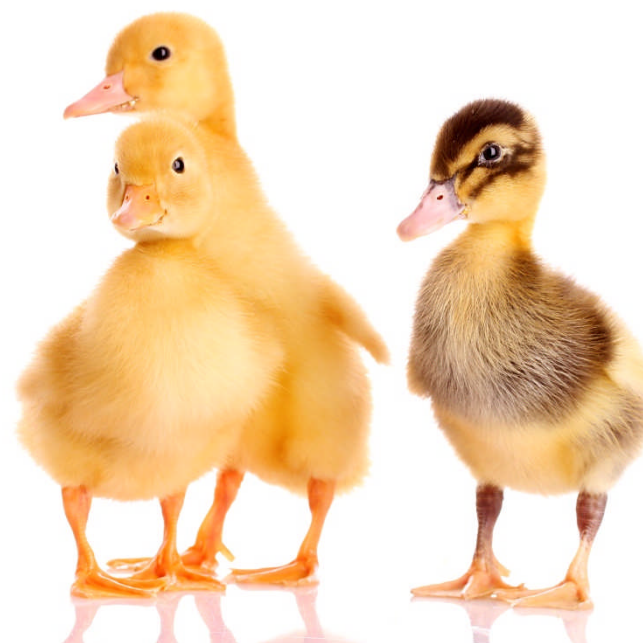


FREINS ET LEVIERS À L'ADOPTION DES MÉDICAMENTS BIOSIMILAIRES EN BELGIQUE - SYNTHÈSE

SYNTHÈSE





Le Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé

Le Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé est un parastatal, créé par la loi-programme (1) du 24 décembre 2002 (articles 259 à 281), sous tutelle du Ministre de la Santé publique et des Affaires sociales. Il est chargé de réaliser des études éclairant la décision politique dans le domaine des soins de santé et de l'assurance maladie.

Conseil d'Administration

	Membres effectifs	Membres suppléants
Président	Pierre Gillet	
Fonctionnaire dirigeant de l'INAMI (vice président)	Jo De Cock	Benoît Collin
Président du SPF Santé publique (vice président)	Dirk Cuypers	Christiaan Decoster
Président du SPF Sécurité sociale (vice président)	Frank Van Massenhove	Jan Bertels
Administrateur général de l'AFMPS	Xavier De Cuyper	Greet Musch
Représentants du ministre de la Santé publique	Bernard Lange	Brieuc Van Damme
	Bernard Vercruysse	Annick Poncé
Représentants du ministre des Affaires sociales	Lambert Stamatakis	Vinciane Quidbach
	Ri De Ridder	Koen Vandewoude
Représentants du Conseil des ministres	Jean-Noël Godin	Philippe Henry de Generet
	Daniël Devos	Wilfried Den Tandt
Agence intermutualiste	Michiel Callens	Frank De Smet
	Patrick Verertbruggen	Yolande Husden
	Xavier Brenez	Geert Messiaen
Organisations professionnelles représentatives des médecins	Marc Moens	Roland Lemye
	Jean-Pierre Baeyens	Rita Cuypers
Organisations professionnelles représentatives des infirmiers	Michel Foulon	Ludo Meyers
	Myriam Hubinon	Olivier Thonon
Fédérations hospitalières	Johan Pauwels	Katrien Kesteloot
	Jean-Claude Praet	Pierre Smiets
Partenaires sociaux	Rita Thys	Leo Neels
	Paul Palsterman	Celien Van Moerkerke
Chambre des Représentants	Lieve Wierinck	



Contrôle

Commissaire du Gouvernement

Yves Roger

Direction

Directeur Général

Raf Mertens

Directeur Général Adjoint

Christian Léonard

Directeur du programme d'études

Kristel De Gauquier

Contact

Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé (KCE)

Doorbuilding (10^e étage)

Boulevard du Jardin Botanique, 55

B-1000 Bruxelles

Belgique

T +32 [0]2 287 33 88

F +32 [0]2 287 33 85

info@kce.fgov.be

<http://www.kce.fgov.be>

FREINS ET LEVIERS À L'ADOPTION DES MÉDICAMENTS BIOSIMILAIRES EN BELGIQUE - SYNTHÈSE

SYNTHÈSE

ISABELLE LEPAGE-NEFKENS, SOPHIE GERKENS, IMGARD VINCK, JULIEN PIÉRART, FRANK HULSTAERT, MARIA-ISABEL FARFAN-PORTET



COLOPHON

Titre :	Freins et leviers à l'adoption des médicaments biosimilaires en Belgique - Synthèse
Auteurs :	Isabelle Lepage-Nefkens, Sophie Gerkens, Imgard Vinck, Julien Piérart, Frank Hulstaert, Maria-Isabel Farfan-Portet
Relecture :	Carine Van de Voorde, Germaine Hanquet, Christian Léonard, Raf Mertens
Experts externes :	Bruno Flamion (Université de Namur), Serge Van Praet (CHU Saint-Pierre), Luc Hutsebaut (LCM),
Remerciements :	Claudia Barth (Kuratorium für Dialyse und Nierentransplantation), Gustaf Befrits (Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)), Irene Kraemer (Johannes Gutenberg–Universität Mainz), Arnold Vulto (Erasmus Medical Centre, Rotterdam), Roland Windt (Universität Bremen), Aux associations ayant participé à l'envoi de l'enquête en ligne : Dominique Wouters (Association Francophone des Pharmaciens Hospitaliers de Belgique (AFPHB)), Luc De Clercq (Belgian Royal Society for Rheumatology (KBVR – SRBR)), Jacques De Grève (Belgian Society of Medical Oncology (BSMO)), Sylvie Tenoutasse (Belgian Study Group for Pediatric Endocrinology (BSGPE)), Jean-Michel Pochet (Groupement des néphrologues francophones de Belgique - GNFB), Yves Beguin (Hematological Society - BHS), Bart De Moor (Nederlandstalige Belgische Vereniging voor Nefrologie (NBVN)), Thomas De Rijdt (Vlaamse vereniging van ziekenhuisapothekers (VZA)), et toutes les personnes qui ont participé aux entretiens confidentiels et à l'enquête en ligne.
Validateurs externes :	Francis Colardyn (UZ Gent), Jaime Espin (EASP–Espagne), Steven Simoens (KU Leuven)
Stakeholders :	Jean Bury (Santhea), Rudy De Cock (Pfizer), Karen De Smet (FAGG – AFMPS), Patrick Durez (SRBR), Eric Gheuens (NBVN), Julie Gusman (Merck), Anne Hendrickx (Cabinet du Ministre Laurette Onkelinx), Marleen Hoebus (Amgen), Michel Jadoul (GNFB), Philippe Jorens (RUZB), Myriam Nechelput (Roche), Leo Neels (Pharma.be), Dominique Petit (Sandoz), François Sumkay (ANMC), Sylvie Tenoutasse (BSGPE), Joris Van Assche (Febelgen), Robert Vander Stichele (BCFI), Chris Van Hul (OZ), Luc Van Oevelen (Janssen), Dirk Verschueren (Hospira),
Autres intérêts déclarés :	Appartenance à un groupe de parties prenantes pour lequel les résultats de ce rapport pourraient avoir un impact : Joris Van Assche (Febelgen vzw, représentants promotion des biosimilaires sur le marché belge. Membres: Sandoz, Teva en Hospira), Propriétaire de parts de capital, d'options, d'actions ou d'autres instruments financiers : Eric Gheuens (NBVN) (possède des actions de J&J – Janssen Pharmaceutica), Luc Van Oevelen (salarié chez Janssen), Rudy De Cock (salarié chez Pfizer), Honoraires ou autres compensations pour la rédaction d'une publication ou la collaboration à un tel travail : Rudy De Cock (salarié chez Pfizer) Bourse, honoraire ou fonds en tant que membre d'un staff ou autre forme de compensation pour la conduite



d'une recherche : Joris Van Assche (Febelgen vzw, offre des biosimilaires sur le marché belge. Membres: Sandoz, Teva en Hospira), Rudy De Cock (salarié chez Pfizer), Michel Jadoul (GNFB – subsides de recherche pour différentes entreprises de biopharmacie: Amgen, Janssen Cilag)

Consultance ou emploi dans une société, association ou organisation à laquelle les résultats de ce rapport peuvent apporter des gains ou des pertes : Joris Van Assche (Febelgen vzw, offre des biosimilaires sur le marché belge. Membres : Sandoz, Teva en Hospira), Luc Van Oevelen (Janssen), Rudy De Cock (salarié chez Pfizer), Julie Gusman (Merck – entreprise pharmaceutique des médicaments biologiques originaux), Michel Jadoul (GNFB – parfois conseiller), Myriam Nechelput (représentante de Roche), Marleen Hoebus (salarié chez Amgen qui développe et produit des médicaments biotechnologiques)

Rémunération pour une communication, subside de formation, prise en charge de frais de voyage ou paiement pour participation à un symposium : Eric Gheuens (NBVN – participation aux congrès médicaux : Janssen, Roche), Patrick Durez (SRBR – speaker fee : BMS, Roche, Abbott, MSD, UCB, Pfizer), Michel Jadoul (GNFB)

Présidence ou fonction de responsable au sein d'une institution, d'une association, d'un département ou d'une autre entité pour lequel les résultats de ce rapport pourraient avoir un impact : Joris Van Assche (Febelgen vzw, offre des biosimilaires sur le marché belge. Membres: Sandoz, Tera en Hospira),

Toute relation directe ou indirecte avec un producteur, un distributeur ou une institution de soins qui pourrait entraîner un conflit d'intérêt : Leo Neels (Pharma.be, association de l'industrie du médicament innovant), Rudy De Cock (salarié à Pfizer), Julie Gusman (Merck – entreprise pharmaceutique des médicaments biologiques originaux), Myriam Nechelput (représentante de Roche), Marleen Hoebus (salarié chez Amgen qui développe et produit des médicaments biotechnologiques), Serge Van Praet (CHU Saint-Pierre – contacts commerciaux comme pharmacien dans un hôpital)

Layout :

Ine Verhulst, Sophie Vaes

Disclaimer :

- **Les experts externes ont été consultés sur une version (préliminaire) du rapport scientifique. Leurs remarques ont été discutées au cours des réunions. Ils ne sont pas co-auteurs du rapport scientifique et n'étaient pas nécessairement d'accord avec son contenu.**
- **Une version (finale) a ensuite été soumise aux validateurs. La validation du rapport résulte d'un consensus ou d'un vote majoritaire entre les validateurs. Les validateurs ne sont pas co-auteurs du rapport scientifique et ils n'étaient pas nécessairement tous les trois d'accord avec son contenu.**
- **Finalement, ce rapport a été approuvé à l'unanimité par le Conseil d'administration.**
- **Le KCE reste seul responsable des erreurs ou omissions qui pourraient subsister de même que des recommandations faites aux autorités publiques.**

Date de publication :

28 mars 2013



Domaine : Health Services Research (HSR)
MeSH : Biosimilar Pharmaceuticals ; Reimbursement Mechanisms ; Cost Savings ; Economics, Hospitals
Classification NLM : QV241
Langue : Français
Format : Adobe® PDF™ (A4)
Dépot légal : D/2013/10.273/12

Copyright : Les rapports KCE sont publiés sous Licence Creative Commons « by/nc/nd »
<http://kce.fgov.be/fr/content/a-propos-du-copyright-des-rapports-kce>.



Comment citer ce rapport ?

Lepage-Nefkens I, Gerkens S, Vinck I, Piérart J, Hulstaert F, Farfan-Portet M-I. Freins et leviers à l'adoption des médicaments biosimilaires en Belgique - Synthèse. Health Services Research (HSR). Bruxelles: Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé (KCE). 2013. KCE Reports 199Bs. D/2013/10.273/12.

Ce document est disponible en téléchargement sur le site Web du Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé.



■ PREFACE

Pourquoi aurait-on besoin de faire une étude KCE sur les médicaments biosimilaires ? Ne sont ils pas tout simplement les génériques des médicaments biologiques ? Des copies d'hormones, de facteurs de croissance ou d'autres molécules d'origine biologique qui ont dépassé le terme de leur période sous brevet ? Et bien, non, les choses ne sont pas si simples. Faire la clarté à l'égard de cette problématique était un des buts de la Ministre en commanditant cette étude au KCE.

Il s'agissait tout d'abord de vérifier si les biosimilaires pouvaient être assimilés aux médicaments génériques. Déjà ici, les apparences – ou doit-on dire les similitudes – sont trompeuses. Les médicaments biologiques sont en effet des molécules complexes, notamment constituées de chaînes de dizaines, voire de centaines d'acides aminés, et elles possèdent intrinsèquement un degré de variabilité dans leur structure. Cette variabilité caractérise aussi leurs « copies ». Les biosimilaires peuvent donc être légèrement différents par rapport au médicament d'origine. Par conséquent, les promoteurs des biosimilaires rencontreront probablement autant, voire plus de difficultés à faire accepter leur équivalence et à entrer sur le marché que ce ne fut le cas pour les génériques.

D'autre part, ces produits étant principalement à usage hospitalier, ils sont dès lors confrontés aux mêmes obstacles rencontrés par les génériques pour pénétrer ce marché. Il est toutefois difficile de formuler des généralités car chaque molécule apporte ses particularités et ses enjeux spécifiques.

En outre, le marché des biosimilaires et des génériques est un marché en forte évolution, doté d'un grand potentiel de développement dans les années à venir.

Suffisamment de raisons pour analyser les obstacles à cause desquels les biosimilaires n'ont à ce jour pas apporté les économies budgétaires auxquelles on aurait pu s'attendre. Beaucoup de personnes ont généreusement partagé leur connaissance et leur expertise avec notre équipe de chercheurs, et nous tenons à les en remercier chaleureusement. Leur apport fut indispensable pour dissiper un tant soit peu le brouillard qui semblait entourer ce domaine complexe et passionnant.

Christian Léonard
Directeur Général Adjoint

Raf Mertens
Directeur Général



■ RESUME

Contexte

Les médicaments biologiques sont produits à partir d'organismes vivants. Ils interviennent dans le traitement de pathologies lourdes et chroniques comme le cancer, la sclérose en plaques ou la polyarthrite rhumatoïde. Pour la plupart, ils sont onéreux et représentent un coût sans cesse croissant pour l'Institut national d'assurance maladie-invalidité (INAMI). L'avènement des premiers biosimilaires, des « copies » de ces médicaments biologiques, est considérée comme une occasion d'élargir l'accès à des traitements indispensables à un coût plus abordable pour l'assurance maladie. Il existe à l'heure actuelle des biosimilaires dans trois classes de produits : les agents stimulants de l'érythropoïèse (époétines), les facteurs de croissance de la lignée granulocytaire (filgrastime) et les hormones de croissance (somatropine).

La pénétration des biosimilaires varie d'un pays à l'autre. En comparaison avec d'autres états européens, l'usage des biosimilaires en Belgique est particulièrement faible, et n'ont à ce jour pas permis de faire des économies substantielles. Le brevet de plusieurs blockbusters biologiques va expirer dans peu de temps (notamment les inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale alpha).

Objectifs et méthodes

Le présent rapport propose une description de l'émergence des biosimilaires, des réductions de prix et des économies subséquentes pour le tiers payeur en Europe avant de donner un coup de projecteur sur les décisions qui influencent la progression de ces produits en France, aux Pays-Bas, en Allemagne et en Suède.

En ce qui concerne la Belgique, le KCE a sondé le terrain par le biais d'entretiens individuels semi-structurés avec les protagonistes impliqués dans le recours aux biosimilaires existants et attendus (firmes pharmaceutiques, médecins spécialistes, pharmaciens d'hôpital et autorités fédérales concernées). Les opinions et constats qui ont émergé de ces face-à-face ont été recoupés par une enquête en ligne parmi des médecins spécialistes et pharmaciens hospitaliers.



Situation à l'étranger

La progression des biosimilaires et les réductions de prix montrent d'importantes différences tant d'un état à l'autre qu'entre classes de produits. Cependant, il y a une carence en informations fiables sur les économies actuelles ou potentielles liées à l'adhésion aux biosimilaires. Des décisions politiques sont intervenues dans certains pays pour stimuler cette dernière, mais il est prématuré d'évaluer leur effet global. Du reste, des pays n'ayant appliqué aucune politique spécifique d'encouragement (ex. la Suède) n'en ont pas moins vu les biosimilaires progresser. Par conséquent, l'avancée des biosimilaires semble tributaire du contexte national plus général d'usage du médicament: la réceptivité aux alternatives thérapeutiques moins coûteuses, les procédures d'achat des spécialités pharmaceutiques, de même que la politique globale de prix et de remboursement.

Situation en Belgique

Le rapport épingle différents écueils susceptibles d'entraver la pénétration des biosimilaires en Belgique.

D'une part, en dépit de diminutions de 20 à 34% par rapport au prix du médicament de référence, les biosimilaires ne s'avèrent pas nécessairement l'option la moins chère pour l'hôpital. En effet, des négociations bilatérales directes entre acheteurs et fournisseurs peuvent ramener des produits de référence à un prix sensiblement inférieur. En marge de ces ristournes, les producteurs des médicaments de référence

financent également la recherche clinique à l'hôpital ainsi que la formation continue des médecins et pharmaciens.

D'autre part, il règne chez les médecins spécialistes - et dans une moindre mesure parmi les pharmaciens d'hôpital - une méconnaissance voire une méfiance vis-à-vis des biosimilaires, qui freine également leur essor. Il existe par ailleurs un fossé entre les attentes du corps médical en matière de données cliniques et la disponibilité de données jugées suffisantes, ou leur accessibilité. Autre handicap avéré : les services, notamment en termes d'information, proposés par les producteurs de biosimilaires n'ont pas gagné la confiance des professionnels de santé. Enfin, un déficit en informations claires sur l'usage des biosimilaires, des originaux et même des médicaments biologiques de seconde génération dans des indications spécifiques, peut pousser les prescripteurs à demeurer fidèles au produit avec lequel ils sont familiarisés.

Une problématique plus vaste

La faible percée des biosimilaires en Belgique illustre la problématique plus vaste de l'usage des médicaments dans l'environnement hospitalier, en particulier liée au manque de transparence manifeste dans les coûts et les ristournes et autres avantages. Bien que l'on parle ici de ressources additionnelles généralement parfaitement légales et qui peuvent fort bien être réaffectées de façon pertinente dans les établissements, elles n'en perturbent pas moins le jeu de la concurrence entre médicaments. Elles rendent quasi impossible aux autorités la tâche de définir des politiques adéquates, à long terme, pour maîtriser ses dépenses.



■ SYNTHÈSE

TABLE DES MATIÈRES

1.	INTRODUCTION	6
2.	BIOSIMILAIRES DISPONIBLES EN EUROPE	7
3.	LES BIOSIMILAIRES DANS LE CONTEXTE BELGE	9
3.1.	DEPENSES PUBLIQUES POUR LES MÉDICAMENTS BIOLOGIQUES	11
3.2.	PRIX ET REMBOURSEMENT DES BIOSIMILAIRES EN BELGIQUE	13
3.3.	MESURES POLITIQUES VISANT À STIMULER L'USAGE DES BIOSIMILAIRES	13
4.	LES BIOSIMILAIRES DANS UNE PERSPECTIVE INTERNATIONALE	15
4.1.	ÉMERGENCE DES BIOSIMILAIRES EN EUROPE	15
4.2.	QUELLES BAISSSES DE PRIX ET ÉCONOMIES PEUVENT-ELLES ÊTRE ATTENDUES DE LA PERCÉE DES BIOSIMILAIRES?	16
4.3.	FACTEURS INFLUENÇANT LE RECOURS AUX BIOSIMILAIRES	16
4.3.1.	Habitudes de prescription des médecins et fidélité à un produit de référence	16
4.3.2.	Concurrence avec les produits de seconde génération	17
4.3.3.	Décisions politiques	17
5.	ACTEURS, RÔLES ET POSITIONS DANS LES POLITIQUES D'ENCOURAGEMENT DES BIOSIMILAIRES EN BELGIQUE	18
5.1.	FREINS CLINIQUES	19
5.1.1.	Manque de connaissance ou de confiance dans l'efficacité et la sécurité... ..	19
5.1.2.	... mais moins marqué lorsqu'il s'agit d'initier un traitement	20
5.1.3.	Carence en données disponibles ou difficulté d'accès à ces données	20
5.2.	OBSTACLES À LA CONQUÊTE DU MARCHÉ HOSPITALIER	20
5.3.	IMPACT DES RÉCENTES DÉCISIONS POLITIQUES	21
5.4.	IMPACT D'AUTRES MESURES, À VENIR ET POTENTIELLES	22
6.	CONCLUSIONS ET DISCUSSION	23
6.1.	INFORMATION ET FREINS CLINIQUES	24
6.2.	LE FINANCEMENT DES MÉDICAMENTS À L'HÔPITAL: UNE BOÎTE DE PANDORE POUR LES DÉCIDEURS	24



6.3.	LIMITATIONS ET AGENDA DE RECHERCHE	25
6.4.	ET DEMAIN?	25



traiter les mêmes pathologies. (D'après l'*European Medicines Agency* (EMA), Questions et réponses, septembre 2012).²

Un biosimilaire n'est pas un générique. Le processus de fabrication d'un biosimilaire est en général plus complexe que celui d'un générique, qui possède habituellement une structure chimique plus simple et est considéré comme identique à son original.

On ne doit pas confondre les biosimilaires avec les biogénériques, les médicaments biologiques non comparables, les me-too ou les médicaments biologiques de seconde génération. Certains médicaments biologiques distribués dans des pays comme la Chine et l'Inde sont souvent désignés comme des « biosimilaires » alors qu'ils ne se plient pas au rigoureux parcours réglementaire d'autorisation imposé en Europe.

Les me-too biologiques et les médicaments biologiques de seconde génération sont autorisés à l'issue de la procédure d'approbation normale et complète des produits biologiques, alors que les biosimilaires sont soumis à une procédure moins contraignante. Les me-too biologiques sont approuvés dans le sillage d'un produit pionnier (de « première génération ») et se définissent comme des produits comparables mais pas nécessairement supérieurs sur le plan clinique. Un médicament de seconde génération, par contre, affiche une meilleure performance clinique par rapport à un pionnier (de « première génération »).³

Une **classe thérapeutique** peut inclure un médicament de référence (le produit pionnier), des biosimilaires et des spécialités biologiques qui ne sont pas le médicament de référence (me-too biologiques et produits de seconde génération).

2. BIOSIMILAIRES DISPONIBLES EN EUROPE

C'est en 2006 qu'un biosimilaire a été autorisé, pour la première fois, en Europe. Les biosimilaires sont aujourd'hui disponibles pour trois classes de produits: les agents stimulants de l'érythropoïèse (époétines), les facteurs de croissance de la lignée granulocytaire (filgrastime) et les hormones de croissance (somatropine) (voir le tableau 1). On dénombre sur le marché cinq biosimilaires pour les époétines, fabriqués par deux firmes distinctes. Sept biosimilaires du filgrastime ont décroché une autorisation de mise sur le marché et sont produits par trois fabricants. Deux biosimilaires de la somatropine, produits par deux entreprises, ont également reçu le feu vert pour leur commercialisation.



Tableau 1 – Biosimilaires actuellement autorisés dans l'Union européenne

Classe de produits	Médicament de référence	Biosimilaire	DCI	Détenteur l'AMM	de Fabricant actif	du principe	Date de l'AMM
Somatotropine (hormone de croissance humaine)	Genotropin	Omnitrope	somatropine	Sandoz	Sandoz		12/4/2006
	Humatrope	Valtropin	somatropine	BioPartners	LG Life Sciences		12/4/2006, retrait 12/05/2012 ¹
Epoétine (traitement de l'anémie, augmentation de la production de globules rouges)	Eprex	Retacrit	époétine zeta	Hospira	Norbitec		18/12/2007
	Eprex	Silapo	époétine zeta	Stada	Norbitec		18/12/2007
	Eprex	Abseamed	époétine alpha	Medice	Rentschler Biotechnologie		28/08/2007
	Eprex	Binocrit	époétine alpha	Sandoz	Rentschler Biotechnologie		28/08/2007
	Eprex	Epoetin alpha Hexal	époétine alpha	Hexal (aujourd'hui Sandoz)	Rentschler Biotechnologie		28/08/2007
Filgrastime (traitement de la neutropénie)	Neupogen	Biograstim	filgrastime	CT Arzneimittel	Sicor Biotech		15/09/2008
	Neupogen	filgrastime Ratiopharm	filgrastime	Ratiopharm (aujourd'hui Generics)	Teva Sicor Biotech		15/09/2008, retrait 20/07/2011 ¹
	Neupogen	Ratiograstim	filgrastime	Ratiopharm (aujourd'hui Generics)	Teva Sicor Biotech		15/09/2008
	Neupogen	Tevagrastim	filgrastime	Teva Generics	Sicor Biotech		15/09/2008
	Neupogen	Nivestim	filgrastime	Hospira	Hospira Zagreb		08/06/2010
	Neupogen	Zarzio	filgrastime	Sandoz	Sandoz		06/02/2009
	Neupogen	filgrastime Hexal	filgrastime	Hexal	Sandoz		06/02/2009

Source: adapté de Minghetti (2011)⁴ en s'appuyant sur les informations officielles de l'Agence européenne des médicaments (arrêtées au 29 janvier 2013). ¹Valtropin et Filgrastim Ratiopharm ont été volontairement retirés du marché. DCI: dénomination commune internationale. AMM: autorisation de mise sur le marché. Le nom de marques des médicaments est toujours écrit en employant une majuscule.



3. LES BIOSIMILAIRES DANS LE CONTEXTE BELGE

Le contexte dans lequel les biosimilaires tentent de se faire un (re)nom est décrit brièvement ci-dessous. Il faut d'entrée de jeu signaler que la prescription dite « moins chère », dans l'ambulatorio, inclut non seulement les génériques mais également les originaux ayant réduit leur prix. La prescription moins chère a été définie de la sorte par les autorités dans le but de générer des économies tant pour le patient que pour le tiers payeur. Par ailleurs, en milieu hospitalier, des négociations bilatérales entre les acheteurs (les pharmaciens d'hôpital) et les fournisseurs (les firmes pharmaceutiques) se soldent dans certains cas par de copieuses ristournes par rapport aux prix déterminés par les pouvoirs publics pour les spécialités pharmaceutiques remboursables (prix officiel). Le montant des ristournes est un secret bien gardé; il ne circule ni vers les autorités ni entre établissements hospitaliers. Les prix après ristourne n'étant pas connus de tous les protagonistes, les conditions ne sont pas rassemblées pour que s'exerce une concurrence ouverte. En marge des ristournes, le secteur pharmaceutique sponsorise la recherche clinique dans les hôpitaux et la formation continue des médecins et des pharmaciens. Ce conflit d'intérêts renforce-t-il la fidélité des pharmaciens, médecins et hôpitaux aux produits de référence? La question demeure ouverte... On peut supposer que les biosimilaires s'aventurent en terrain non conquis.

Cadre 2 – Notions de base concernant la fixation des prix et le système de remboursement des médicaments en Belgique

Procédures de fixation des prix et remboursement

En Belgique, une demande de remboursement de spécialité pharmaceutique suit le même parcours, que la spécialité soit destinée à être délivrée en ambulatorio ou à l'hôpital. Le rapport final d'évaluation est établi par la Commission de remboursement des médicaments (CRM). Ce rapport inclut la base de remboursement (le montant sur lequel l'intervention de l'assurance maladie est calculée), le prix officiel (prix déterminé par les pouvoirs publics pour les spécialités pharmaceutiques remboursables), la catégorie de remboursement (qui détermine l'intervention personnelle du bénéficiaire dans le coût des fournitures pharmaceutiques) ainsi que toutes les conditions particulières de remboursement du patient.

La base de remboursement correspond, en règle générale, au prix officiel. Les exceptions concernent principalement des médicaments repris dans le remboursement de référence (Reference Price System, RPS) et ceux auxquels une base de remboursement constituée d'un montant fixe est attribuée, montant qui peut s'écarter du prix fixé par les pouvoirs publics. La base de remboursement reflète la plus-value thérapeutique du médicament. Une classification en trois grandes catégories, en fonction de cette valeur, a cours.

On retrouve en classe 1 les médicaments qui possèdent une plus-value thérapeutique démontrée par rapport aux alternatives existantes et pour lesquels les fabricants prétendent de ce fait à un prix élevé.

La classe 2 englobe les médicaments qui présentent une valeur thérapeutique analogue à celle d'autres spécialités de référence et le prix ne peut dépasser celui des médicaments comparables déjà remboursés. Les demandes de remboursement pour un biosimilaire ont été versées dans cette classe (détails au point 3.2).

Enfin, la classe 3 reprend les génériques et les copies. La base de remboursement de ces derniers produits doit être réduite d'au moins 31% (réduction minimale obligatoire) par rapport au prix ex-usine du produit de référence.



La catégorie de remboursement exprime l'intérêt médico-thérapeutique de chaque spécialité; elle détermine dans quelle mesure l'assurance maladie intervient dans les coûts. Pour définir la hauteur de la contribution personnelle du patient, on établit une distinction entre les médicaments qui revêtent une importance vitale pour le traitement de pathologies lourdes et chroniques (catégories A & Fa), les médicaments socialement et médicalement importants (catégories B & Fb) et ceux qui le sont moins (catégories C, Cs et Cx). On épinglera que, pour les médicaments placés en catégorie F (tant Fa que Fb) uniquement, la base de remboursement correspond à un montant fixe par traitement. A ce jour, seules les époétines appartiennent à la catégorie F (détails au point 3.3). Pour chacune des catégories de remboursement, l'intervention personnelle du patient (le ticket modérateur) consiste en un pourcentage de la base de remboursement, avec un plafond.

Système du remboursement de référence

Un système de remboursement de référence (Reference Price System, RPS) limite au niveau d'un prix de référence le remboursement de médicaments relevant de clusters (groupes) clairement définis. Au sein de chaque cluster, si le prix appliqué par un producteur pour un médicament excède le prix de référence, le patient doit s'acquitter de la différence (qu'on appelle le « supplément de référence »). Le « système de remboursement de référence générique » a vu le jour en Belgique en 2001. Les clusters regroupent des spécialités possédant la même substance active (originaux et génériques confondus, sans distinction de dosage ou de voie d'administration). Un prix maximal autorisé est appliqué aux médicaments repris dans le remboursement de référence, égal à la base de remboursement augmentée d'une « marge de sécurité »; le supplément à charge du patient est ainsi plafonné à un maximum de 10,8 euros. D'autres pays ont opté pour un « système de remboursement de référence thérapeutique ». Dans ce modèle, les clusters rassemblent des médicaments équivalents sur le plan thérapeutique pouvant renfermer des principes actifs différents.

Quotas de prescription de médicaments moins chers.

La Belgique applique dans les soins ambulatoires une politique de quotas de prescription de médicaments moins onéreux. Avant l'été 2012 (voir le

point 3.3 pour l'inclusion de biosimilaires), cette prescription dite « bon marché » comprenait (1) les produits de référence (médicaments de marque originaux) pour lesquels une alternative générique existe et ayant baissé leur prix de sorte que les patients ne doivent pas déboursier de supplément de référence, (2) les génériques et les copies, (3) la prescription sous dénomination commune internationale (DCI). Les quotas diffèrent d'une spécialité médicale à l'autre et sont supervisés par l'INAMI.

Remboursement (facturation) des médicaments dans les hôpitaux.

Succinctement, la facturation de médicaments par les hôpitaux au tiers payeur revêt deux formes. Pour les médicaments intégrés dans les spécialités pharmaceutiques forfaitarisées, l'hôpital impute, rétrospectivement, 25% de la base de remboursement de chaque médicament délivré et perçoit une somme forfaitaire prospective par patient admis. Pour les médicaments exclus de la forfaitarisation, l'hôpital touche un montant calculé sur la base de remboursement de chaque médicament délivré et selon la catégorie de remboursement. La facturation des biosimilaires en milieu hospitalier est développée au point 3.2.



3.1. Dépenses publiques pour les médicaments biologiques

En 2010, les médicaments représentaient 17,23% des remboursements de l'INAMI en soins de santé. Le tableau 2, à la page suivante, détaille, pour 2011, les remboursements les plus importants pour les médicaments biologiques en pharmacies d'officine et hospitalières, et ceux intervenant pour des classes thérapeutiques où un biosimilaire est déjà commercialisé. A côté des biosimilaires et des produits de référence contenant une époétine, deux produits de seconde génération sont présents sur le marché (Aranesp et Mircera). Un biologique de seconde génération est également disponible au niveau des facteurs de croissance de la lignée granulocytaire (Neulasta).

Les montants les plus élevés portent sur quatre anticorps monoclonaux (AcM), dont trois anti-TNF (l'infliximab, l'adalimumab et l'etanercept), largement utilisés pour traiter des maladies autoimmunes en rhumatologie (par exemple la polyarthrite rhumatoïde). Le brevet de plusieurs blockbusters biologiques expirera en 2014 (infliximab, trastuzumab) et en 2015 (etanercept). Deux biosimilaires contenant Infliximab sont actuellement évalués par l'Agence européenne des médicaments.



Tableau 2 – Dépenses INAMI pour une sélection de médicaments biologiques (2011)

Groupe	ATC	Dénomination Commune Internationale (DCI),	Euros	Délivrance	
Médicaments biologiques les plus onéreux (Top 5)					
Anticorps monoclonaux (anti-TNF)	L04AB04	adalimumab	97 673 654	Officine publique	
Anticorps monoclonaux (anti-TNF)	L04AA12	infliximab	90 266 686	Pharmacie d'hôpital	
Anticorps monoclonaux (anti-HER2)	L01XC03	trastuzumab	61 337 274	Pharmacie d'hôpital	
Anticorps monoclonaux (anti-TNF)	L04AB01	etanercept	60 585 181	Officine publique	
Epoétine	B03XA02	darbépoétine alpha	53 457 323	Hospital	
classe thérapeutique* dans laquelle un biosimilaire est disponible					
Epoétine	(à longue durée d'action)	B03XA02	darbépoétine alpha	53 457 323	Pharmacie d'hôpital
	(à courte durée d'action)	<i>B03XA01</i>	<i>erythropoïétine</i>	<i>25 771 878</i>	<i>Pharmacie d'hôpital</i>
	(à longue durée d'action)	B03XA03	méthoxy-polyéthylènglycol-époétine beta	13 883 347	Pharmacie d'hôpital
Somatropine		<i>H01AC01</i>	<i>somatropine</i>	<i>19 512 592</i>	<i>Officine publique</i>
		<i>H01AC01</i>	<i>somatropine</i>	<i>108 254</i>	<i>Pharmacie d'hôpital</i>
Filgrastime	(à longue durée d'action)	L03AA13	pegfilgrastime	31 981 299	Pharmacie d'hôpital
	(à longue durée d'action)	L03AA13	pegfilgrastime	27 284	Officine publique
	(à courte durée d'action)	<i>L03AA02</i>	<i>filgrastime</i>	<i>4 903 752</i>	<i>Pharmacie d'hôpital</i>
	(à courte durée d'action)	<i>L03AA02</i>	<i>filgrastime</i>	<i>447 358</i>	<i>Officine publique</i>

Source: INAMI, données provisoires pour 2011. *Les classes thérapeutiques incluent biosimilaires, médicaments de référence et produits qui ne sont pas des médicaments de référence (voir le cadre 1 pour les définitions). En italiques: molécules pour lesquelles un biosimilaire est disponible. TNF: tumor necrosis factor. ATC: Anatomique, Thérapeutique, Chimique. HER2 : récepteur pour les facteurs de croissance épidermiques humains.



3.2. Prix et remboursement des biosimilaires en Belgique

A l'heure actuelle, les firmes fabriquant des biosimilaires introduisent une demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) via la procédure centralisée de l'EMA (l'Agence européenne des médicaments). Après avoir décroché une AMM, elles peuvent soumettre une demande de remboursement auprès des autorités nationales compétentes en matière de fixation des prix et de remboursement. Ces demandes suivent en Belgique le même cheminement pour les biosimilaires que pour n'importe quel médicament. En l'état actuel du dispositif de remboursement, les biosimilaires ne sont soumis à aucune clause imposant une base de remboursement ou une réduction de prix obligatoires. Toutes les demandes de remboursement ont été complétées en classe 2, probablement parce qu'elles ne cadrent pas avec les critères exigés en classes 1 et 3. D'une part, les biosimilaires ne peuvent prétendre posséder une supériorité thérapeutique par rapport aux médicaments de référence, ce qui balaie les chances du dossier d'être accepté en classe 1. D'autre part, la classe 3 ne reprend que les génériques et les copies.

Le tableau 3 fournit des informations sur la détermination des prix des biosimilaires en Belgique, leurs parts de marché et les décisions politiques les concernant. Toutes les demandes de remboursement de biosimilaires à ce jour étaient assorties d'une réduction volontaire de prix. Alors que, dans le secteur des génériques, il existe une obligation générale de réduire le prix, les négociations pour chaque nouveau biosimilaire se déroulent au cas par cas. Les échanges entre les autorités et les firmes productrices de biosimilaires conduisent à une compression de prix allant de 20 à 34% par rapport au prix du médicament biologique de référence. Tous les biosimilaires existants ne sont pas commercialisés dans notre pays. Jusqu'à décembre 2012, six demandes de remboursement ont été introduites. Cinq décisions positives sont tombées (Binocrit, Retacrit, Omnitrope, Zarzio, Tevagrastim), pour une négative (Nivestim). En 2011, la percée des biosimilaires pour l'époétine et le filgrastime avoisinait le zéro (moins de 0,1% de la consommation totale exprimée en doses journalières définies (*Daily Defined Dosage*, DDD)). Un biosimilaire de la somatropine, principalement délivré en pharmacies d'officine, a pour sa part signé une pénétration de marché de 4,08% des DDD totales qui sont remboursées par l'INAMI. Ce pourcentage est inférieur aux données de

ventes (6% des DDD totales) disponibles dans la base IMS (voir le graphique 1).

3.3. Mesures politiques visant à stimuler l'usage des biosimilaires

En 2012, la Ministre a adopté une série de mesures visant à accroître la part de marché des biosimilaires en Belgique. Le but poursuivi était non seulement de générer des économies pour l'INAMI mais également de faire en sorte que la Belgique demeure un marché intéressant pour les firmes susceptibles de développer et proposer des biosimilaires dans de nouvelles classes de produits.

Les décisions prises pour stimuler le recours aux biosimilaires sont les suivantes:

- **Inclusion des biosimilaires dans les quotas de prescription de médicaments moins chers en ambulatoire.** Avec l'intégration des biosimilaires depuis le 1^{er} juillet 2012, le cadre initial des quotas de prescription « moins chère » s'élargit. Jusqu'ici, le système n'incluait que des molécules chimiques pour lesquelles existait une alternative générique. Point à souligner: seuls les biosimilaires proprement dits sont intégrés dans les quotas de prescription dite bon marché. Un médicament biologique pour lequel un biosimilaire est disponible et qui abaisserait son prix au niveau de celui du biosimilaire n'entre pas en ligne de compte dans les quotas.
- **Inclusion de l'époétine et de la somatropine dans les spécialités pharmaceutiques forfaitarisées de l'hôpital.** Depuis le 1^{er} juillet 2012, le forfait de l'hôpital pour les médicaments englobe également toutes les époétines (de courte et de longue durée d'action), de même que tous les médicaments contenant de la somatropine. Auparavant, ces spécialités étaient facturées par l'hôpital à l'INAMI en fonction de leur consommation effective. Les médicaments contenant du filgrastime (produit de référence et biosimilaires) ne sont pas repris de dans les spécialités pharmaceutiques forfaitarisées de l'établissement.



- Remboursement à montant fixe pour les époétines (catégorie F).**
 A dater du 1^{er} septembre 2012, toutes les époétines sont reprises en catégorie F. La base de remboursement pour ces médicaments (c.-à-d. Aranesp, Binocrit, Eprex, Mircera, Neorecormon, Retacrit) est constituée d'un montant fixe par traitement. Ce montant a été défini en fonction de la base de remboursement la moins élevée du produit de référence le moins onéreux possédant un biosimilaire (Eprex) et s'applique tant aux prescriptions en ambulatoire qu'en milieu hospitalier. S'il existe une différence entre le prix officiel et le montant fixe, elle est à la charge de l'hôpital. En général, le versement du tiers

payeur à un hôpital ne peut excéder la base de remboursement d'un médicament. Toutefois, en dérogation à cette règle, depuis le 1^{er} février 2013, les hôpitaux vont percevoir ce montant fixe qui est supérieur au prix officiel des biosimilaires Binocrit et Retacrit (pour ces deux produits, la base de remboursement dépasse le prix de la liste des spécialités remboursables).

Tableau 3 – Fixation de prix, parts de marché et mesures relatives aux biosimilaires en Belgique

Produit de référence	Biosimilaire remboursé depuis	Décisions ministérielles ¹		Parts de marché en 2011		Remboursement INAMI	Mesures relatives aux biosimilaires		
		Différence de prix avec PR*	DDD par produit	% du marché total ²	Euros		Forfaitisation à l'hôpital	Remboursement à montant fixe	Quotas de « moins cher » en ambulatoire
Eprex	Binocrit, 01/2010	- 30%	62	> 0.1%	447	Oui	Oui	Sans objet ³	
	Retacrit, 10/2010	-34%	0		0	Oui	Oui	Sans objet ³	
Genotropin	Omnitrope, 04/2008	-22%	21 375	4.08%	318 560	Oui	Non	Oui	
Neupogen	Zarzio, 01/2010	-20%	277	>0.1%	18 938	Non	Non	Oui	
	Tevagrastim, 02/2010	-20%	71	>0.1%	5 516	Non	Non	Oui	

Source : ¹ Décisions du Ministre (http://www.inami.fgov.be/drug/fr/drugs/decisions_report/decisions_minister/index.htm). DDD: dose journalière définie. ² Pourcentage obtenu en divisant le nombre de DDD par biosimilaire par les DDD totales par classe de produits (qui regroupe les biosimilaires et les produits de référence). ³ Sans objet car non délivré en officine publique. Données INAMI.



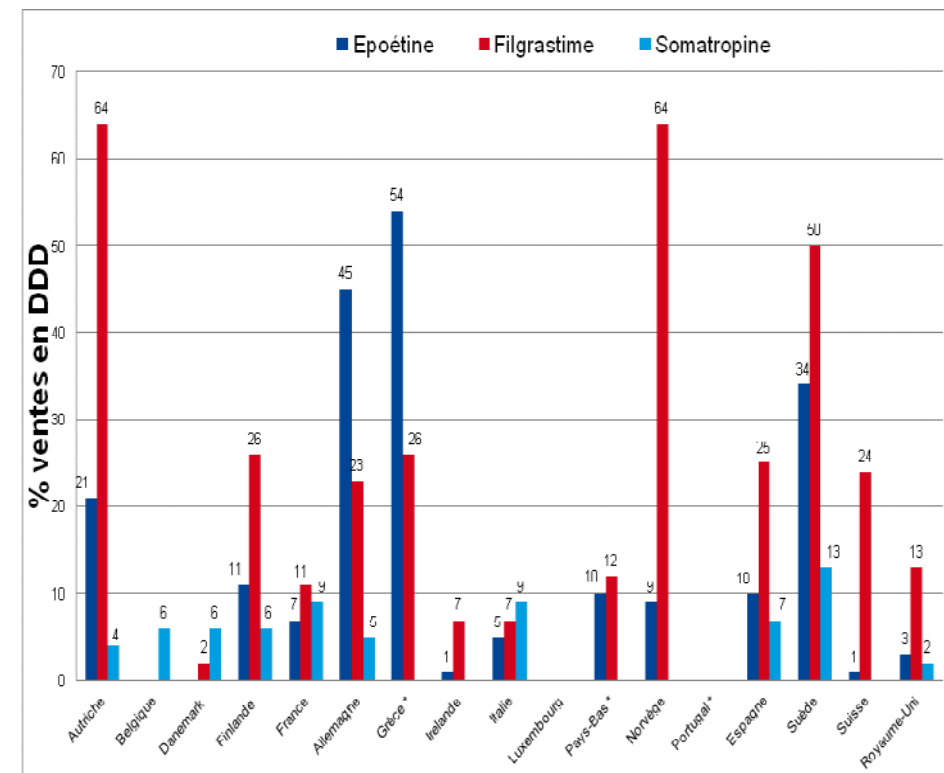
4. LES BIOSIMILAIRES DANS UNE PERSPECTIVE INTERNATIONALE

Nous avons conduit une revue structurée de la littérature pour mieux cerner l'actuelle pénétration des biosimilaires, la réduction de prix et les économies afférentes pour le tiers payeur, couplée à une comparaison internationale incluant trois pays limitrophes (la France, les Pays-Bas et l'Allemagne) et un état suivant une politique volontariste en matière d'usage des génériques (la Suède). Tant la revue de la littérature que la comparaison internationale ont permis de collecter de l'information sur les facteurs (freins et leviers) qui influencent l'utilisation des biosimilaires. Les données fournies par le groupe de travail européen *Market Access and Uptake of Biosimilars* ont été également intégrées dans ce rapport^{a,5}.

4.1. Emergence des biosimilaires en Europe

Le graphique 1 reprend les données d'IMS Health sur la pénétration des biosimilaires dans certains pays européens. Les parts de marché pour les biosimilaires s'expriment en pourcentage de DDD dans chaque classe de produits thérapeutique. Les classes regroupent non seulement des produits de référence et leurs biosimilaires, mais également des me-too (des médicaments de seconde génération ne sont pas inclus). Les parts de marché des biosimilaires du filgrastime sont plus importantes en Autriche, Norvège et Suède, tandis que, du côté des biosimilaires des époétines, la percée se marque le plus clairement en Allemagne, Grèce et Suède. Les biosimilaires de la somatropine ont en règle générale moins « décollé » que leurs homologues des classes des époétines et du filgrastime. C'est en Suède, en France et en Italie que leur adoption est la plus prononcée. La Belgique est loin derrière, avec une poussée uniquement dans une classe de produit, celle de la somatropine.

Graphique 1 – Pourcentage de ventes de biosimilaires par classe de produits dans le marché total (en DDD)



Source: données IMS 2eme trimestre 2011. *seulement le commerce de détail. DDD: dose journalière définie. Les médicaments de deuxième génération ne sont pas inclus

^a Le KCE a pu prendre connaissance des versions préliminaires du document de consensus *What you need to know about Biosimilar Medicinal Products, with a Q & A for patients, physicians and payers*.



4.2. Quelles baisses de prix et économies peuvent-elles être attendues de la percée des biosimilaires?

Tout semble indiquer que le jeu de la concurrence conduira à des réductions de tarifs plus limitées au niveau des médicaments de référence et des biosimilaires que celles observées avec les génériques et leurs originaux. Ceci peut se révéler particulièrement vrai dans des pays tels le Royaume Uni ou l'Allemagne, dans lesquels l'écart de prix entre les originaux et les génériques peut atteindre jusqu'à 80%. L'écart de prix moins marqué entre le médicament de référence et le biosimilaire a été attribué à des coûts de production supérieurs, de même qu'à des besoins plus impérieux en efforts marketing pour les biosimilaires que pour les génériques. De plus, des coûts de production élevés peuvent aussi tirer à la baisse le nombre de firmes qui fabriquent des biosimilaires et, partant, émuousser la concurrence sur les prix.

La plupart des informations empiriques concernant les réductions de prix (de même que la pénétration) s'appuient sur des données IMS. Les réductions de prix de biosimilaires par rapport au produit de référence oscillent généralement entre 10 et 35%. Les chiffres varient cependant de pays à pays et entre les différentes classes de produits. Aucun pays n'a imposé de réduction obligatoire. Parmi les quatre pays examinés dans ce rapport, la Suède a connu des réductions de prix pour les époétines et le filgrastime dépassant celles rapportées partout ailleurs (jusqu'à 40% pour les époétines et 50% pour le filgrastime). Les données concernant la Suède émanent des autorités, tandis que, pour les autres états considérés, la source principale d'informations est la base de données d'IMS. Nous ne pouvons donc inférer que les réductions de prix sont plus importantes pour la Suède que pour les autres pays, puisqu'elles sont calculées au départ d'une autre source de données.

Des trois classes de produits où des biosimilaires existent actuellement, ce sont les biosimilaires de la somatropine qui affichent la réduction de prix la plus modeste (aux alentours de 20%). On notera qu'un seul biosimilaire est disponible dans cette classe, ce qui conforte l'hypothèse selon laquelle un nombre modeste de concurrents entraîne des diminutions de prix moins notables.

Les estimations existantes sur les économies dégagées par l'usage des biosimilaires sont basées sur des modélisations et hypothèses diverses, ce qui rend les comparaisons hasardeuses. En outre, les estimations pour l'Europe sont pour la plupart issues du secteur pharmaceutique lui-même. Il manque par conséquent d'analyses indépendantes sur les économies présentes et futures à attendre du recours aux biosimilaires.

4.3. Facteurs influençant le recours aux biosimilaires

4.3.1. *Habitudes de prescription des médecins et fidélité à un produit de référence*

En théorie, et comme avec tout médicament, les habitudes de prescription d'un médecin et son attachement à un produit (y compris la fidélité à une marque) peuvent conditionner le fait qu'il opte pour un biosimilaire ou son produit de référence. Les médicaments biologiques sont fondamentalement différents des versions génériques des médicaments de synthèse chimique à petites molécules: ils possèdent en règle générale des structures moléculaires plus grandes et plus complexes. Dans le cas des biosimilaires, on a tendance à ne concevoir la substitution en cours de traitement que sous la supervision d'un médecin. A l'opposé, avec les génériques de médicaments chimiques à petites molécules, cette substitution en cours de traitement est autorisée sans supervision médicale - sauf pour les médicaments à marge thérapeutique étroite. Plusieurs pays laissent la substitution générique à la discrétion du pharmacien (substitution automatique). Dans le cas des médicaments biologiques, la loyauté d'un prescripteur au produit de référence ne peut être contournée par des mesures comme la substitution automatique ou la prescription sous DCI. De toute évidence, la percée des biosimilaires dépendra essentiellement de leur acceptabilité par le corps médical. Mais, pour devenir acceptable, un biosimilaire devra nécessairement gagner la confiance des professionnels des soins de santé et celle de leaders d'opinion de premier plan sur le plan de leurs caractéristiques (efficacité et sécurité).



4.3.2. Concurrence avec les produits de seconde génération

La rivalité avec des produits de seconde génération (voir Cadre 1 pour la définition) est également susceptible d'influencer l'usage des biosimilaires. Les médicaments de seconde génération peuvent présenter des avantages thérapeutiques par rapport au produit de référence. En conséquence, dès lors que les produits de seconde génération ont plus de succès que ce dernier, le potentiel de pénétration du marché par « ses » biosimilaires s'amenuise.

4.3.3. Décisions politiques

Dans l'ensemble, la littérature offre peu ou pas d'évaluation de l'efficacité des politiques visant à influencer l'émergence des biosimilaires, ce qui peut partiellement s'expliquer par l'apparition récente de ces derniers. Une étude diligentée par l'*European Generic medicines Association* (EGA) inventorie les mesures liées aux biosimilaires adoptées par les différentes autorités nationales. Les détails sur la teneur exacte de ces mesures et toute forme d'évaluation font cependant défaut. À en croire ses auteurs, les décisions des gouvernements consistent typiquement en l'instauration de quotas pour les biosimilaires et d'objectifs de prescription.

Notre comparaison internationale livre quelques renseignements complémentaires sur les mesures de nature à impacter l'adoption des biosimilaires. Cela étant, vu le peu d'informations dont on dispose, nous ne pouvons que formuler des hypothèses qui demandent à être vérifiées à la faveur de recherches ultérieures.

Il est intéressant de noter que la Suède connaît l'une des plus nettes pénétrations des biosimilaires de toute l'Europe et ce, alors qu'elle n'applique aucune politique spécifique destinée à stimuler leur consommation. Une possible explication à ce phénomène est que le pays a expérimenté précédemment une forte percée des génériques, ce qui rend les prescripteurs et les autres acteurs intervenant dans le choix des options de traitement plus réceptifs aux biosimilaires.

4.3.3.1. Procédures d'achat

Pour les biosimilaires, une progression dans les parts de marché peut être liée aux politiques spécifiques d'approvisionnement en médicaments dans les hôpitaux, qui d'habitude s'écartent de celles du secteur ambulatoire. Dans les hôpitaux, les acheteurs disposent d'un plus grand pouvoir de

négociation et le choix des produits peut être discuté avec un cercle plus limité de fournisseurs. Par conséquent, une firme distribuant un médicament de référence peut octroyer de généreuses ristournes. S'ils veulent se hisser au rang d'alternative la moins chère, les biosimilaires devront proposer des prix plus attrayants pour rivaliser avec les prix diminués par ristourne et non avec les prix officiels. Les firmes produisant des biosimilaires doivent alors proposer des ristournes encore plus élevées en terme absolu. La passation de marchés publics au niveau national ou régional (comme en Suède) pourrait aider à mieux contrôler l'émergence de biosimilaires, entre autres en raison de l'absence de lien entre les habitudes « individuelles » de prescription des médecins et les procédures d'achat. Le choix final des autorités nationales ou régionales dépendra essentiellement de l'offre la plus compétitive émanant des rangs des producteurs (tant de biosimilaires que de produits de référence). En outre, les appels d'offres à un niveau national/régional limitent le nombre d'acteurs qui discutent des caractéristiques du produit (qualité, sécurité et efficacité), des ristournes, des services concomitants (en information) et des autres avantages offerts aux hôpitaux et aux cliniciens. Lorsque les négociations s'opèrent à une échelle plus restreinte (par établissement ou par médecin), les firmes de biosimilaires doivent tenir ces tractations avec chacun des acheteurs concernés. À moins que ces firmes ne parviennent à accroître la confiance dans l'efficacité et la sécurité de leurs produits et soient prêtes à offrir les mêmes « plus » que le médicament de référence, on peut supposer que, dans le contexte réglementaire actuel, les biosimilaires ne connaîtront pas de « décollage » décisif. Rien ne dit, que la mise en place d'appels d'offre à échelle régionale ou nationale améliorera l'environnement de concurrence pour les fabricants de biosimilaires.

4.3.3.2. Politiques de remboursement pour les biosimilaires

Dans un certain nombre de pays, il existe pour des catégories de médicaments spécifiques des prix ou des niveaux de remboursement fixes. C'est le cas pour les époétines en Allemagne et tous les médicaments biologiques pour lesquels existe un biosimilaire aux Pays-Bas, par le biais d'un dispositif de remboursement de référence. L'Allemagne prévoit pour le filgrastime un remboursement additionnel défini (*Zusatzentgelte ZE40* séparé du remboursement pour pegfilgrastime) qui s'ajoute au montant payé sur la base des Groupes



homogènes de malades (*Diagnosis-Related Group*, DRG). La France, de son côté, pratique pour toutes les époétines un même « tarif forfaitaire de responsabilité ».

Ces politiques ne sont pas spécifiques aux biosimilaires, mais s'incrivent dans un cadre plus vaste de compression des dépenses publiques en médicaments. Leur efficacité globale dépend entre autres facteurs de leur acceptabilité par les prescripteurs. A ce jour, les Pays-Bas ne connaissent pas de percée particulièrement nette des biosimilaires des époétines et du filgrastime, et pas de percée du tout côté somatropine. Ce résultat, toutefois, peut être dû au fait que ces mesures sont entrées en vigueur assez récemment.

Notre comparaison internationale démontre également que, étant donné que les médicaments biologiques et les biosimilaires sont des médicaments importants, le ticket modérateur des patients est en général limité.

4.3.3.3. *Quota spécifique pour les biosimilaires: l'expérience de l'Allemagne*

Parmi les quatre pays étudiés, seule l'Allemagne a décrété un quota (sur les époétines) pour promouvoir l'émergence des biosimilaires dans les soins ambulatoires. La forte adoption des biosimilaires de l'époétine peut être en partie imputée à l'instauration de ce quota, mais également au fait que le plus grand réseau de centres de dialyse du pays (KfH) a choisi de recourir aux biosimilaires. La dialyse se pratique en ambulatoire et de ce fait, les prix des époétines correspondent à ceux fixés dans le système du remboursement de référence. Ces mesures appliquées outre-Rhin se sont accompagnées de campagnes de sensibilisation et de recommandations de bonne pratique en matière de prescription. Les médecins exerçant sous la bannière du réseau KfH ont reçu une information sur l'usage des biosimilaires dans des indications particulières et sur les conséquences de cet usage sur les coûts (transparence sur les prix). On peut conclure que ce n'est pas une mesure isolée, mais bien une combinaison de mesures, qui est à l'origine de l'introduction réussie des biosimilaires de l'époétine en Allemagne.

5. ACTEURS, ROLES ET POSITIONS DANS LES POLITIQUES D'ENCOURAGEMENT DES BIOSIMILAIRES EN BELGIQUE

Des entretiens confidentiels avec des médecins, des pharmaciens et directions d'hôpital, des représentants de l'industrie pharmaceutique et des organes compétents pour la fixation des prix et le remboursement des médicaments ont permis d'examiner les raisons de la faible pénétration de marché des biosimilaires autorisés (dans les classes de produits époétine, filgrastime et somatropine) en Belgique. Une enquête en ligne a complété la recherche (voir Cadre 3). Les enseignements de l'étude et des recommandations préliminaires ont été présentés à la faveur d'une rencontre orchestrée entre les différents protagonistes du secteur. L'exercice a permis de cerner et de décrire les opinions qui se rejoignaient et s'opposaient, de façon à brosser un tableau complet de la situation actuelle.

Cette étude n'a pas testé la connaissance effective des participants sur les biosimilaires. Il n'était donc pas toujours possible d'estimer dans quelle mesure les obstacles évoqués au cours des entretiens étaient attribuables à une connaissance insuffisante ou incorrecte des biosimilaires (par exemple, le fait de savoir que les exigences pour l'autorisation de mise sur le marché de ces derniers sont plus strictes que celles en vigueur pour les génériques). D'autre part, comme le KCE ne s'est pas livré à une évaluation scientifique de la procédure d'autorisation des biosimilaires ni penché sur des questions touchant à la recherche clinique sur l'efficacité, la sécurité et l'interchangeabilité des biosimilaires déjà enregistrés, nous ne pouvons ni infirmer ni confirmer les opinions exprimées par les personnes interviewées, même les mieux documentées d'entre elles.

Les raisons invoquées pour expliquer la quasi-absence des biosimilaires dans l'arsenal thérapeutique employé en Belgique peuvent être réparties en deux familles principales:

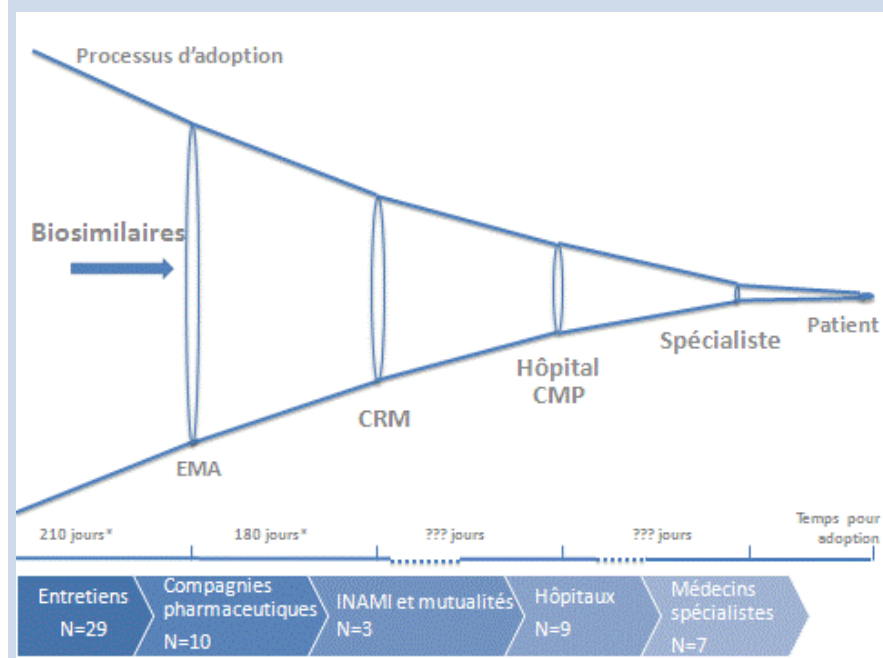
1. Les freins cliniques liés à la connaissance des biosimilaires et aux attitudes envers ceux-ci
2. L'absence d'incitants financiers et de services pour les hôpitaux, les prescripteurs et les patients



Cadre 3 – La méthodologie en bref

Entretiens en face-à-face

La sélection des acteurs clés pour les discussions en face-à-face visait à inclure au minimum un représentant de chacun des principaux groupes d'intérêt impliqués dans l'accès au marché, la distribution et la prescription d'un biosimilaire. L'échantillonnage final correspond au graphique suivant:



EMA : Agence européenne des médicaments ; CRM : Commission de Remboursement des Médicaments. CMP : Comité médico-pharmaceutique.

Enquête en ligne

L'enquête en ligne tendait à quantifier ce qui avait émergé des entretiens individuels avec les pharmaciens d'hôpital chefs de service ou les médecins spécialistes. Elle s'est déroulée en collaboration avec huit organisations scientifiques ou associations professionnelles:

Hematological Society (BHS), Belgian Society of Medical Oncology (BSMO), Belgian Royal Society for Rheumatology (KBVR – SRBR), Groupement des néphrologues francophones de Belgique (GNFB), Nederlandstalige Belgische Vereniging voor Nefrologie (NBVN), Belgian Study Group for Pediatric Endocrinology (BSGPE), Vlaamse vereniging van ziekenhuisapothekers (VZA) and Association francophone des pharmaciens hospitaliers de Belgique (AFPHB).

L'hyperlien vers l'enquête en ligne a été adressé à 1126 membres de ces organisations scientifiques et professionnelles. Le taux de réponse final était de 11,2 % (126 répondants).

5.1. Freins cliniques

5.1.1. Manque de connaissance ou de confiance dans l'efficacité et la sécurité...

Lors des entretiens, en particulier avec les médecins, des préoccupations touchant à la sécurité ou à l'efficacité des biosimilaires - voire une combinaison des deux - ont été mentionnées comme une raison de ne pas les prescrire. Les arguments des interviewés, pour justifier leur réticence à recourir aux biosimilaires, trahissent fréquemment une méconnaissance ou une connaissance faussée de la procédure d'approbation de ces derniers. C'est ainsi que moins d'un participant à l'enquête en ligne sur dix pouvait formuler une définition correcte des biosimilaires. Mais, même des interviewés dont on pouvait supposer qu'ils disposent d'un solide bagage sur la « filière biosimilaire » ont affirmé que davantage d'éléments probants étaient nécessaires à propos de l'efficacité et de la sécurité des biosimilaires déjà disponibles. Même si, d'un point de vue scientifique, certains médecins admettent que toutes les exigences en données posées par l'Agence européenne des médicaments sont remplies, l'expérience de terrain indique que cela ne satisfait pas les attentes d'une partie du corps médical belge. De toute évidence, des incertitudes autour de l'efficacité et de la sécurité des biosimilaires constituent les raisons les plus souvent avancées lors de l'enquête, parmi les médecins, pour expliquer pourquoi ils n'en prescrivent pas (59,2 %).



5.1.2. ... mais moins marqué lorsqu'il s'agit d'initier un traitement

La plupart du temps, tant les médecins que les pharmaciens d'hôpital ont signalé durant les entretiens que les biosimilaires pouvaient être utilisés pour initier un nouveau traitement (patients naïfs) sans grands soucis de sécurité ou d'efficacité. On notera que, dans l'étude, un pourcentage plus élevé de pharmaciens (82,2 %) que de médecins (57,2 %) étaient d'avis que les biosimilaires pouvaient être employés chez les patients naïfs de tout traitement sans aucune crainte, ou sans crainte majeure, au niveau efficacité et sécurité. En revanche, le basculement d'un produit original vers un biosimilaire est un point de controverse, en particulier dans les rangs des médecins. Seuls 42,9 % de l'ensemble des répondants ont déclaré qu'on pouvait « switcher » vers un biosimilaire sans ou avec peu de problèmes en termes d'efficacité et de sécurité.

5.1.3. Carence en données disponibles ou difficulté d'accès à ces données

Un frein clinique notable qui sous-tend la défiance des médecins vis-à-vis des biosimilaires est le déficit allégué en données cliniques attestant de l'usage sûr et efficace dans des indications et situations spécifiques. Les biosimilaires démontrent leur équivalence clinique par rapport à un médicament de référence sur une indication précise. Il est loisible pour leurs producteurs de demander, dans certaines conditions prédéfinies, une extrapolation à d'autres indications du produit original sans conduire d'essais cliniques. L'extrapolation de données est étayée par l'exercice de comparabilité (sur des données précliniques et cliniques) et des arguments scientifiques et cliniques probants. Il est cependant apparu clairement au fil des entretiens que l'élargissement à d'autres indications par extrapolation n'était pas toujours jugé acceptable par les médecins (par exemple, l'utilisation du filgrastime pour la mobilisation de cellules souches chez les individus sains).

Un autre facteur susceptible d'expliquer partiellement la connaissance et le crédit limités des biosimilaires est la carence en canaux de dissémination de l'information adéquats. Les producteurs de biosimilaires sont les premiers à admettre leur réticence à investir dans des activités de marketing puisque, au vu des actuelles barrières les empêchant de percer, les bénéfices prévisibles sont maigres. Tant les pharmaciens d'hôpitaux que les médecins affirment que pouvoir se tourner vers une personne

compétente, facile à joindre, capable de leur délivrer une information produit précise et pertinente (par exemple sur ce qui rapproche ou distingue le biosimilaire de son produit de référence et sur ses interactions) est un prérequis dans le cas de spécialités pointues comme des biosimilaires. Les biosimilaires sont plus complexes que les génériques, ce pourquoi il est nécessaire de recevoir plus d'information. De même, des répondants ont signalé qu'il est parfois nécessaire que des variations au niveau des dispositifs d'administration (par exemple des stylos d'injection différents) soient expliquées de manière plus approfondie. Pharmaciens d'hôpitaux et médecins nourrissent clairement le sentiment que les firmes produisant des biosimilaires et les génériqueurs n'assurent pas suffisamment de soutien et d'information.

D'autre part, les laboratoires fabriquant des biosimilaires, de même que certains pharmaciens, estiment que l'information que l'on peut puiser sur des sites internet officiels (par exemple, celui de l'Agence fédérale des médicaments et produits de santé (AFMPS)) est ambiguë et insuffisante. Seulement 25 % des pharmaciens et 9 % des médecins ayant pris part à l'enquête en ligne ont cité l'AFMPS comme source d'information sur les biosimilaires.

5.2. Obstacles à la conquête du marché hospitalier

Les biosimilaires se heurtent à des écueils bien particuliers lorsqu'ils tentent de prendre pied à l'hôpital, et ces écueils sont interdépendants. Il y a les habitudes des prescripteurs, la complexité inhérente à l'environnement hospitalier (avec des points d'attention comme le stockage, la sécurité...) et enfin, l'actuel mécanisme de financement des médicaments. Ce mécanisme est propre au contexte belge. Il englobe des négociations directes entre acheteurs (les pharmaciens hospitaliers) et fournisseurs (les firmes) qui conduisent dans certains cas à d'importantes remises sur les prix officiels fixés par l'INAMI. Lors des entretiens en face-à-face, des répondants ont énuméré, comme facteurs influant sur la hauteur des ristournes: l'importance des achats globaux en médicaments auprès d'une firme, le volume de commande d'un médicament donné et l'existence de concurrents (me-too ou alternative de seconde génération), de même que les caractéristiques de l'hôpital (par exemple la taille de l'hôpital ou sa qualité d'hôpital universitaire).



De généreuses ristournes ont également été justifiées comme relevant d'efforts marketing consentis pour orienter les habitudes de prescription de leaders d'opinion de grands hôpitaux. En nous appuyant sur les entretiens, nous pouvons estimer que les pharmacies d'hôpitaux en Belgique obtiennent en moyenne de 10 à 20 % de remise sur les produits pharmaceutiques, en ce compris les ristournes sur volume. Toutefois, les ristournes peuvent atteindre jusqu'à 75 % pour le produit de référence de certains biosimilaires existants, ce qui rend les prix plus avantageux des biosimilaires (entre - 20 et - 34 %) inintéressants du point de vue des directions financières des établissements hospitaliers. Alors qu'en principe, les biosimilaires pourraient également entrer dans la course aux parts de marché via l'octroi de remises plantureuses en terme absolu, ce n'est actuellement pas le cas. Contrairement à ce qui se passe en France, où les rabais décrochés pour les médicaments coûteux (« Spécialités pharmaceutiques prises en charge en sus des prestations d'hospitalisation – Liste limitative de médicaments onéreux ») doivent être divisés en 50/50 entre l'assurance maladie et l'hôpital, en Belgique, les hôpitaux profitent pleinement des ristournes, étant donné que la liste officielle reste la base du remboursement par l'INAMI.

Les hôpitaux de plus grande taille objectent que le forfait pour les spécialités pharmaceutiques ne couvre pas totalement les frais de médication dans les pathologies lourdes et que les ristournes compensent cette perte. De plus, des interviewés soutiennent que les « bénéfiques » engrangés au niveau de la pharmacie sont réinvestis soit pour éponger les coûts de postes présentés comme sous-financés au sein de la pharmacie elle-même (par exemple la formation continue des pharmaciens d'hôpitaux) soit pour financer d'autres départements de l'établissement.

Outre les ristournes, les hôpitaux peuvent percevoir des moyens pour financer du personnel (pharmaciens, infirmières en recherche clinique en oncologie...), du matériel ou des services éducationnels - comme la subvention sans restriction d'une chaire, l'organisation ou la participation à des conférences. Le laboratoire pharmaceutique sponsor prendra en considération le paquet global de ristournes et de services offerts à un hôpital, tandis qu'il arrive que la direction de celui-ci ne soit pas consciente de certains des services directs proposés aux médecins prescripteurs. Bien que tous les services ou approches marketing ne présentent pas de valeur ajoutée (quantifiable), certains outils pouvant être liés à un produit

précis (par exemple des programmes sur la prescription hors indications, ou l'éducation des patients à leur pathologie et à la manipulation de dispositifs augmentant la compliance) sont perçus comme importants pour le médecin, le pharmacien et les patients.

5.3. Impact des récentes décisions politiques

Vu que les mesures introduites par la Ministre (décrites au point 3.2) datent de moins d'un an avant la publication de cette étude, il est peut-être prématuré de jauger leur effet réel. Ce rapport reflète simplement les opinions actuelles à propos de ces décisions telles que collectées au cours des face-à-face, opinions qui devraient être évaluées de façon plus formelle dans l'avenir.

Les répondants, durant les entretiens, étaient explicitement d'avis que ces mesures (voir point 3.3) pourraient bien échouer à augmenter les parts de marché des biosimilaires en Belgique, et ce pour plusieurs raisons:

- **Remboursement à montant fixe (catégorie F), forfaitarisation des époétines et remboursement plus élevé pour les biosimilaires**

Introduire les époétines dans le forfait des spécialités pharmaceutiques de l'hôpital et en catégorie F peut, à première vue, constituer une initiative tout indiquée pour accroître l'adhésion aux biosimilaires et dégager des économies à court terme dans les dépenses du tiers payeur. Cependant, au vu de la façon dont la mesure est actuellement appliquée, il s'avère que les économies viennent de la réduction de la base de remboursement sur les époétines sous brevet seulement, et non d'une adoption accrue des biosimilaires. Le remboursement plus élevé des biosimilaires (non pas basé sur la liste des prix mais sur le montant fixe de la catégorie F) peut ne pas « doper » leur pénétration puisque les médecins privilégient le produit auquel ils sont accoutumés, en particulier quand les deux alternatives sont tout aussi coûteuses l'une que l'autre. En outre, puisque les biosimilaires et le médicament de référence Eprex sont remboursés à l'hôpital de la même façon, une augmentation de la consommation de biosimilaires ne peut manifestement pas se solder par des économies pour l'assurance maladie. De plus, les ristournes reçues par la pharmacie d'hôpital pour le produit original peuvent dépasser les gains provenant du remboursement accru des biosimilaires.

La catégorie Fa s'apparente à un pas de plus vers un système de « remboursement de référence thérapeutique », dans lequel tous les



produits d'une même classe thérapeutique obtiennent le même niveau de remboursement. Plusieurs interviewés ont néanmoins fait observer qu'un niveau de remboursement identique pour une catégorie thérapeutique toute entière n'est pas admissible sans règles claires sur la façon dont les prix sont fixés et sans examiner l'impact de cette solution sur les pratiques médicales (et la santé des patients). Il est envisageable d'instituer un remboursement de référence thérapeutique s'il s'accompagne de recommandations de bonne pratique sur l'usage des différents médicaments d'une classe (comme l'a fait l'Allemagne pour les époétines) et si le débat autour de l'interchangeabilité est relayé de façon ouverte non seulement vers les professionnels des soins mais aussi vers le public. Cette information doit émaner d'une instance indépendante.

- **Introduction de la somatropine dans le forfait des spécialités pharmaceutiques de l'hôpital et inclusion dans les quotas de prescription bon marché**

Introduire les somatropines dans les spécialités pharmaceutiques forfaitarisées de l'hôpital risque de n'avoir qu'une portée réduite sur l'émergence des biosimilaires, étant donné que ces produits précis sont principalement délivrés en officine publique. Des économies limitées pourraient découler de l'imposition, en ambulatoire, d'un quota minimum de biosimilaires pour les somatropines. Toutefois, pour les maladies chroniques, les médecins hésiteront à prescrire de nouveaux produits aux patients, vu les différences dans le dosage et l'obligation de changer parallèlement de matériel d'injection. Par ailleurs, inclure les biosimilaires mais pas le médicament de référence (dont on aurait pu attendre que ses producteurs baissent le prix) dans le quota obligatoire de prescription bon marché fait disparaître l'aiguillon de la concurrence sur les prix dans le chef des firmes fabriquant le produit de référence et, partant, prive le tiers payeur d'une opportunité de restreindre ses dépenses.

5.4. Impact d'autres mesures, à venir et potentielles

- **Marchés publics pour les médicaments dans les hôpitaux**

D'autres mesures pourraient également avoir des répercussions sur l'adoption accrue ou non des biosimilaires. L'obligation future de s'approvisionner en médicaments par le biais d'adjudications publiques peut déboucher sur davantage de transparence dans les prix. Avec les marchés publics, l'actuel « financement via les ristournes » devient moins évident. Il n'est pas aisé de prédire si les biosimilaires et les produits de référence entreront dans le même appel d'offres. Cela va dépendre des critères de sélection inscrits au cahier des charges et de la capacité des firmes soumissionnaires à rentrer une offre compétitive.

- **Quota pour les biosimilaires/alternatives moins coûteuses en milieu hospitalier**

Nous avons soumis aux participants aux entretiens l'hypothèse de l'instauration, en milieu hospitalier, d'un quota de prescription de l'alternative la moins onéreuse pour le tiers payeur. Les interviewés pressentent qu'un quota uniquement pour les biosimilaires est discriminatoire, ne va pas déclencher de la concurrence en soi et pourrait même renforcer la tactique de marketing passif des firmes productrices de biosimilaires. De plus, si un quota était établi exclusivement pour les biosimilaires, les laboratoires fabriquant les médicaments biologiques de référence ne seraient aucunement incités à baisser leurs tarifs. Pour réellement stimuler la compétition, il faudrait peut-être définir ce quota d'une façon analogue à ce qui s'est fait dans l'ambulatoire, et que la prescription « moins chère » recouvre à la fois les biosimilaires et les produits de référence ayant réduit leur prix.

Un dispositif de quota nécessite par ailleurs d'être monitoré et couplé à des incitants financiers appropriés (ou des sanctions). A l'hôpital, avec l'actuel système de financement des médicaments, il se pourrait très bien que ces incitants (ou pénalités) ne fassent pas le poids face aux gains apportés par les ristournes sur les produits de référence. Pareil quota risque du reste d'ajouter à la complexité du financement des hôpitaux et interdire une sélection normale de médicaments dans une passation de marchés publics (le quota doit-il, par exemple, faire partie de l'appel d'offres?)



L'instauration réussie d'un quota passe impérativement par une implication active de tous les partenaires dans la conception et l'affinage de la politique. Tant que le médecin prescripteur ne recevra pas d'apaisement approprié sur la sécurité et l'efficacité des biosimilaires et de la substitution, aucune mesure isolée n'a de chance de porter des fruits. Une prise de position univoque et un plan de communication qui en explique les motivations sont donc indispensables. Une implication préalable des stakeholders (pharmaciens et médecins spécialistes) avant l'adoption de ce genre de mesures engagerait la collectivité, pourrait donner à la cause des biosimilaires ses ambassadeurs et favoriser leur montée en puissance. La circonspection régnant chez les professionnels pourrait être contrée en augmentant la connaissance sur les biosimilaires, en diffusant de l'information, en réclamant un complément d'information/d'essais auprès des fabricants ou des médecins quand cela s'avère nécessaire, et en produisant au besoin toute donnée clinique manquante.

6. CONCLUSIONS ET DISCUSSION

Lorsqu'on se penche sur ce qui explique la timide percée des biosimilaires dans le système des soins de santé belge et plus particulièrement dans les hôpitaux belges, il apparaît clairement que les biosimilaires ne sont qu'une facette emblématique d'un problème bien plus vaste qui nuit depuis des décennies à une politique transparente des médicaments en milieu hospitalier. En effet, dans notre système, des négociations bilatérales directes entre acheteurs (les hôpitaux) et fournisseurs (les firmes pharmaceutiques) peuvent ramener les produits originaux à des prix nettement inférieurs que les prix officiels des biosimilaires. Aux yeux du tiers payeur, qui se base sur la liste des prix officielle, les biosimilaires constituent l'alternative la moins coûteuse. Mais en dépit de réductions de prix de 20 à 34 % par rapport au médicament biologique de référence, les biosimilaires ne sont donc pas forcément, du point de vue de l'hôpital, l'option la moins onéreuse.

Le fait que les prestataires de soins préfèrent continuer à travailler avec les produits originaux peut également se révéler un sérieux obstacle à la pénétration des biosimilaires, comme ce fut le cas il y a dix ans pour les génériques. Cela étant, les biosimilaires se distinguent de ceux-ci par plus d'un aspect. Ils possèdent notamment une structure plus complexe, qui rend la substitution moins évidente pour un clinicien. Les divers services (en ce compris l'information) et autres avantages offerts par les firmes commercialisant les produits de référence peuvent ancrer les médecins dans leurs actuels réflexes de prescription.

Enfin, les hôpitaux soutiennent que leur financement dépend en partie des ristournes qu'ils négocient sur les prix, ce qui influence plus que probablement les habitudes d'achat des pharmaciens d'hôpitaux.

Compte tenu de ce contexte, les mesures récentes visant à faire progresser les biosimilaires en Belgique (catégorie F, inclusion des biosimilaires dans la prescription « bon marché » en ambulatoire, intégration de l'époétine et de la somatropine dans les spécialités pharmaceutiques forfaitarisées de l'hôpital et remboursement accru des biosimilaires pour l'hôpital) pourraient échouer à atteindre leur but. Cela semble conforter les points de vue théoriques voulant qu'instaurer des incitants d'un même niveau pour le biosimilaire et le produit de référence risque de ne pas suffire pour faire évoluer les habitudes des prescripteurs.



La littérature met en avant que les firmes de biosimilaires pourraient être contraintes à se montrer actives et à se doter de stratégies marketing qui sensibilisent les dispensateurs de soins à l'existence des biosimilaires et à leurs avantages. L'étude corrobore le fait que, dans le cas de la Belgique, les professionnels de santé sont trop peu exposés à de l'information relative aux biosimilaires, qu'elle émane des producteurs ou d'autres sources.

Il n'est pas surprenant, à la lueur de l'ensemble des facteurs qui précèdent, que la progression des biosimilaires dans notre pays ait été jusqu'ici fort limitée.

6.1. Information et freins cliniques

Le concept étant relativement récent, il est possible que nombre d'acteurs ne puissent se prévaloir d'une connaissance suffisante de la « biosimilarité ». Il faut diffuser ouvertement et clairement vers différents groupes cibles l'information permettant d'amplifier cette connaissance. Il se trouve que certains spécialistes belges ne sont pas satisfaits de l'actuelle (manque de) disponibilité de données cliniques attestant de la sécurité et de l'efficacité des biosimilaires. Plus précisément, les critiques concernant l'extrapolation d'indication doivent être pris en compte. Des recommandations de l'EMA en ce qui concerne l'extrapolation d'indications sont absentes au début du développement d'un médicament biosimilaire.

Nous avons mis en lumière un net consensus sur le besoin en données complémentaires; les réponses aux questions: « qui doit les fournir? » et « qui va régler la note? » étaient par contre plus mitigées. Les firmes de biosimilaires objectent que cela ferait grimper le coût de leurs produits et rendrait le modèle biosimilaire intenable financièrement. Bien que des études sur la sécurité et l'efficacité des biosimilaires puissent réellement exister, la diffusion de l'information n'est pas suffisante. Une majorité des médecins et pharmaciens d'hôpital approchés ont rapporté durant les entretiens ne jamais avoir eu de contact direct avec des producteurs de biosimilaires, ni reçu d'information de leur part. Une assertion confortée par la suite par les intéressés, qui ont reconnu que l'intensité de leurs actions de marketing était fonction des bénéfices escomptés. Et, bien que médecins et pharmaciens hospitaliers ne mettent pas en doute la capacité de production de ces firmes ni la qualité de leurs biosimilaires, ils mettent

en avant le manque de services et d'information (par exemple sur les interactions).

6.2. Le financement des médicaments à l'hôpital: une boîte de Pandore pour les décideurs

Au cours des interviews, tous les *stakeholders* se rejoignent sur un point: l'actuel financement des « médicaments onéreux » en milieu hospitalier interfère avec une concurrence franche et transparente. Si l'on en croit les cadres de l'industrie, le montant des ristournes et autres incitants accordés aux hôpitaux est plus élevé en Belgique qu'à l'étranger. En nous appuyant sur les témoignages recueillis lors des face-à-face, nous estimons que ce flux financier représente 2 à 5 % des rentrées totales d'un hôpital, mais cela demeure complètement opaque.

Bien qu'aucune des parties impliquées ne défende le système, les hôpitaux ont tendance à considérer les ristournes comme un droit acquis; ils affirment dépendre de ces remises pour leur financement. Ils certifient par conséquent que si ce budget devait leur être enlevé, cela appellerait compensation. Faute de quoi, d'après eux, la plupart des établissements subiraient une perte substantielle. Toujours selon les hôpitaux, s'ils étaient privés des ressources additionnelles des ristournes, le financement de la formation continue de leurs spécialistes et pharmaciens par les autorités se révélerait insuffisant. De toute évidence, la concurrence sur les ristournes plutôt que sur les prix officiels est l'une des raisons qui expliquent la pénétration minimale des biosimilaires en Belgique.

La voie à suivre pour permettre aux biosimilaires de conquérir des parts de marché ne semble pas, par contre, aussi limpide. A court terme, les politiques visant à doper la consommation des biosimilaires peuvent contribuer à « contourner » les barrières financières dépeintes supra. Les firmes produisant des biosimilaires réclament, ce n'est pas étonnant, davantage de décisions politiques qui lèvent les obstacles les empêchant d'entrer sur le marché. D'autres acteurs, en revanche, redoutent que pareilles politiques ne faussent le marché, conduisant à une compétition inégale favorisant les producteurs de biosimilaires.

Pendant ce temps, les politiques instaurées par le Ministre au cours de l'été 2012 sont loin d'être acceptées par toutes les parties concernées. De plus, les actuelles « économies liées aux biosimilaires » dans le chef du tiers payeur ne proviennent pas d'une progression dans leurs parts de



marché mais seulement du remboursement moindre des produits de seconde génération sous brevet. L'obligation prochaine, pour les pharmacies hospitalières, de passer des marchés publics pour s'approvisionner peut réduire la concurrence ténébreuse autour des ristournes pour quelques médicaments. Toutefois, la transparence sur les prix doit également être obtenue dans des situations où il n'y a pas lieu de lancer des appels d'offres (par exemple quand le montant du marché demeure inférieur à un certain seuil). Les décisions politiques qui ne s'attacheront pas à résoudre à long terme les écueils liés au phénomène des ristournes observés à ce jour ne feront que résoudre en surface et en partie un bien plus vaste problème sous-jacent.

Il est aussi fort probable que des mesures s'attaquant aux barrières financières ne suffiront pas non plus à ouvrir le chemin pour les biosimilaires, à moins qu'elles ne corrigent également le manque d'information adéquate (diffusion des données déjà disponibles ou collecte de nouvelles données) et les préoccupations engendrées par la perte de subventions de recherche et d'autres services. Tant les instances officielles que les organisations scientifiques du corps médical doivent se prononcer, éventuellement produit par produit, à propos de la pertinence de l'extrapolation d'indications ou l'interchangeabilité. Toute décision doit être communiquée et expliquée ensuite, d'une façon univoque et non biaisée, aux professionnels de santé.

6.3. Limitations et agenda de recherche

Le rapport se focalisait sur les barrières et les mesures conditionnant la progression des biosimilaires en Belgique. Nous n'avons pas évalué de manière critique la procédure réglementaire de l'EMA pour l'approbation des biosimilaires, ni examiné des questions de recherche clinique sur l'efficacité, la sécurité ou l'interchangeabilité. Plus spécifiquement, les freins à une adhésion plus franche aux biosimilaires mentionnés par les médecins - par exemple la carence en information sur le « *biosimilar pathway* » ou les doutes émis quant à leur sécurité et efficacité - n'ont pas fait l'objet d'une analyse complémentaire, encore moins d'une validation. De plus, nous n'avons pas vérifié la disponibilité de suffisamment d'information ou de données sur des points comme l'extrapolation des indications ou la sécurité des biosimilaires en cas de substitution. Des évaluations des technologies de la santé (*Health Technology*

Assessments, HTA) scrutant la sécurité, l'efficacité et le rapport coût-efficacité de biosimilaires spécifiques pourraient améliorer leur acceptabilité.

Le rapport a établi que les ristournes et autres avantages hypothéquaient une concurrence ouverte au sein des hôpitaux. Les méthodes de recherche qualitative utilisées dans cette étude livrent seulement une description du phénomène. Des recherches ultérieures sont nécessaires pour estimer pleinement l'importance des ristournes et à quel point elles interfèrent dans la compétition entre fournisseurs. L'impact global de ces avantages financiers sur le financement des hôpitaux devra également être étudié. Enfin, il est souhaitable d'évaluer, dans une discussion ouverte entre toutes les parties concernées, comment les appels d'offres pourraient déboucher sur plus de transparence dans les prix.

6.4. Et demain?

L'expiration du brevet de blockbusters biologiques sera probablement un moteur de taille pour l'industrie biosimilaire de demain. Comme l'ont révélé les entretiens, des biosimilaires sont déjà en cours de développement par les soins de firmes innovantes « classiques ». Ces firmes vont vraisemblablement produire des biosimilaires dans de nouvelles classes de produits (par exemple les anticorps monoclonaux) et peuvent adopter vis-à-vis des professionnels de santé d'autres tactiques de marketing que les fabricants actuels de biosimilaires. Vont-elles déployer les mêmes stratégies pour leurs produits innovants originaux et pour les biosimilaires? La question est ouverte. Nous ne pouvons que supposer que le crédit et la confiance dont bénéficient déjà ces laboratoires traditionnels peuvent faire évoluer la perception actuelle des biosimilaires, voire leur *business model*. L'information est un point capital et, à l'avenir, un accès accru et simplifié aux données cliniques pourrait ouvrir de nouveaux marchés aux biosimilaires.

Les économies futures attendues de biosimilaires dont on annonce l'arrivée constituent aussi un élément qui capte l'attention des autorités nationales et attise leur intérêt pour la progression de ces alternatives. Les pouvoirs publics belges ne font pas exception à la règle. La faible pénétration de marché des biosimilaires existants est perçue comme une occasion manquée, peut-être moins en termes d'économies présentes que comme un facteur qui bride le potentiel d'économies futures.



■ REFERENCES

1. Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use, OJ 28 november 2001 L 311
2. European Medicines Agency (EMA) Questions and answers: Similar-biological-product applications [2012 [cited 2013/01/15]. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000529.jsp&mid=WC0b01ac0580533e0b
3. Weise M, Bielsky MC, De Smet K, Ehmann F, Ekman N, Giezen TJ, et al. Biosimilars: what clinicians should know. *Blood*. 2012;120(26):5111-7.
4. Minghetti P, Rocco P, Del Vecchio L, Locatelli F. Biosimilars and regulatory authorities. *Nephron*. 2011;117(1):c1-7.
5. Project Group on Market Access and Uptake of Biosimilars. What you need to know about Biosimilar Medicinal Products. A consensus information document. Brussels: 2013. Available from: http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/healthcare/files/docs/tor_biosimilars_en.pdf



■ RECOMMANDATIONS^b

A l'attention de l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS), du Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique (CBIP), de Farmaka asbl, du Réseau des Comités médico-pharmaceutique (CMP), du Conseil National pour la Promotion de la Qualité, de l'industrie médico-pharmaceutique :

- Des efforts devraient être fournis afin de transmettre aux professionnels de la santé des informations suffisantes à propos des biosimilaires ainsi qu'en ce qui concerne le concept de biosimilarité: l'exercice de comparabilité, le suivi de la sécurité et l'efficacité, les règles de pharmacovigilance.

A l'attention des sociétés scientifiques des professionnels de la santé, du Conseil National pour la Promotion de la Qualité et des Collèges de médecins :

- Au-delà de diffuser des informations concernant le concept de biosimilarité, l'utilisation de biosimilaires pour des patients naïfs de tout traitement ainsi que lors d'une éventuelle substitution au cours d'un traitement devrait être ouvertement adressée.
- Des mesures visant à accroître l'utilisation de biosimilaires ne devraient pas diminuer les efforts quant à la mise en place et l'implémentation de guides de bonne pratique. En effet, le bon usage des médicaments biologiques (tant de produits de référence, de biosimilaires que de médicaments de deuxième génération) pourraient même entraîner des économies bien plus importantes que celles liées à une utilisation accrue de biosimilaires.

A l'attention de la Ministre des Affaires Sociales et de la Santé Publique :

- Des mesures visant à accroître l'utilisation des médicaments les moins chers pour l'assurance maladie (incluant les biosimilaires) au sein de l'hôpital sont à envisager :
 - À court terme, une discussion ouverte entre les différentes parties concernées devrait permettre la mise en place d'un système de quotas ; à terme, ce système devrait converger vers le système des médicaments « bon marché ». Au minimum, les critères suivants doivent être respectés lors de l'implémentation des quotas
 - applicables aux patients naïfs de tout traitement
 - calculés au niveau de l'hôpital

^b Le KCE reste seul responsable des recommandations.



- accompagnés par des guides sur le bon usage des médicaments biologiques
- accompagnés par des sanctions ou incitants financiers
- À court terme, les sociétés pharmaceutiques, les hôpitaux et les cliniciens doivent rendre publics les ristournes, avantages et services octroyés par l'industrie médico-pharmaceutique.
- À moyen terme, il faudrait étudier des modèles de financement alternatifs en vue d'une refonte du système de financement des médicaments hospitaliers surtout pour ceux hors forfait.
 - Les remboursements de l'INAMI devraient tenir compte des prix réels payés et des autres avantages obtenus par les hôpitaux.
 - Les économies obtenues par ces mesures devraient être en partie réinvesties pour financer la formation continue des médecins / pharmaciens cliniques et pour financer la recherche clinique dans les hôpitaux.

A l'attention de l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) et de l'industrie médico-pharmaceutique :

- Le KCE soutient la position de l'EMA sur transparence des essais cliniques. Il faudrait poursuivre la politique proactive de l'EMA quant à la publication complète et inconditionnelle des essais cliniques, et en particulier veiller à faciliter l'accès aux résultats de ces essais.

A l'attention des universités :

- Les informations sur les biosimilaires/le concept de biosimilarité ainsi que sur une prescription des traitements économiques devraient être incluses dans la formation des professionnels de la santé.