisation plus transparente et plus efficace des adjudications (par exemple au niveau des réseaux hospitaliers), avec une surveillance et un contrôle de l'application correcte de leur procédure, est indispensable pour parvenir à un fonctionnement plus compétitif du marché (Moorkens et al., 2020).

Dans notre étude, nous avons remarqué l'effet de la pratique de certaines firmes pharmaceutiques de médicaments biologiques originaux qui, au moment où le biosimilaire est disponible, mettent sur le marché de nouveaux « originaux », qui offrent un avantage plutôt limité, mais entre-temps entravent bien l'utilisation du biosimilaire. Les médecins prescripteurs, consciemment ou inconsciemment influencés par les messages publicitaires, devraient être attentifs à ce phénomène et éviter des changements au profit de nouveaux produits innovants chers (par exemple les inhibiteurs des JAK [Janus Kinase] en rhumatologie), mais qui ne sont pas nécessaires.

5. Conclusion et recommandations

Notre étude montre qu'il y a une tendance très limitée à l'utilisation des biosimilaires sur le marché belge. Nous avons ajouté à ce constat celui de différences importantes d'utilisation en fonction des molécules et également de certaines caractéristiques du patient et du prescripteur.

4. NHG-richtlijn diabetes mellitus type 2 versie 5.2 [Online]. Disponible sur : <https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/diabetes-mellitus-type-2> (consulté le 1er décembre 2020)

5. <https://www.inami.fgov.be/fr/themes/cout-remboursement/par-mutualite/medicament-produits-sante/prescrire-medicaments/Pages/medicaments-biosimilaires-incident-dehors-hopital.aspx> (consulté le 22 décembre 2020)

Pour stimuler l'utilisation de biosimilaires, nous rejoignons les recommandations du rapport du directeur de programme du groupe de travail de l'INAMI (Vandenplas et al., 2020). Il y est, presque évidemment, recommandé de poursuivre les programmes de communication et la promotion du « switch » pour des raisons non médicales. La détermination de quotas pour les prescripteurs a également été proposée. L'optimisation du processus d'adjudication, le développement et la mise en œuvre de mécanismes de « *gain sharing* » et la garantie de « *level playing field* »⁶ représentent d'autres recommandations importantes.

Une recommandation que notre étude nous permet de soutenir pleinement est le développement d'initiatives spécifiques par groupe thérapeutique et même par biosimilaire en concertation avec les parties prenantes concernées. Cela vaut tant pour les catégories de biosimilaires existant déjà que pour celles encore en préparation.

Une stratégie spécifique pourrait être élaborée dans le cadre d'une convention avec les parties prenantes concernées, par exemple pour le trastuzumab et l'insuline glargine, en fixant des quotas (par exemple 50%, de sorte que 50% restent disponibles pour la firme ayant développé le médicament). Le bevacizumab pour lequel des biosimilaires sont récemment arrivés sur le marché constitue également un bon candidat pour cette stratégie.

Ensuite, il est nécessaire d'examiner les perspectives des biosimilaires qui vont arriver sur le marché, comme l'insuline lispro et l'insuline aspart, de même que plusieurs anticorps monoclonaux (ranibizumab, omalizumab, tocilizumab, ipilimumab, ...). Nous pourrions ainsi nous préparer, et agir de manière pro-active en signant une convention avec les prescripteurs concernés.

Par ailleurs, il reste indispensable de rechercher un financement des hôpitaux qui dépende moins de leur politique d'achat en matière de médicaments. Les adjudications doivent pouvoir se dérouler de manière plus transparente et plus efficace. Le rôle du pharmacien hospitalier est également important par rapport à la rédaction du formulaire hospitalier qui devrait permettre, si possible, une stratégie de substitution en concertation avec le prescripteur et le patient.

Bibliographie

- Agence fédérale des médicaments et des produits de santé (2020) *Prescription en dénomination commune internationale (DCI) : Règles opérationnelles pour la prescription en DCI dans la pratique médicale et pharmaceutique et dans le dossier médical électronique*. Disponible sur https://www.afmps.be/sites/default/files/content/note_dci_version_8.pdf
- Barbier, L., Ebbers, H.C., Declerck, P., Simoens, S., Vulto, A.G., et Huys, I. (2020) The Efficacy, Safety, and Immunogenicity of Switching Between Reference Biopharmaceuticals and Biosimilars: A Systematic Review, *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 2020, 108(4), 734-755. doi: 10.1002/cpt.1836.
- Commission Européenne (2016) *Que dois-je savoir sur les médicaments biosimilaires: Information pour les patients*. Disponible sur <https://ec.europa.eu/docsroom/documents/26643> (consulté le 22 décembre 2020)
- INAMI (2019) *Le TOP 25 des principes actifs dans les dépenses du secteur ambulatoire de l'assurance soins de santé en 2018*. Disponible sur https://www.inami.fgov.be/SiteCollectionDocuments/infospot_top25_medicaments_2018.pdf
- Moorkens, E., Vulto, A.G., et Huys, I. (2020) Biosimilars in Belgium: a proposal for a more competitive market, *Acta Clinica Belgica*. DOI: 10.1080/17843286.2020.1761690.
- *Pacte d'avenir pour le patient avec l'industrie pharmaceutique* (2015) Disponible sur <https://www.luss.be/wp-content/uploads/2016/12/20150727-Pacte-davenir.pdf>
- Vandenplas, Y., Huys, I., Van Wilder, Ph., Vulto, A.G., et Simoens, S. (2020) *Probleemstelling en voorstellen tot maatregelen voor af-patent biologische en biosimilaire geneesmiddelen in België*. RIZIV, Nota CGV 2020/178.
- Van Overbeeke, E., De Beleyr, B., de Hoon, J., Westhovens, R., et Huys, I. (2017) Perception of Originator Biologics and Biosimilars: A Survey Among Belgian Rheumatoid Arthritis Patients and Rheumatologists, *BioDrugs*, 31(5), 447-459. doi: 10.1007/s40259-017-0244-3. PMID: 28929342.

6. Mécanismes de « *gain sharing* » (« partage de gains », dans ce contexte, entre l'hôpital et l'assurance maladie) et « *level playing field* » (« terrain de jeu avec des opportunités égales », dans ce contexte, pour la firme ayant développé le médicament biologique original et les firmes des biosimilaires).