

Highlight: Rhumatologie

Pourquoi prescrire un biosimilaire?

Satisfaire économiquement quatre des acteurs principaux du système de santé (patient, médecin, assureur et pharma) constitue la quadrature du cercle. La prescription des biosimilaires pourrait être une opportunité.

Dr méd. Pierre-Alain Buchard, Dr méd. Camille Zambaz

Service d'évaluation et de consultations, Clinique romande de réadaptation, Sion

Introduction

Deux révolutions majeures ont modifié la prise en charge et le visage des maladies rhumatismales inflammatoires: l'une chimique au début des années 50 avec l'utilisation des dérivés synthétiques de la cortisone; l'autre biologique un demi-siècle plus tard, avec la mise sur le marché des anticorps monoclonaux. Bien que les cibles thérapeutiques se soient multipliées ces 20 dernières années et que les biologiques soient utilisés dans de nombreux domaines médicaux, le présent article se focalise sur les biosimilaires des anticorps contre le facteur de nécrose tumorale alpha (anti-TNF- α) prescrits dans la polyarthrite rhumatoïde et les spondylo-arthrites.

Du biologique au biobetter

Un médicament est dit *biologique* lorsqu'il est fabriqué à partir d'organismes vivants, par exemple des cellules génétiquement modifiées. Celles-ci peuvent être d'origine animale, murine pour ce qui est de l'infliximab [1], premier anti-TNF- α mis sur le marché suisse en 1999. D'autres ont suivi, leur structure variant d'une molécule de fusion [2] (étanercept, 2000) à des anticorps monoclonaux entièrement humains (adalimumab, 2002). Les anti-TNF- α se sont bien sûr imposés grâce à leur efficacité, mais aussi en raison de leur excellent profil de tolérance: leur implication dans la défense anti-tumorale faisait par exemple redouter la possible induction de cancers, crainte infondée si l'on se fie aux données de suivi [3]. Avec un recul de plus de 20 ans, on sait maintenant prévenir les risques, notamment infectieux (tuberculose), auxquels les patients sont exposés et gérer la

plupart des effets indésirables mis en exergue par la pharmacovigilance [4].

La principale limite à leur prescription est leur coût si bien qu'on en a fait des armes de deuxième ligne, à utiliser après échec du méthotrexate principalement. L'échéance des brevets, d'au maximum 20 ans en Suisse, a permis à partir de 2015 la commercialisation de leurs biosimilaires, moins onéreux. Un *biosimilaire* est un médicament biologique qui présente une similarité suffisante avec la préparation de référence autorisée par Swissmedic. Contrairement aux molécules de synthèse issues de la chimie, les biologiques sont des macromolécules qu'il est impossible de recréer à l'identique, raison pour laquelle on ne peut parler de générique. Pour obtenir une autorisation de mise sur le marché, il faut prouver que le biosimilaire est comparable au biomédicament de référence quant à sa qualité (propriétés physico-chimiques), sa sécurité et son efficacité (non-infériorité sur au moins une indication du médicament de référence). Le développement des biosimilaires se concentre sur les premières phases (similarité analytique, étude sur l'animal puis phase 1) [5]. Le programme de recherche clinique est en revanche réduit, notamment les études de phase 3, ce qui diminue considérablement leur coût de commercialisation. La posologie et la voie d'administration du biosimilaire doivent être celles de la préparation de référence. Plus récemment est apparue la notion de *biobetter* qui correspond à un biosimilaire à valeur ajoutée: par exemple l'infliximab, d'ordinaire administré par voie intraveineuse, aura désormais un biobetter disponible sous forme d'injection sous-cutanée.

L'absence de latex ou de citrate, la faible quantité de volume à injecter, la mise à disposition de nouveaux dosages, la diminution de fréquence des injections sont autant d'avantages ciblés par les nouvelles préparations.

Aléas économiques

Les anti-TNF- α ont vu leur coût considérablement baisser depuis une quinzaine d'années. En chiffre absolu, le prix des princeps s'établissait aux environs de 25 000 de francs suisses par an durant la première partie des années 2000. Il a globalement diminué de près de moitié si l'on cumule le recul des princeps et l'économie supplémentaire de 25% permise par la prescription d'un biosimilaire soit lors de l'initiation d'un traitement, soit lors du renouvellement d'une ordonnance chez un patient déjà traité (switch). On dispose actuellement de 12 biosimilaires des anti-TNF- α : 8 pour l'adalimumab, 2 pour l'infliximab et 2 pour l'étanercept (fig. 1).

La fréquence de prescription suit une courbe particulière: on observe une augmentation des ventes pour chaque produit durant les 2-3 premières années après leur commercialisation avant un plateau et une stagnation des parts de marché aux environs de 35% (fig. 2). Malgré cette progression un peu décevante, on estime l'économie potentielle de l'ordre de 50 millions de francs suisses chaque année pour les seuls anti-TNF- α [6].

Le switch vers les biosimilaires varie énormément d'un pays à l'autre. Au Danemark, l'obligation de switcher a permis des économies très substantielles, de près de 70% [7]. À l'opposé, aux États-Unis, l'épargne permise par la

Molécules anti-TNF- α	Produits de référence	Biosimilaires
Infliximab	Remicade®	Inflectra® Remsima®
Étanercept	Enbrel®	Benepali® Erlezi®
Adalimumab	Humira®	Abrilada® Amgevita® Hukyndra® Hulio® Hyrimoz® Idacio® Imraldi® Yuflyma®

Figure 1: Biosimilaires des anti-TNF- α disponibles.
TNF- α : facteur de nécrose tumorale alpha.

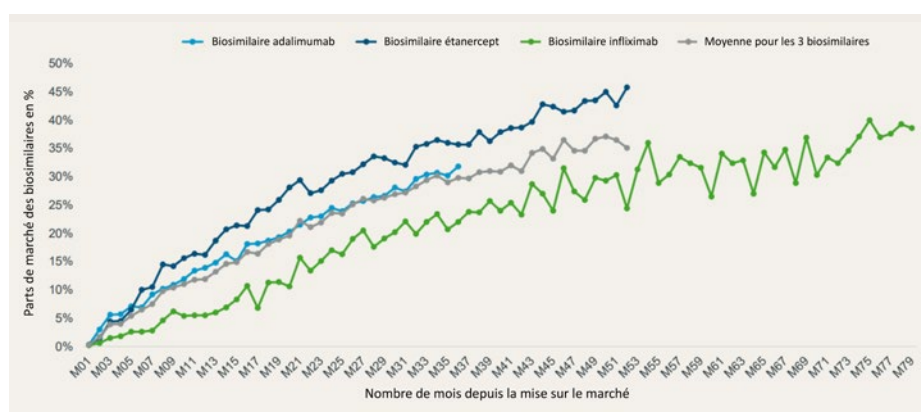


Figure 2: Évolution des parts de marché des biosimilaires des anti-TNF α , état de données en octobre 2022 (réalisée par Daniel Sarbach, PhD, Directeur biosimilar.ch, reproduction avec son aimable permission).
TNF- α : facteur de nécrose tumorale alpha.

prescription des biosimilaires n'atteindrait pas 10% de l'enveloppe [8]. Mais les variations sont également locales. Pour l'infliximab, qui nécessite encore un environnement médical lourd lié à la perfusion, la part des biosimilaires dans la région de Berne est de 14% contre 40% dans plusieurs cantons romands. Les disparités sont également énormes dans le domaine ambulatoire, les fournisseurs (pharmaciens ou médecins) touchant une rémunération en proportion du prix du médicament. Là aussi, la Suisse allemande accuse un retard considérable dans les habitudes de prescription par rapport aux cantons latins.

Un retard à combler

Au-delà d'une vénalité supposée, les réticences à se tourner vers un médicament aussi efficace et aussi bien toléré que la préparation princeps mais moins cher soulèvent différentes hypothèses. La marge bénéficiaire n'est pas si impor-

tante pour la société, 25% au plus on le rappelle. On peut par ailleurs comprendre que les médecins répugnent à changer un médicament lorsque la rémission de la maladie a été acquise au prix d'ajustements préalables parfois subtils. On sait les difficultés à modifier les habitudes de prescription des médecins volontiers fidèles à l'arsenal thérapeutique qu'ils se sont constitués au fil des années. De plus, négocier peut être vorace en temps, surtout avec un patient peu enthousiaste face à la perspective d'un changement ou susceptible de développer un effet nocebo. Enfin, il y va vraisemblablement des biosimilaires comme des génériques: la Suisse est très ancrée dans l'idée que le prix du médicament princeps est légitimé par le coût de la recherche et du développement – l'on n'aime guère «primer les copieurs».

Le recul de plusieurs années montre pourtant que la prescription d'un biosimilaire repose sur une assise scientifique robuste, per-

mettant maintenant la rotation (passage d'un biosimilaire à un autre). Certains pays, la France par exemple, essaient de favoriser l'interchangeabilité en offrant au dispensateur une incitation financière susceptible de compenser le temps consacré aux négociations avec le patient (contrat d'aide à la qualité et à l'efficacité des soins). Le switch est le fruit d'une décision médicale partagée. Si les médecins n'y prêtent pas suffisamment d'attention, pourrait apparaître le spectre de la substitution, à savoir le changement systématique par le pharmacien, sans l'avis du patient, du biomédicament vers le biosimilaire. Notre attachement à une pratique libérale et le lien de confiance avec le patient s'en trouveraient une fois de plus mis en péril.

Correspondance

Dr méd. Pierre-Alain Buchard
Centre d'évaluation et de consultations
Clinique romande de réadaptation
Av. du Grand-Champsec 90
CH-1950 Sion
pierre-alain.buchard[at]crr-suva.ch

Disclosure statement

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts potentiels.

Références recommandées

- 1 Ishii-Watabe A, Kuwabara T. Biosimilarity assessment of biosimilar therapeutic monoclonal antibodies. *Drug Metab Pharmacokinet.* 2019;34(1):64–70.
- 2 biosimilar.ch [Internet]. Baromètre des biosimilaires Suisse – Edition avril 2022: les biosimilaires encore trop peu utilisés en Suisse. 25 avril 2022 [consulté novembre 2022]. Disponible sur: <https://biosimilar.ch/fr/barometre-des-biosimilaires-suisse-edition-avril-2022/>
- 3 Jensen TB, Bartels D, Sædder EA, Poulsen BK, Andersen SE, Christensen MMH, et al. The Danish model for the quick and safe implementation of infliximab and etanercept biosimilars. *Eur J Clin Pharmacol.* 2020;76(1):35–40.
- 4 Jinoos Yazdany. Failure to Launch: Biosimilar Sales Continue to Fall Flat in the United States. *Arthritis Rheumatol.* 2020;72(6):870–3.
- 5 swissmedic.ch [Internet]. Médicaments autorisés à usage humain avec un principe actif produit par génie génétique (état au 30 novembre 2022). Disponible sur: https://www.swissmedic.ch/swissmedic/fr/home/medicaments-a-usage-humain/authorisations/informations/anpassung_wlbiosimilar.html



Références

La liste complète des références est disponible en ligne sur <https://doi.org/10.4414/fms.2023.09418>.



Dr méd. Camille Zambaz
Service d'évaluation et de consultations,
Clinique romande de réadaptation, Sion