

Biosimilaires

Bonnes pratiques de substitution des médicaments biologiques : de la théorie à la pratique



Véronique Kälin, Simona Agostini-Ferrier, Jérôme Berger

Les dispositions légales ont changé en Suisse au 1^{er} janvier 2024 pour inciter à substituer les médicaments biologiques par leurs biosimilaires afin de générer des économies pour le système de santé. Mais les pharmaciens sont confrontés aujourd'hui à de nombreuses questions pratiques à résoudre pour offrir aux patients concernés un accompagnement de qualité dans cette démarche de substitution.

Législation et bases scientifiques

On parle d'interchangeabilité lorsque des médicaments biologiques peuvent être remplacés par des médicaments biosimilaires. L'interchangeabilité est établie sur la base d'études cliniques complètes menées par le fabricant. Celui-ci doit apporter la preuve qu'il n'existe pas plus de différences entre le biosimilaire et le médicament de référence, qu'entre les différents lots du produit de référence [1,2].

La qualité des biosimilaires est évaluée entre autres par des études garantissant leur efficacité et leur sécurité. L'interchangeabilité d'un biosimilaire avec sa préparation de référence avait déjà été avalisée par la FDA (*Food and Drug Administration*) aux Etats-Unis et par l'EMA (*European Medicines Agency*) en Europe en 2022 [1,3]. L'Office fédéral de la santé publique (OFSP) y fait référence dans sa prise de

décision pour la Suisse [4,5,6]. La révision de l'ordonnance sur l'assurance-maladie est entrée en vigueur au 1^{er} janvier 2024 : ses aspects juridiques et ses objectifs ont été exposés dans l'article « Les biosimilaires sont substituables aux originaux » du *pharmaJournal* 1/1.2024.

En Suisse, l'interchangeabilité donne d'office le droit aux pharmaciens de substituer. Les autorités n'ont à notre connaissance prévu aucune mesure d'accompagnement pour la mise en pratique de cette substitution particulière.

En France, un comité scientifique « Conditions de mise en œuvre de la substitution des médicaments biologiques similaires » vient d'être créé. Il est chargé de définir dans quelles conditions les pharmaciens pourront substituer des médicaments biosimilaires. Il sera composé d'associations de patients et de professionnels de santé [7]. De leur côté, les



Etats-Unis se sont dotés depuis plusieurs années d'un *Biosimilars Action Plan*; la FDA joue en effet un rôle proactif dans l'éducation des clinicien-ne-s et des patient-e-s sur la thématique des biosimilaires interchangeables, en mettant de nombreux documents à disposition sur son site dédié tout en dissipant les informations erronées [2,8,9,10].

Substitution des biosimilaires dans la pratique officinale

Terminologie

Pour parler le même langage, voici tout d'abord un rappel de la terminologie officielle. Un biosimilaire est un médicament biologique, c'est-à-dire fabriqué à partir d'organismes vivants, autorisé par Swissmedic, qui présente une similarité suffisante avec un médicament biologique de référence, autorisé lui aussi par Swissmedic [11]. Autrement dit, lorsqu'on parle d'original pour un médicament « chimique », on parle de référence (R) pour un médicament biologique. Et lorsqu'on dit générique dans le premier cas, on dit biosimilaire (BioS) dans le second cas.

Des exemples de principes actifs biologiques courants sont les héparines, les insulines, les facteurs de croissance, les anticorps monoclonaux ou encore des vaccins. Les médicaments biologiques sont utilisés dans le traitement de nombreuses pathologies chroniques et sévères comme la polyarthrite rhumatoïde, la maladie de Crohn ou différents types de cancers par exemple.

Bonnes pratiques de substitution par un biosimilaire

Les pharmacien-ne-s sont aujourd'hui confronté-e-s à quelques difficultés, comme le manque de recul pour énoncer des règles de bonnes pratiques, ou encore le terrain mouvant sur lequel ils et elles évoluent en raison d'informations contradictoires au sujet de la quote-part ou des prix par exemple. A chaque remise, il faut donc se référer aux outils présentés ci-dessous, car ce qui est vrai aujourd'hui ne le sera peut-

être plus demain! Ainsi, au moment où nous avons commencé à rédiger cet article, les firmes pharmaceutiques Sanofi et Pfizer ont opté pour une baisse de prix ramenant respectivement les quotes-parts de Clexane® et Enbrel® à 10 %, alors qu'elles avaient été annoncées à 40 % au 1^{er} janvier 2024. En raison de ces changements, nous avons choisi de ne pas indiquer les prix des médicaments dans cet article.

Voici les étapes recommandées dans la pratique à ce jour:

- Vérifier que le médicament concerné est bien soumis à une quote-part (QP) de **40% dans la Liste des Spécialités (LS)**: www.listedesspecialites.ch (médicaments marqués d'un X noir sur fond rouge dans la colonne QP). C'est actuellement la seule source faisant foi à la date de la délivrance. Prudence avec les informations fournies par les prestataires informatiques qui ne sont pas forcément actualisées quotidiennement [11].
- Contrôler l'enregistrement officiel de l'alternative en tant que Biosimilaire d'après la LS: noté **BioS** dans la Liste des spécialités [11].
- Informer le ou la patient-e des conditions de remboursement par l'assurance-maladie de base et des aspects financiers d'un éventuel refus, pour qu'il ou elle puisse prendre une décision éclairée. Documenter, le cas échéant, le refus du ou de la patient-e.
- Dans cette période transitoire où les informations sont encore parcellaires, il serait certainement utile et professionnel d'informer le médecin prescripteur de la substitution.
- Informer le ou la patient-e des changements de forme galénique ou de dispositif médical.
- Fournir des informations détaillées sur les différences et les difficultés que le ou la patient-e risque de rencontrer.

Il n'y a pas lieu de discuter ici de la pertinence clinique de la substitution car celle-ci est déjà garantie par l'enregistrement du traitement biosimilaire par Swissmedic. Par leur procédé de fabrication, les produits biologiques ne peuvent pas être considérés à marge thérapeutique étroite.

Facturation

Le forfait de substitution prévu par la RBP IV en vigueur est applicable à la substitution d'un médicament de référence par un biosimilaire, selon les mêmes règles de calcul, et pour un montant maximal de 21,60 francs [12]. Il est possible pour le ou la pharmacien-ne de le calculer et de l'ajouter manuellement, si son système informatique ne le propose pas encore automatiquement.

Traitements non substituables

L'art.38a, al.7, OPAS, continue de prévoir que, dans les cas où la remise d'une préparation de référence est requise pour des raisons médicales, il ne doit pas en résulter une quote-part plus élevée à la charge de l'assuré-e [5].

Cependant, l'OPAS prévoit qu'il faudra désormais prouver et documenter les motifs médicaux invoqués, ce qui concernera le prescripteur qui rédige l'ordonnance (intolérance ou efficacité insuffisante), comme le ou la pharmacien-ne qui n'effectuerait pas de substitution lors de la délivrance du médicament.

En pharmacie, quels pourraient être les justes motifs de ne pas substituer par un biosimilaire? Voici deux exemples rencontrés dans la pratique:

- Rupture d'approvisionnement du (des) biosimilaire(s).
- Accord de prise en charge de la caisse-maladie du ou de la patient-e signé pour le produit de référence. Comme discuté dans l'article du *pharmaJournal* 1/1.2024, la situation liée à un accord de prise en charge est complexe et non clarifiée à ce jour. En l'état actuel il est conseillé si possible aux patient-e-s de contacter leur caisse-maladie pour s'assurer du remboursement en cas de substitution. Sans un accord écrit, il est actuellement préférable que la pharmacie indique un refus de substituer en attendant cet accord, en prenant contact avec le médecin pour qu'une nouvelle demande de prise en charge soit adressée à la caisse-maladie. Le refus pourrait jusqu'à la nouvelle acceptation de prise en charge par l'assurance. Probablement que ce type de démarche ne sera plus nécessaire dans un proche avenir.



Exemples de substitution de biosimilaires avec une quote-part à 40 %

Dans la pratique quotidienne à l'officine, la substitution par un biosimilaire ne se limite pas seulement à l'aspect financier. L'efficacité et la sécurité étant assurées par le statut de biosimilaire, il reste à identifier les différences pratiques d'administration ou de conservation entre biosimilaires et médicaments de référence afin de garantir l'emploi sécuritaire du traitement par le ou la patient-e. Il s'agit ici pleinement de la responsabilité du ou de la pharmacien-ne.

Comme les médicaments biologiques se présentent sous forme injectable, les dispositifs d'injection peuvent différer entre biosimilaire et référence. Cette problématique peut se révéler plus ou moins complexe en fonction de la situation du/de la patient-e [13]. Il est donc essentiel que les équipes officinales soient proactives pour connaître les principales différences entre le biosimilaire proposé et le produit de référence utilisé précédemment, et expliquer ces différences à la personne pour éviter qu'elle ne découvre ceci seule à la maison.

Dans certains cas, il faudra aussi informer le personnel soignant en charge de l'injection (par exemple à domicile). Il existe des brochures explicatives éditées par les fabricants de biosimilaires que l'équipe officinale peut commander directement. De plus, il est possible de trouver des vidéos éditées par les fabricants, souvent en anglais, qui font la démonstration de certains dispositifs médicaux. D'autres vidéos sont disponibles sur les réseaux sociaux,



Tableau 1. Comparaison entre Neulasta® (pegfilgrastim) et ses biosimilaires Fulphila®, Grasustek®, Pelgraz® et Ziextenzo® [14].

Forme galénique / spécialités	Seringue préremplie	Stylo injecteur prérempli
Neulasta® (référence)	✗	Non
Fulphila®	✗	Non
Grasustek®	✗	Non
Pelgraz®	✗	✗
Ziextenzo®	✗	Non

mais, dans ce cas, il est difficile d'identifier formellement leur provenance et leur validité scientifique.

À la suite de la baisse de prix de plusieurs médicaments depuis le 1^{er} janvier 2024, les médicaments biologiques de référence concernés par une quote-part différenciée au moment où nous avons rédigé cet article étaient seulement au nombre de trois: Neulasta® (pegfilgrastim), Forsteo® (tériparatide) et Lucentis® (ranibizumab) [11].

Le ranibizumab, principe actif contre la dégénérescence maculaire, ne doit être utilisé que par un ophtalmologue qualifié car il est injecté par voie intravitréenne: pour cette raison, nous ne traiterons pas de ce médicament dans cet article.

Neulasta® (pegfilgrastim)

Le pegfilgrastim est un facteur de croissance hématopoïétique «*Granulocytes-Colony Stimulating factor*» (G-CSF) qui stimule la production et la libération des polynucléaires neutrophiles.

Il est prescrit comme adjuvant en cas de chimiothérapie pour contrer la neutropénie post-traitement. La spécialité de référence est Neulasta®; quatre biosimilaires ont entretemps été commercialisés (voir tableau 1): Fulphila®, Grasustek®, Pelgraz® et Ziextenzo®, tous sous forme de seringues préremplies. Celles-ci sont prêtes à l'emploi et contiennent 6 mg/0,6 ml. La méthode d'injection est identique, et elles possèdent toutes un système de protection de l'aiguille qui se déclenche automatiquement une fois l'injection terminée. La spécialité Pelgraz® est la seule qui se présente également sous forme de stylo injecteur prérempli (à la même dose de 6 mg/0,6 ml), ce qui pourrait être plus simple à manipuler pour certaines personnes.

Forsteo® (tériparatide)

Le tériparatide représente la séquence active de la parathormone humaine endogène, responsable de l'équilibre phosphocalcique osseux et rénal.

Il est indiqué pour le traitement de l'ostéoporose à haut risque fracturaire et commercialisé sous forme de stylo prérempli à 0,25 mg/ml. La spécialité de référence est Forsteo®, et cinq produits biosimilaires ont été entretemps commercialisés en Suisse (voir tableau 2). Ils ont tous le

même dosage, se conservent entre 2 °C et 8 °C, mais présentent entre eux des différences en termes de dispositif d'injection.

• Stylo prérempli

Les biosimilaires qui se présentent en stylo prérempli (comme Forsteo®) sont Tériparatide Mepha®, Livogiva® et Sondelbay®. Les doses à administrer pour chaque stylo sont fixées à 20 µg. Forsteo®, Tériparatide Mepha® et Livogiva® ont un système d'injection identique. La dose peut être chargée en tirant sur le bouton noir d'injection, une partie jaune avec un trait rouge doit devenir visible sur le piston d'injection. L'injection est effectuée en poussant sur le même bouton noir jusqu'à disparition de la couleur jaune du piston. L'administration correcte peut être vérifiée par l'apparition d'un triangle rouge dans le cas de Livogiva®. Dans tous les cas il est nécessaire de compter jusqu'à dix avant de retirer l'aiguille.

Pour Sondelbay®, le choix de la dose à injecter se fait en tournant le bouton de sélection des doses dans le sens des aiguilles d'une montre (le nombre 20 doit apparaître dans la fenêtre), et il faut glisser le bouton d'injection situé sur le côté du stylo jusqu'à la butée pour l'administration.

• Solution injectable

Movymia® et Terrosa® se présentent sous forme de cartouches qu'il faut insérer manuellement dans le stylo prévu pour l'injection. Les deux systèmes d'injection sont identiques. Terrosa® est aussi commercialisé en kit de «primo-injection» qui contient un stylo et une cartouche. Ce type d'emballage n'existe pas pour Movymia®. Il est donc néces-

La plus-value du/de la pharmacien-ne

Il est évident qu'une substitution avec un biosimilaire du Forsteo® nécessite d'instruire le/la patiente à la recharge et à l'amorçage du stylo. Attention, aucun emballage de tériparatide ne contient d'aiguilles! Il est donc nécessaire de les fournir aux patient-e-s comme matériel annexe. Pour cela, les aiguilles compatibles avec tous les stylos sont: BD Micro-Fine®, Novo Nordisk NovoFine®, mylife Clickfine®.



Tableau 2. Comparaison entre Forsteo® (tériparatide) et ses biosimilaires Tériparatide Mepha®, Livogiva®, Movymia®, Sondelbay® et Terrosa® [14].

Forme galénique / spécialités	Stylo injecteur prérempli	Kit stylo + cartouche	Pen (sans cartouche)	Solution injectable
Forsteo® (référence)	X			
Tériparatide Mepha®	X			
Livogiva®	X			
Movymia®			X	X
Sondelbay®	X			
Terrosa®		X		X

saire de fournir aux patient·e·s le Movymia® Pen en cas de primo-injection, à payer à part du traitement.

Le remboursement de ces traitements nécessite un accord préalable de prise en charge de la part de l'assurance. Se référer au paragraphe «Traitements non substituables» dans cet article.

Exemples de substitution d'autres biosimilaires

Les patient·e·s pourraient venir en pharmacie avec des demandes spontanées de substitution de leur produit biologique. Ils/elles sont d'ailleurs incité·e·s en cela par leur assurance-maladie, y compris pour les biosimilaires avec une quote-part à 10 %.

Nous avons donc décidé de partager ici les informations trouvées sur deux autres biologiques, sachant que le même type de questionnement devra être élargi à tous les biosimilaires interchangeables commercialisés en Suisse.

Le/la pharmacien·ne devra s'assurer tout d'abord qu'il existe une alternative officielle enregistrée en tant que Biosimilaire d'après la LS (comme indiqué plus haut dans les Bonnes pratiques de substitution). Il restera ensuite à identifier les différences pratiques d'administration et autres particularités, dans une démarche similaire à celle des biosimilaires avec une quote-part à 40 %.



Annonce

Détendu toute la journée

Magnésium axapharm direct 375mg



NOUVEAU



1x
par jour

375
mg
hautement
dosé

simple

végan

Vos bénéfices:

- ✓ Alternative bon marché aux concurrents
- ✓ Marge intéressante
- ✓ Disponible en 2 tailles d'emballage (20 et 50 sticks)
- ✓ Plus de choix pour vos clients

Propriétés:

- ✓ Citrate de magnésium hautement dosé avec oxyde de magnésium
- ✓ Seulement 1 prise par jour
- ✓ Au goût d'orange
- ✓ Facile à utiliser sans eau
- ✓ Convient aux personnes diabétiques: 1 stick correspond à 0.06 BE
- ✓ Sans ingrédients d'origine animale, sans gluten ni lactose

X-fois pour:

- ✓ des muscles détendus
- ✓ des nerfs vigoureux
- ✓ plus d'énergie

Ceci est un complément alimentaire et ne remplace pas une alimentation variée et équilibrée et un mode de vie sain.



Votre partenaire santé suisse

axapharm ag, 6340 Baar

Tableau 3. Comparaison entre Clexane®(énoxaparine) et ses biosimilaires Hepaxane® et Inhixa® [14].

Forme galénique / spécialités (tous dosages)	Seringue préremplie avec système de sécurité automatique	Seringue préremplie avec système de sécurité à déclenchement	Seringue préremplie avec système de sécurité manuel
Clexane® (référence)	X		
Hepaxane®			X
Inhixa®		X	

Clexane® (énoxaparine)

L'énoxaparine est un anticoagulant très communément prescrit en prévention des épisodes thromboemboliques post-traumatiques ou postchirurgicaux. La spécialité de référence est Clexane® et deux biosimilaires, Hepaxane® et Inhixa®, sont actuellement commercialisés en seringues préremplies (voir tableau 3). Tous les dosages existent pour ces trois spécialités: 20 mg/0,2 ml, 40 mg/0,4 ml, 60 mg/0,6 ml, 80 mg/0,8 ml, 100 mg/ml, 120 mg/0,8 ml et 150 mg/ml.

Toutes les seringues préremplies sont prêtes à l'emploi et ont une technique d'injection identique. Néanmoins, les trois produits ont des systèmes de protection d'aiguilles différents.

- Clexane®: le système de sécurité est déclenché automatiquement à la fin de l'injection avant que l'aiguille soit retirée.
- Inhixa®: pour déclencher le système de sécurité, il est nécessaire de retirer l'aiguille du site d'injection puis d'appuyer fort sur le piston de la seringue.

- Hepaxane®: déclenchement manuel du système de sécurité en tirant la gaine de sécurité sur l'aiguille une fois l'injection terminée.

Il est important d'expliquer aux patient·e·s ces différences en cas de substitution, tout particulièrement en cas d'injection effectuée par un tiers: dans cette situation, un déclenchement manuel du système de sécurité peut représenter un risque majeur et ce dispositif n'est donc pas recommandé.

Enbrel® (étanercept)

L'étanercept est un immunosuppresseur inhibiteur du facteur TNF-alpha indiqué dans les pathologies d'origine auto-immune comme la polyarthrite rhumatoïde,



Annonce

**AVEC
NOUS C'EST
POSSIBLE**

VOTRE PHARMACIE

«Les congestions ne sont pas réservées au trafic pendulaire.»

Vasilije (33), Pharmacien de Balerna

Pour en savoir plus sur notre **programme de formation destiné aux spécialistes de l'officine**

Bon à savoir: Des angines aux affections de la peau, en passant par les piqûres d'insectes et les maux de dents: les quelque 20 000 spécialistes travaillant dans les pharmacies suisses ne se contentent pas d'entretenir leurs connaissances, mais les partagent au contraire quotidiennement avec des centaines de milliers de personnes à travers le pays, en les informant de manière ciblée, compétente et simple.



la spondylarthrite ankylosante ou le psoriasis en plaques.

La spécialité de référence est Enbrel® et deux biosimilaires sont disponibles sur le marché: Benepali® et Erelzi®, disponibles en deux dosages (25 mg/0,5 ml et 50 mg/ml). Pour chaque spécialité, les deux dosages existent en seringues préremplies, et le dosage de 50 mg/ml existe également en stylo prérempli (voir tableau 4).

• **Seringue préremplie :**

Les modalités d'injection sont identiques pour les trois spécialités. Néanmoins, Erelzi® est le seul à posséder un système de protection d'aiguille qui se déclenche automatiquement une fois l'injection terminée.

• **Stylo prérempli :**

L'injection avec Benepali® et Erelzi® est déclenchée automatiquement après avoir appuyé fermement sur le site d'injection et avoir entendu un clic. L'injection avec Enbrel® nécessite de presser sur le piston vert pour être déclenchée. Dans tous les cas, il est nécessaire d'attendre un deuxième clic avant de retirer le stylo. La fenêtre d'inspection qui indique une administration correcte et complète se colore différemment selon les produits. Les stylos sont à usage unique.

Le remboursement de ces traitements nécessite un accord préalable de prise en charge de la part de l'assurance. Se référer au paragraphe «Traitements non substituables» dans cet article.

En conclusion

La substitution d'un médicament biologique est considérée par les autorités de santé comme ne nécessitant pas de questionnements cliniques concernant l'efficacité et la sécurité du traitement entre le biosimilaire et la spécialité de référence.

Elle est cependant loin d'être un acte pharmaceutique aussi simple que la substitution générique d'une forme orale. En effet, les biosimilaires sont des formes injectables qui présentent souvent des différences pratiques d'administration et de manipulation. Pour assurer un usage adéquat de ces traitements, il est nécessaire d'évaluer les produits disponibles en termes d'efficacité et de sécurité des dispositifs médicaux, notamment afin de choisir les produits stockés à la pharmacie ou proposés lors d'une substitution. Il faut maîtriser les caractéristiques techniques de chaque produit, former l'équipe officinale dans le but d'éduquer les patient·e·s et de garantir leur sécurité. Pour ce travail, aucune rémunération spécifique n'a été statué pour les pharmacies, excepté le forfait de substitution initialement prévu pour la substitution générique.

Une autre problématique sous-estimée est l'anticipation du risque d'éventuelles pénuries de biosimilaires, vu que les fabricants sont soumis à des incertitudes quant à leur production.

Le dernier point à n'avoir pas été considéré, et non des moindres, est la sensibilité des patient·e·s. Les biosimilaires sont utilisés dans des traitements chroniques qui impactent souvent émotionnellement leurs utilisateurs et utilisatrices. Tout changement de dispositifs devrait être anticipé afin d'en réduire les conséquences sur la santé et l'adhésion au traitement des patient·e·s. Des mesures d'accompagnement pourraient être mises en place en équipes pluridisciplinaires et ce travail, rémunéré sous couvert d'un usage rationnel du médicament et de l'optimisation du traitement. ■

Adresse de correspondance

PD D' Jérôme Berger
Pharmacien chef de la Pharmacie
Unisanté, Département des Policliniques
Rue du Bugnon 44
1011 Lausanne
Courriel: Jerome.Berger@unisante.ch

Références

- [1] Biosimilars, FDA, consultable sur www.fda.gov (consulté en février 2024) → Drugs → Development & Approval Process | Drugs → How Drugs are Developed and Approved → Types of Applications → Therapeutic Biologics Applications (BLA) → Biosimilars
- [2] Overview for Health Care Professionals, FDA, consultable sur www.fda.gov → Drugs → Development & Approval Process | Drugs → How Drugs are Developed and Approved → Types of Applications → Therapeutic Biologics Applications (BLA) → Biosimilars → Overview for Health Care Professionals (consulté en février 2024)
- [3] EMA Statement on the scientific rationale supporting interchangeability of biosimilar medicines in the EU (19 September 2022 EMA/627319/2022).
- [4] OFSP- Lettre-information du 05.12.2023 sur les modifications relatives à la quote-part différenciée pour les médicaments au 01.01.2024.
- [5] OFSP septembre 2023. Ordonnance OAMal. OPAS.
- [6] Adaptation du Guide complémentaire « Autorisation d'un produit biosimilaire » (swissmedic.ch) (mise à jour 2023).
- [7] <https://ansm.sante.fr/> → Actualités → Vie de l'Agence → Instances → Création d'un comité scientifique temporaire pour définir les conditions de la substitution des médicaments biosimilaires
- [8] Biosimilars Action Plan, FDA (fda.gov).
- [9] Education Efforts to Help Increase Biosimilar Understanding and Acceptance, FDA, 14.02.2024.
- [10] Biosimilar and Interchangeable Biologics: More Treatment Choices, FDA.
- [11] Liste des spécialités – Aperçu (xn--speziallisten-liste-yqb.ch)
- [12] Le tarif officinal : une rémunération basée sur les prestations (RBP), pharmaSuisse.
- [13] Annales Pharmaceutiques Françaises 2020, Interchangeabilité et substitution des biosimilaires, A. Astier, 78 (4): 277–284.
- [14] Résumé des caractéristiques du produit pour chaque référence: AIPS – Recherche individuelle (swissmedicinfo.ch) (consulté en février 2024).

Tableau 4. Comparaison entre Enbrel® (étanercept) et ses biosimilaires Benepali® et Erelzi® [14].

Forme galénique (dosage)/ spécialités	Seringue préremplie (25 mg/0,5 ml et 50 mg/ml)	Stylo injecteur prérempli (50 mg/ml)
Enbrel® (référence)	X	X
Benepali®	X	X
Erelzi®	X	X

