



# UTILISATION DES BIOSIMILAIRES DES ANTI-TNF ALPHA EN FRANCE UNE ETUDE A PARTIR DES DONNEES DU SNDS

Hugo Jourdain, Léa Hoisnard, Alain Weill, Emilie Sbidian, Mahmoud Zureik

Contact : Pr Mahmoud Zureik, Directeur  
[mahmoud.zureik@ansm.sante.fr](mailto:mahmoud.zureik@ansm.sante.fr)

OCTOBRE 2022

# Sommaire

<b>LISTE DES ACRONYMES</b>	<b>3</b>
<b>RESUME</b>	<b>4</b>
<b>INTRODUCTION</b>	<b>6</b>
<b>METHODES</b>	<b>7</b>
SOURCE DE DONNEES	7
PERIODE D'ETUDE ET POPULATION	7
CARACTERISTIQUES DES PATIENTS A L'INCLUSION	8
<i>Caractéristiques socio-démographiques et historique médical</i>	8
<i>Identification de la pathologie sous-jacente</i>	8
CARACTERISTIQUES DES PATIENTS AU COURS DU SUIVI	9
<i>Durée de suivi</i>	9
<i>Switch</i>	9
<i>Arrêt de traitement</i>	9
ANALYSES STATISTIQUES	9
<b>RESULTATS</b>	<b>10</b>
ANALYSE EN POPULATION GENERALE	10
<i>Utilisation des molécules</i>	10
<i>Niveau d'utilisation du biosimilaire comparé au produit de référence</i>	10
<i>Niveau d'utilisation des différents noms de marque des biosimilaires</i>	11
CARACTERISTIQUES DES INITIATEURS ADULTES	12
<i>Caractéristiques à l'inclusion</i>	12
<i>Suivi des dispensations des patients initiant un anti-TNF alpha au cours du temps</i>	17
CARACTERISTIQUES DES UTILISATEURS ADULTES A LA DATE DE COMMERCIALISATION DES BIOSIMILAIRES	17
<i>Caractéristiques à l'inclusion</i>	17
<i>Suivi prospectif des dispensations des patients déjà sous traitement par anti-TNF alpha au début de l'étude</i>	21
CARACTERISTIQUES DES UTILISATEURS ADULTES EN 2021	22
<i>Caractéristiques à l'inclusion</i>	22
<b>DISCUSSION</b>	<b>26</b>
PRINCIPAUX RESULTATS	26
FORCES	27
LIMITES	27
CONCLUSION	27
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES</b>	<b>28</b>
<b>ANNEXE 1</b>	<b>31</b>
<b>ANNEXE 2</b>	<b>32</b>
<b>ANNEXE 3</b>	<b>33</b>
<b>ANNEXE 4</b>	<b>34</b>
<b>ANNEXE 5</b>	<b>35</b>
<b>ANNEXE 6</b>	<b>37</b>

## LISTE DES ACRONYMES

<b>ADA</b>	<b>ADALIMUMAB</b>
<b>AINS</b>	<b>ANTI-INFLAMMATOIRES NON STEROÏDIENS</b>
<b>ALD</b>	<b>AFFECTION LONGUE DUREE</b>
<b>ANTI-TNF ALPHA</b>	<b>INHIBITEURS DU TNF ALPHA</b>
<b>ATC (classe)</b>	<b>ANATOMIQUE, THERAPEUTIQUE ET CHIMIQUE</b>
<b>CCAM</b>	<b>CLASSIFICATION COMMUNE DES ACTES MEDICAUX</b>
<b>CIM-10 (code)</b>	<b>CLASSIFICATION INTERNATIONALE DES MALADIES, 10EME REVISION</b>
<b>CMU</b>	<b>COUVERTURE MALADIE UNIVERSELLE</b>
<b>DCIR</b>	<b>DATAMART DE CONSOMMATION INTER-REGIMES</b>
<b>DP</b>	<b>DIAGNOSTIC PRINCIPAL</b>
<b>DR</b>	<b>DIAGNOSTIC RELIE</b>
<b>ETA</b>	<b>ETANERCEPT</b>
<b>INF</b>	<b>INFLIXIMAB</b>
<b>PMSI</b>	<b>PROGRAMME DE MEDICALISATION DES SYSTEMES D'INFORMATION</b>
<b>SNDS</b>	<b>SYSTEME NATIONAL DES DONNEES DE SANTE</b>
<b>TNF</b>	<b>TUMOUR NECROSIS FACTOR</b>

## RESUME

Les biothérapies ont révolutionné la prise en charge des pathologies dysimmunitaires et inflammatoires chroniques, maladies dont la prévalence est relativement élevée. Ces biomédicaments sont très largement utilisés en dermatologie (psoriasis en plaques, hidradénite suppurée), rhumatologie (polyarthrite rhumatoïde, arthrite juvénile idiopathique, rhumatisme psoriasique, spondylarthrite ankylosante), gastroentérologie (maladie de Crohn, rectocolite hémorragique) et ophtalmologie (uvéite). Les principaux biomédicaments utilisés dans ces pathologies sont des anticorps monoclonaux ou des protéines de fusion. Cependant, ces thérapies innovantes, commercialisées au début des années 2000 à des prix élevés, ont entraîné des problématiques d'accès au soin pour les patients vivant dans des pays ne prenant pas totalement en charge ces traitements, et de soutenabilité du système de santé dans les pays prenant en charge leur remboursement, en raison du grand nombre de patients traités. L'arrivée à échéance des brevets des premières biothérapies a permis la commercialisation de traitements biosimilaires, c'est-à-dire similaires au médicament de référence mais non strictement identiques du fait du processus de production. Les produits biosimilaires partagent la même séquence en acides aminés que le médicament de référence, et sont moins onéreux. L'autorisation de mise sur le marché du produit biosimilaire est conditionnée à la démonstration, lors d'essais cliniques dans une indication donnée en comparaison au produit de référence, de sa pharmacodynamie, de sa pharmacocinétique, de son efficacité et de son innocuité. Une fois l'équivalence du biosimilaire démontrée dans une indication, il obtient une autorisation de mise sur le marché pour toutes les indications déjà reconnues.

L'utilisation des biosimilaires dépend fortement du contexte politique de chaque pays et de la communication concernant ces médicaments. Les biosimilaires ont été plus utilisés en Europe qu'aux États-Unis ou au Japon, grâce à l'accélération des autorisations de mise sur le marché et aux mesures mises en œuvre à l'échelle nationale : remboursement rapide, incitations financières favorisant la prescription de biosimilaires ou encore l'autorisation de la substitution du produit d'origine par le biosimilaire lors de la délivrance du traitement en pharmacie. Malgré quelques études d'utilisation, les données sur le niveau d'utilisation des biosimilaires en Europe, en particulier des anti-TNF alpha, l'une des premières classes de biothérapies mises sur le marché, restent rares.

En France, les anti-TNF alpha étant entièrement remboursés et largement utilisés, l'utilisation des biosimilaires constitue un enjeu particulièrement important: à ce jour, trois anti-TNF-alpha ont un biosimilaire sur le marché, l'infliximab depuis janvier 2015, l'etanercept depuis mai 2016 et l'adalimumab depuis octobre 2018. Il convient de noter que la prescription initiale et le renouvellement annuel des anti-TNF-alpha sont effectués au niveau hospitalier, ainsi que la délivrance pour l'infliximab, mais que la délivrance de l'etanercept et de l'adalimumab est effectuée par les pharmaciens d'officine en ville. Depuis 2021, le renouvellement annuel hospitalier n'est plus nécessaire pour les anti-TNF-alpha, seule est maintenue la première prescription hospitalière. Différentes mesures ont été mises en œuvre en

France afin de promouvoir l'usage des biosimilaires : l'ANSM recommande depuis 2016 l'utilisation des biosimilaires (à l'initiation et en modification de traitement, ou *switch*), des expérimentations d'incitations financières à la prescription hospitalière de l'etanercept et de l'adalimumab ont été menées depuis 2018.

Dans une étude descriptive longitudinale, nous avons évalué les taux de pénétration des biosimilaires (proportion d'utilisation du biosimilaire par rapport à l'utilisation totale de la molécule) de l'infliximab, de l'etanercept et de l'adalimumab en France en utilisant les données du Système National des Données de Santé (SNDS). Un total de 216 729 patients (dont 112 055 nouveaux utilisateurs et 104 674 utilisateurs en cours de traitement à partir de la date de commercialisation du premier biosimilaire de chaque molécule en France) ont été inclus dans l'étude et suivis jusqu'au 31 décembre 2021. Les utilisateurs (initiateurs ou non) d'anti-TNF alpha en 2021 ont également été décrits afin d'obtenir l'information la plus récente concernant le niveau d'utilisation des biosimilaires des anti-TNF alpha en France. Les biosimilaires représentaient respectivement pour l'infliximab, l'etanercept et l'adalimumab, 78%, 46% et 54% des initiations sur toute la période d'étude, et respectivement 94%, 67% et 59% des initiations en 2021. Par ailleurs, respectivement 48%, 20% et 18% des utilisateurs de produit de référence avaient changé pour un biosimilaire au cours du suivi. Une part non négligeable de patients passait du produit de référence au biosimilaire puis de nouveau au produit de référence (près d'un tiers des *switchers* selon les cas). Nous avons également pu observer des *switches* entre biosimilaires d'une même molécule, essentiellement pour l'infliximab. Par conséquent, en 2021, les biosimilaires représentaient au total 82%, 41% et 39% des utilisateurs d'infliximab, etanercept et adalimumab. Le taux de pénétration des biosimilaires était beaucoup plus élevé pour l'infliximab que pour les autres anti-TNF alpha, en raison de son mode de délivrance en milieu hospitalier, le processus d'achat par marchés publics favorisant l'utilisation des produits biosimilaires. L'initiation par un biosimilaire et le passage du produit de référence au produit biosimilaire ont suivi une croissance plus rapide et importante dans les pathologies rhumatologiques (polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante et rhumatisme psoriasique) que dans les autres pathologies inflammatoires: gastro-entérologie (maladie de Crohn et rectocolite hémorragique) et dermatologie (psoriasis et hidradénite suppurée). L'utilisation des biosimilaires était semblable quelles que soient les caractéristiques socio-démographiques des patients, notamment l'âge, le sexe, l'indice de défavorisation de la commune de résidence ou l'affiliation à la CMUC ; certaines disparités régionales dans l'évolution des initiations par un biosimilaire des anti-TNF alpha ont pu être mises en évidence, avec un usage moindre des biosimilaires dans les DOM-TOM ou en Corse.

Le taux d'initiation des biosimilaires des anti-TNF alpha a augmenté rapidement dès leur arrivée sur le marché, avec une bonne adoption des biosimilaires de l'infliximab, et une dynamique d'utilisation des biosimilaires de l'adalimumab qui a bénéficié de l'expérience de l'etanercept, mais il reste encore une marge de progression. Par ailleurs, le taux de passage du produit de référence au biosimilaire est resté modéré. En conclusion, cette étude souligne la nécessité et l'utilité de politiques d'incitations à la prescription de biosimilaires et d'un suivi régulier de leur utilisation.

# INTRODUCTION

Les inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale alpha (ou anti-TNF alpha) constituent une classe de biothérapies qui a révolutionné la prise en charge thérapeutique des maladies inflammatoires chroniques, telles que le psoriasis, la polyarthrite rhumatoïde et la maladie de Crohn<sup>1</sup>. Cependant, ces thérapies innovantes, arrivées sur le marché au début des années 2000 à des prix élevés, ont entraîné des problématiques d'accès au soin pour les patients vivant dans des pays ne prenant pas totalement en charge ces traitements, et de soutenabilité du système de santé dans les pays prenant en charge leur remboursement, en raison du grand nombre de patients traités. L'expiration du brevet des anti-TNF alpha et les autorisations progressives de mise sur le marché des biosimilaires ont en partie répondu à ces problématiques en réduisant le coût du traitement<sup>2</sup>. Les biosimilaires sont des médicaments à la formulation très proche du produit de référence, partageant la même séquence en acides aminés, et sont approuvés après démonstration de leur bioéquivalence, c'est-à-dire leur efficacité et leur sécurité<sup>3-5</sup>, lors d'essais cliniques randomisés.

L'utilisation des biosimilaires dépend fortement du contexte de chaque pays. Les biosimilaires ont été plus utilisés en Europe qu'aux États-Unis<sup>6</sup> ou au Japon<sup>7</sup>, grâce à l'accélération des autorisations de mise sur le marché et aux mesures mises en œuvre à l'échelle nationale : remboursement rapide, incitations financières favorisant la prescription de biosimilaires ou encore l'autorisation de la substitution du produit d'origine par le biosimilaire lors de la délivrance du traitement en pharmacie<sup>8,9</sup>. Malgré quelques études d'utilisation<sup>10,11</sup>, les données sur le niveau d'utilisation des biosimilaires en Europe, en particulier des anti-TNF alpha, restent rares.

En France, les anti-TNF alpha étant entièrement remboursés et largement utilisés, l'utilisation des biosimilaires constitue un enjeu particulièrement important: à ce jour, trois anti-TNF-alpha ont un biosimilaire sur le marché, l'infliximab depuis 2015, l'etanercept depuis 2016 et l'adalimumab depuis 2018<sup>12</sup>. Il convient de noter que la prescription initiale et le renouvellement annuel des anti-TNF-alpha sont effectués au niveau hospitalier, ainsi que la délivrance pour l'infliximab, mais que la délivrance de l'etanercept et de l'adalimumab est effectuée par les pharmaciens d'officine en ville. Depuis l'été 2021, le renouvellement annuel hospitalier des anti-TNF alpha n'est plus nécessaire, seul persiste la primo-prescription hospitalière. Différentes mesures ont été mises en œuvre en France afin de promouvoir l'usage des biosimilaires : l'ANSM recommande depuis 2016 l'utilisation des biosimilaires (à l'initiation et en modification de traitement, ou *switch*) et publie des rapports sur le sujet, notamment début 2022<sup>13</sup>, des expérimentations d'incitations financières à la prescription hospitalière de l'etanercept et de l'adalimumab ont été menées depuis 2018. Une étude récente<sup>14</sup> basée sur des données françaises, mais limitée aux délivrances hospitalières, a montré que le taux de pénétration (proportion d'utilisation du biosimilaire par rapport à l'utilisation totale de la molécule) des biosimilaires d'anti-TNF-alpha est proche de 80%.

L'objectif de la présente étude était d'évaluer le niveau d'utilisation des biosimilaires pour les trois anti-TNF alpha disposant d'un biosimilaire en France: infliximab, etanercept et adalimumab. Pour chaque molécule, nous avons estimé le taux de pénétration total, ainsi que le taux de pénétration en fonction de la pathologie traitée, de la spécialité du prescripteur ou des caractéristiques des patients. Nous avons étudié trois populations : les initiateurs d'anti-TNF alpha après la commercialisation des biosimilaires, afin de comparer les initiateurs de biosimilaires aux initiateurs de médicaments de référence ; les utilisateurs en cours de traitement (utilisateurs prévalents) à la date de début de commercialisation des biosimilaires, afin de décrire l'évolution temporelle de leur traitement; et les utilisateurs en cours de traitement en 2021 afin d'obtenir l'information la plus récente de l'utilisation des biosimilaires en France. Pour ce faire, nous avons utilisé le Système National des Données de Santé (SNDS), base de données française exhaustive contenant les remboursements de soins de santé.

# METHODES

La présente étude est une étude d'utilisation du médicament, rétrospective et longitudinale, à visée descriptive.

## Source de données

---

Nous avons réalisé cette étude à partir du Système National des Données de Santé (SNDS) qui couvre l'intégralité de la population française, soit 67 millions d'habitants, et a largement été utilisé en France afin de mener des études en pharmaco-épidémiologie, aussi bien pour des études d'utilisation, de sécurité ou d'efficacité sur les produits de santé<sup>15-18</sup>. Depuis 2006, un identifiant unique individuel et pseudonymisé permet de relier les informations contenues dans deux bases de données principales : le DCIR (Datamart de Consommation Inter-Régimes, base de données nationale des remboursements de l'Assurance Maladie) et le PMSI (Programme de médicalisation des Systèmes d'Information, base de données nationales hospitalières). Le DCIR comprend des informations à l'échelle individuelle sur le remboursement des soins médicaux ambulatoires, des tests de laboratoire et des médicaments selon la classification internationale Anatomique, Thérapeutique et Chimique (ATC). Les dépenses de santé des patients atteints d'affection de longue durée (ALD) comme par exemple le cancer, le diabète ou les greffes d'organe sont intégralement prises en charge financièrement et leur diagnostic enregistré selon la Classification Internationale des Maladies, 10<sup>ème</sup> révision (CIM-10). Le PMSI renseigne, une fois le séjour terminé, les dates d'admission et de sortie de tout séjour hospitalier en France en établissement public ou privé. Les diagnostics médicaux, notamment le motif d'hospitalisation, sont codés selon la CIM-10 et les principales procédures médicale ou chirurgicale selon la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM) et se déclinent en diagnostic principal, relié ou associé.

## Période d'étude et population

---

Les noms, abréviations et dates de remboursement des produits de référence et biosimilaires des anti-TNF alpha considérés dans cette étude sont présentés dans l'annexe 1. Par simplification, nous emploierons le terme « anti-TNF alpha » pour désigner les trois molécules de la classe des anti-TNF alpha considérées dans cette étude dans la suite de ce rapport. Par ailleurs, nous avons exclu les délivrances de Nepexto®, Yuflyma® et Amsparity®, derniers biosimilaires à avoir été mis sur le marché, car elles ne représentaient qu'une très faible fraction des délivrances d'etanercept et d'adalimumab. La date de début de l'étude a été fixée différemment suivant la molécule étudiée, afin d'étudier les caractéristiques des patients à partir de la date de mise sur le marché du premier biosimilaire de chacune des molécules, c'est-à-dire :

- ❖ Le 27 janvier 2015 pour l'infliximab (code ATC L04AB02) ;
- ❖ Le 10 mai 2016 pour l'etanercept (code ATC L04AB01) ;
- ❖ Le 9 octobre 2018 pour l'adalimumab (code ATC L04AB04).

La date de fin d'étude a été fixée au 31 décembre 2021.

L'ensemble des utilisateurs (initiateurs ou utilisateurs prévalents) d'anti-TNF alpha entre 2014 et 2021 est étudié dans un premier temps pour analyser les délivrances des anti-TNF alpha. Puis nous avons décrit de manière plus approfondie trois populations de patients parmi les utilisateurs adultes, c'est-à-dire de plus de 18 ans, (afin d'identifier leur pathologie précisément) :

- ❖ (i) les initiateurs de traitement pendant la période d'étude, l'initiation ayant été définie comme une délivrance d'anti-TNF alpha sans autre délivrance d'anti-TNF alpha dans l'année précédente ;
- ❖ (ii) les utilisateurs prévalents de traitement à la date de début de l'étude, c'est-à-dire ayant reçu une délivrance d'un anti-TNF alpha pendant la période de couverture théorique par le traitement avant le début de l'étude (soit 56 jours pour l'infliximab et 28 jours pour l'etanercept et l'adalimumab, additionnée d'une période tampon de 90 jours) ;
- ❖ (iii) les utilisateurs ayant au moins une délivrance de traitement en 2021, initiateurs ou non, désignés par le terme utilisateurs de 2021.

La date index ou date d'inclusion dans l'étude a été définie comme la date de première délivrance d'anti-TNF alpha pour les initiateurs (i), la date de dernière délivrance avant le début de l'étude pour les utilisateurs prévalents (ii) et la première date de délivrance en 2021 pour les utilisateurs en cours de traitement de 2021 (iii). L'inclusion des groupes (i) et (ii) est schématisée en annexe 2.

## Caractéristiques des patients à l'inclusion

---

Les principales caractéristiques individuelles présentes dans le SNDS ont été définies à l'inclusion et décrites pour les différents groupes de patients (i), (ii) et (iii).

### Caractéristiques socio-démographiques et historique médical

Le sexe, l'âge (en 6 catégories), l'affiliation à la CMU, l'indice de défavorisation sociale, en quintiles, et la région de résidence ont été décrits à l'inclusion. L'indice de défavorisation sociale est basé, à l'échelle de la commune de résidence de la personne, sur le revenu médian des ménages rapporté aux unités de consommation, le pourcentage de diplômés du secondaire dans la population âgée de 15 ans et plus, le pourcentage de travailleurs ouvriers dans la population active et le taux de chômage dans la population active<sup>19</sup>.

Les comorbidités (par exemple cardiovasculaires ou métaboliques) ont été identifiées en utilisant des algorithmes définis dans des études antérieures<sup>20,21</sup>. Nous avons également identifié les délivrances de traitement par corticoïdes, anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), médicaments systémiques non biologiques et médicaments biologiques ou thérapies ciblées au cours de l'année précédant la date index. Les codes ATC des traitements inclus dans l'analyse sont exposés en annexe 3.

### Identification de la pathologie sous-jacente

Les molécules étudiées dans cette étude sont remboursées dans différentes indications spécifiées en annexe 4 : la polyarthrite rhumatoïde, la spondylarthrite ankylosante, le rhumatisme psoriasique, le psoriasis, l'hidradénite suppurée, la maladie de Crohn, la rectocolite hémorragique et l'uvéïte non infectieuse, suivant la molécule. L'indication donnant lieu à la prescription de l'anti-TNF alpha n'étant pas présente explicitement dans le SNDS, nous avons identifié la pathologie des sujets grâce aux critères ci-dessous :

- ❖ (a) Au moins une hospitalisation codée avec un code CIM-10 spécifique à la pathologie en tant que diagnostic principal (DP) ou relié (DR) dans les 5 années précédant la date index ;
- ❖ (b) Au moins une hospitalisation codée avec un code CIM-10 spécifique à la pathologie en tant que complication ou diagnostic associé dans l'année précédant la date index ;
- ❖ (c) Une affection longue durée codée avec un code CIM-10 spécifique à la pathologie dans les 5 ans précédant la date index ;
- ❖ (d) pour le psoriasis, en plus des définitions précédentes
  - Au moins 2 délivrances de dérivés de la vitamine D en formulation topique sur une période de 2 ans, dans les 5 ans précédant la date index ;
  - Au moins une séance de photothérapie dans les 5 ans précédant la date index.

Les différents codes utilisés dans cet algorithme sont spécifiés dans l'annexe 4.

Pour les patients pour lesquels plusieurs pathologies sont identifiées, la pathologie ayant l'indicateur le plus récent a été retenue. En cas de simultanéité d'événements pour des pathologies différentes, les critères (a) et (c) ont été privilégiés. En cas de nouvelle égalité, la pathologie ayant fait l'objet du plus grand nombre d'hospitalisations avec diagnostic en DP ou DR a été retenue. Les autres cas d'égalité ont été classés dans la catégorie « Pathologies multiples » et exclus de l'étude. Les patients sans pathologie identifiée parmi celles recherchées ont été classés dans la catégorie « Non classés ». Les patients catégorisés dans une pathologie hors AMM ont été exclus.

## Caractéristiques des patients au cours du suivi

---

### Durée de suivi

Les patients des groupes (i), initiateurs de traitement à partir du début de l'étude, et (ii), en cours de traitement avant le début de l'étude, ont été suivis entre la date index et, le premier des événements suivants :

- ❖ La date de fin d'étude, c'est-à-dire le 31 décembre 2021 ;
- ❖ La date de changement de traitement, incluant la modification pour un autre anti-TNF alpha ou pour une autre biothérapie ou une thérapie ciblée ;
- ❖ L'arrêt du traitement

### Switch

Un *switch* a été défini comme un couple de deux délivrances consécutives de deux produits différents de même principe actif. De fait, le *switch* peut être de trois formes : un *switch* du produit de référence vers un produit biosimilaire, identifié dans cette étude comme une « transition » ; un *switch* d'un biosimilaire vers le produit de référence, appelé « rétro-transition » ; un *switch* entre deux biosimilaires, appelé « bio-transition ». Le temps avant *switch* a été défini comme la durée de suivi entre la date index et la date de premier *switch*.

### Arrêt de traitement

Nous avons défini l'arrêt de traitement au cours du suivi par l'absence de délivrance pendant la période de couverture théorique de la molécule additionnée d'une période tampon de 90 jours. La date d'arrêt de traitement a été fixée à la date de la fin de la période tampon.

## Analyses statistiques

---

Nous avons tout d'abord analysé les délivrances pour l'ensemble des patients, afin d'estimer l'utilisation des anti-TNF alpha de référence et biosimilaires en France entière. Pour ce faire, nous avons calculé différents indicateurs annuels :

- ❖ Le taux d'initiation des biosimilaires : le nombre d'initiations par biosimilaire divisé par le nombre d'initiations globales de la molécule
- ❖ Le taux d'utilisation du produit de référence : le nombre de patients utilisant le produit princeps divisé par le nombre total de patients utilisant la molécule
- ❖ Le taux de transition : le nombre de transitions divisé par le nombre de patients éligibles à une transition, c'est-à-dire les patients ayant eu au moins une délivrance de produit princeps dans l'année.

Dans un second temps, nous avons décrit les populations (i), (ii) et (iii) (effectif et pourcentage pour les variables qualitatives, médiane, intervalle interquartile, moyenne et écart type pour les variables quantitatives).

Nous avons réalisé les extractions de données depuis le SNDS sur le logiciel SAS Enterprise Guide version 9.4 et les analyses descriptives et graphiques sur R version 3.5.2.

# RESULTATS

Les résultats de l'étude comportent plusieurs parties :

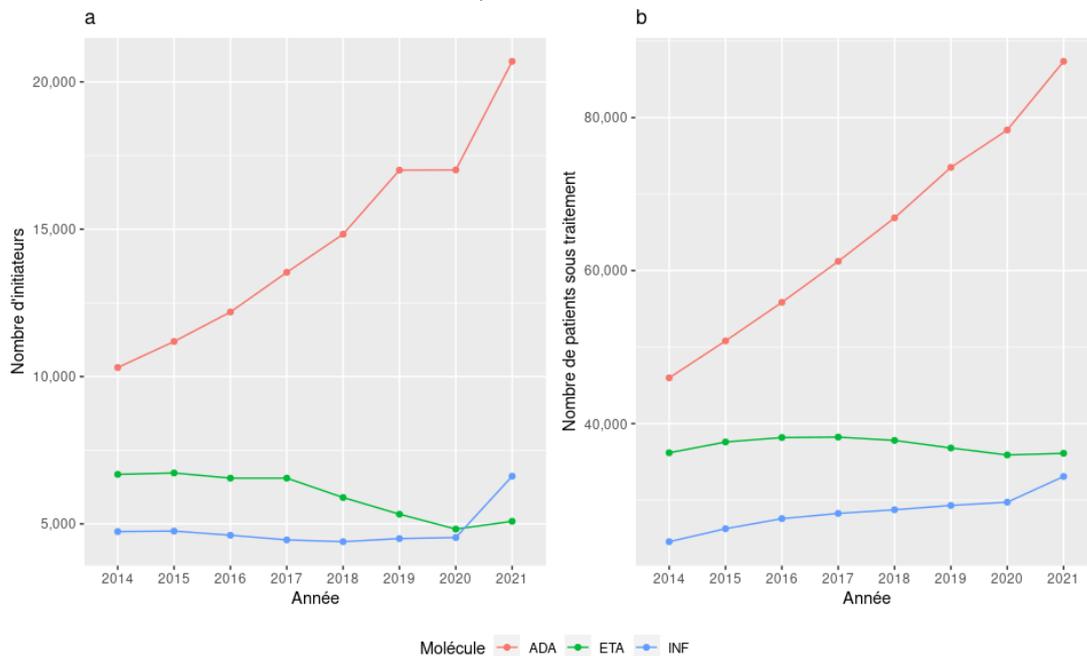
- ❖ l'analyse générale des délivrances d'anti-TNF alpha depuis l'arrivée des premiers biosimilaires ;
- ❖ l'analyse de la population des initiateurs adultes d'anti-TNF alpha depuis l'arrivée des premiers biosimilaires ;
- ❖ l'analyse de la population utilisateurs prévalents d'anti-TNF alpha au moment de l'arrivée des premiers biosimilaires ;
- ❖ l'analyse de la population d'adultes utilisateurs d'anti-TNF alpha en 2021.

## Analyse en population générale

### Utilisation des molécules

Entre 2014 et 2021, 188 591 patients ont initié un traitement par anti-TNF alpha, et nous avons dénombré 258 246 patients déjà utilisateurs d'anti-TNF alpha sur la période de 2014 à 2021. Le niveau d'utilisation de l'adalimumab a augmenté pendant la période d'étude, et celui-ci est resté stable pour l'infliximab et l'etanercept. Le nombre d'initiations par l'adalimumab est passé de 10 306 en 2014 à 20 693 en 2021, pour un total de 87 347 utilisateurs en 2021. Le nombre d'initiations par l'etanercept est passé de 6 681 en 2014 à 5 088 en 2021, pour un total de 36 112 utilisateurs en 2021. Le nombre d'initiations par l'infliximab est passé de 4 739 en 2014 à 6 617 en 2021, pour un total de 33 084 utilisateurs en 2021. (Figure 1)

**FIGURE1 : NOMBRE DE PATIENTS INITIANT UN TRAITEMENT PARANTI-TNF ALPHA (A) ET NOMBRE DE PATIENTS SOUS TRAITEMENT (B) ENTRE 2014 ET 2021. ADA, ETA ET INF SONT DES ABBREVIATIONS POUR ADALIMUMAB, ETANERCEPT ET INFILIXIMAB.**



### Niveau d'utilisation du biosimilaire comparé au produit de référence

#### Initiations

Globalement, la proportion d'initiation par un produit biosimilaire a augmenté au cours du temps. Le taux de croissance des initiations a été plus important pour l'infliximab que pour l'etanercept et l'adalimumab, avec 71% d'initiations au cours de la deuxième année de mise sur le marché, contre 45% pour l'adalimumab et 23% pour l'etanercept. En 2021, les initiations par biosimilaire représentaient 94% des initiations par infliximab (après 7 ans de recul), 67% pour l'etanercept (après 6 ans de recul), et 59% pour l'adalimumab (après 4 ans de recul).

### Transitions

Par ailleurs, le taux de transition parmi les patients éligibles au switch (c'est-à-dire ayant reçu une délivrance de produit princeps dans l'année) était plus important pour l'infliximab (au maximum 42%) en comparaison à l'etanercept (12% au maximum) et à l'adalimumab (10% au maximum).

Par conséquent, le produit princeps ne représentait plus que 18% de l'utilisation totale de l'infliximab en 2021, contre 59% pour l'etanercept et 61% pour l'adalimumab. (Figure 2)

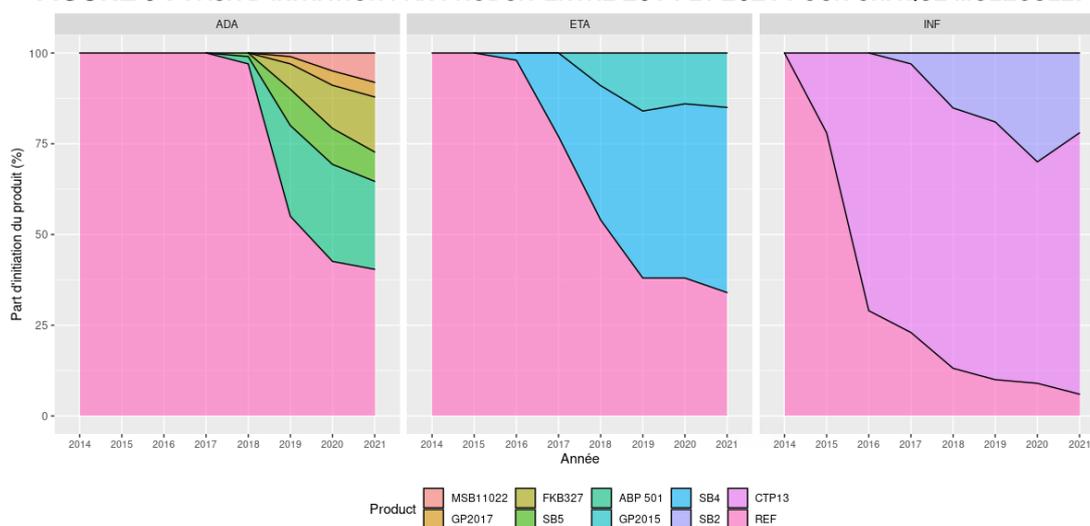
**FIGURE 2 : TAUX D'INITIATION PAR BIOSIMILAIRE, DE TRANSITION ET DE PREVALENCE DU PRINCEPS PARMI LES ANTI-TNF ALPHA ENTRE 2014 ET 2021.**



### Niveau d'utilisation des différents noms de marque des biosimilaires

Sous l'angle produit, le premier biosimilaire commercialisé (CTP13, SB4 et ABR501 pour respectivement l'infliximab, l'etanercept et l'adalimumab) atteint la plus grande part de marché par rapport à ses concurrents (respectivement 72%, 51% et 24% des initiations de chacune des molécules en 2021). (Figure 3)

**FIGURE 3 : TAUX D'INITIATION PAR PRODUIT ENTRE 2014 ET 2021 POUR CHAQUE MOLECULE.**



## CONCLUSION INTERMEDIAIRE

Les biosimilaires de l'infliximab présentent une plus grande pénétration que les biosimilaires des deux autres anti-TNF alpha étudiés, aussi bien pour l'initiation que pour le switch. Les taux de pénétrations des biosimilaires de l'adalimumab et de l'etanercept sont proches (respectivement 67% et 59%) malgré une commercialisation des biosimilaires de l'adalimumab 2 ans plus tard. L'adalimumab est l'anti-TNF alpha qui présente le nombre le plus important de biosimilaires différents.

## Caractéristiques des initiateurs adultes

La population (i), regroupant les initiateurs d'anti-TNF alpha à partir du début de l'étude, était constituée de 28 368 initiateurs d'infliximab (dont 78% d'initiateurs de biosimilaires), 29 678 d'etanercept (dont 46% d'initiateurs de biosimilaires) et 54 009 d'adalimumab (dont 54% d'initiateurs de biosimilaires).

### Caractéristiques à l'inclusion

Les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient très proches entre initiateurs de biosimilaire et de produit de référence. Nous rapportons pour chacun des anti-TNF alpha étudiés les caractéristiques des patients pris dans leur ensemble.

#### ***Infliximab***

Les femmes représentaient 52% des nouveaux utilisateurs d'infliximab, ceux-ci étant âgés en moyenne de 44 ans et sans déséquilibre dans les quintiles d'index de défavorisation. Un total de 14% étaient affiliés à la CMU. La plupart des patients nouvellement traités par infliximab l'étaient pour une maladie inflammatoire chronique de l'intestin (40% de maladie de Crohn et 21% de rectocolite hémorragique), puis pour des pathologies rhumatologiques (16% de spondylarthrite ankylosante, 8% de polyarthrite rhumatoïde et 2% de rhumatisme psoriasique) et enfin pour le psoriasis (4%).

#### ***Etanercept***

Les femmes représentaient 63% des nouveaux utilisateurs d'etanercept, ceux-ci étant âgés en moyenne de 51 ans et sans déséquilibre dans les quintiles d'index de défavorisation. Un total de 9% étaient affiliés à la CMU. Les pathologies rhumatologiques représentaient 83% des initiations (35% de spondylarthrite ankylosante, 42% de polyarthrite rhumatoïde et 6% de rhumatisme psoriasique) alors que le psoriasis uniquement 7%.

#### ***Adalimumab***

Les femmes représentaient 55% des nouveaux utilisateurs d'adalimumab, ceux-ci étant âgés en moyenne de 44 ans et sans déséquilibre dans les quintiles d'index de défavorisation. Un total de 10% étaient affiliés à la CMU. La plupart des patients nouvellement traités par adalimumab l'étaient pour une maladie inflammatoire chronique de l'intestin (26% de maladie de Crohn et 14% de rectocolite hémorragique), pour des pathologies rhumatologiques (25% de spondylarthrite ankylosante, 12% de polyarthrite rhumatoïde et 4% de rhumatisme psoriasique), et dans une moindre mesure pour des pathologies dermatologiques (9%) et pour l'uvéïte (2%).

**TABLE 1 : CARACTERISTIQUES DES PATIENTS INITIATEURS PAR MOLECULE ET TYPE DE PRODUIT**

	Infliximab			Etanercept			Adalimumab		
	Biosimilaire	Référence	Total	Biosimilaire	Référence	Total	Biosimilaire	Référence	Total
<b>Effectif</b>	22240 (78)	6128 (22)	28368 (100)	13669 (46)	16009 (54)	29678 (100)	29186 (54)	24823 (46)	54009 (100)
<b>Année d'inclusion</b>	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2015	975 (4)	2741 (45)	3716 (13)	-	-	-	-	-	-
2016	2846 (13)	1060 (17)	3906 (14)	122 (1)	3713 (23)	3835 (13)	-	-	-
2017	2953 (13)	819 (13)	3772 (13)	1465 (11)	4667 (29)	6132 (21)	-	-	-
2018	3229 (15)	485 (8)	3714 (13)	2654 (19)	2837 (18)	5491 (19)	466 (2)	2847 (11)	3313 (6)
2019	3431 (15)	383 (6)	3814 (13)	3238 (24)	1753 (11)	4991 (17)	7444 (26)	8380 (34)	15824 (29)
2020	3466 (16)	335 (5)	3801 (13)	2931 (21)	1557 (10)	4488 (15)	9373 (32)	6408 (26)	15781 (29)
2021	5340 (24)	305 (5)	5645 (20)	3259 (24)	1482 (9)	4741 (16)	11903 (41)	7188 (29)	19091 (35)
<b>Femmes</b>	11452 (51)	3216 (52)	14668 (52)	8496 (62)	10153 (63)	18649 (63)	16177 (55)	13783 (56)	29960 (55)
<b>Âge à l'inclusion</b>	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Moyenne (ET)	43.8 (16.2)	43.7 (16.1)	43.7 (16.2)	52 (15.2)	50.5 (15.2)	51.2 (15.2)	45.2 (15)	43.6 (15.4)	44.4 (15.2)
18-29	5193 (23)	1433 (23)	6626 (23)	1087 (8)	1431 (9)	2518 (8)	5112 (18)	5301 (21)	10413 (19)
30-39	4750 (21)	1289 (21)	6039 (21)	2133 (16)	2720 (17)	4853 (16)	6215 (21)	5560 (22)	11775 (22)
40-49	4308 (19)	1250 (20)	5558 (20)	2621 (19)	3549 (22)	6170 (21)	6335 (22)	5273 (21)	11608 (21)
50-59	3797 (17)	1029 (17)	4826 (17)	3377 (25)	3776 (24)	7153 (24)	6089 (21)	4486 (18)	10575 (20)
60-69	2598 (12)	707 (12)	3305 (12)	2516 (18)	2669 (17)	5185 (17)	3628 (12)	2718 (11)	6346 (12)
70+	1594 (7)	420 (7)	2014 (7)	1935 (14)	1864 (12)	3799 (13)	1807 (6)	1485 (6)	3292 (6)
<b>Indice de défavorisation</b>	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1 (plus favorisé)	4090 (18)	937 (15)	5027 (18)	2329 (17)	3006 (19)	5335 (18)	5235 (18)	4483 (18)	9718 (18)

2	4228 (19)	1043 (17)	5271 (19)	2757 (20)	3174 (20)	5931 (20)	5834 (20)	4853 (20)	10687 (20)
3	4385 (20)	1117 (18)	5502 (19)	2887 (21)	3203 (20)	6090 (21)	6018 (21)	5047 (20)	11065 (20)
4	4276 (19)	1260 (21)	5536 (20)	2780 (20)	3016 (19)	5796 (20)	5651 (19)	4814 (19)	10465 (19)
5 (plus défavorisé)	4632 (21)	1286 (21)	5918 (21)	2493 (18)	2947 (18)	5440 (18)	5384 (18)	4680 (19)	10064 (19)
Donnée manquante	629 (3)	485 (8)	1114 (4)	423 (3)	663 (4)	1086 (4)	1064 (4)	946 (4)	2010 (4)
<b>Affiliation à la CMU</b>	3261 (15)	836 (14)	4097 (14)	1268 (9)	1371 (9)	2639 (9)	2878 (10)	2374 (10)	5252 (10)
<b>Pathologie</b>	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Gastro-entérologie</b>	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Maladie de Crohn	8828 (40)	2584 (42)	11412 (40)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	6230 (21)	7667 (31)	13897 (26)
Rectocolite hémorragique	4830 (22)	1127 (18)	5957 (21)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2980 (10)	4408 (18)	7388 (14)
<b>Rhumatologie</b>	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Polyarthrite rhumatoïde	1726 (8)	476 (8)	2202 (8)	6475 (47)	5869 (37)	12344 (42)	4406 (15)	1864 (8)	6270 (12)
Spondylartrite ankylosante	3597 (16)	820 (13)	4417 (16)	4729 (35)	5600 (35)	10329 (35)	9451 (32)	4152 (17)	13603 (25)
Rhumatisme psoriasique	482 (2)	148 (2)	630 (2)	732 (5)	955 (6)	1687 (6)	1541 (5)	708 (3)	2249 (4)
<b>Dermatologie</b>	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Psoriasis	922 (4)	304 (5)	1226 (4)	618 (5)	1395 (9)	2013 (7)	2166 (7)	2171 (9)	4337 (8)
Hidradénite suppurée	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	69 (0)	376 (2)	445 (1)
<b>Ophtalmologie</b>	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Uvéite	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	231 (1)	596 (2)	827 (2)
<b>Indéterminée</b>	1855 (8)	669 (11)	2524 (9)	1115 (8)	2190 (14)	3305 (11)	2112 (7)	2881 (12)	4993 (9)
<b>Médicaments reçus avant la date index</b>	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Corticoïdes	14917 (67)	4034 (66)	18951 (67)	9404 (69)	10398 (65)	19802 (67)	19622 (67)	16927 (68)	36549 (68)
AINS	8081 (36)	2119 (35)	10200 (36)	9133 (67)	10585 (66)	19718 (66)	16397 (56)	10033 (40)	26430 (49)
Traitement systémique non biologique	11834 (53)	3111 (51)	14945 (53)	8087 (59)	7703 (48)	15790 (53)	15143 (52)	12657 (51)	27800 (51)

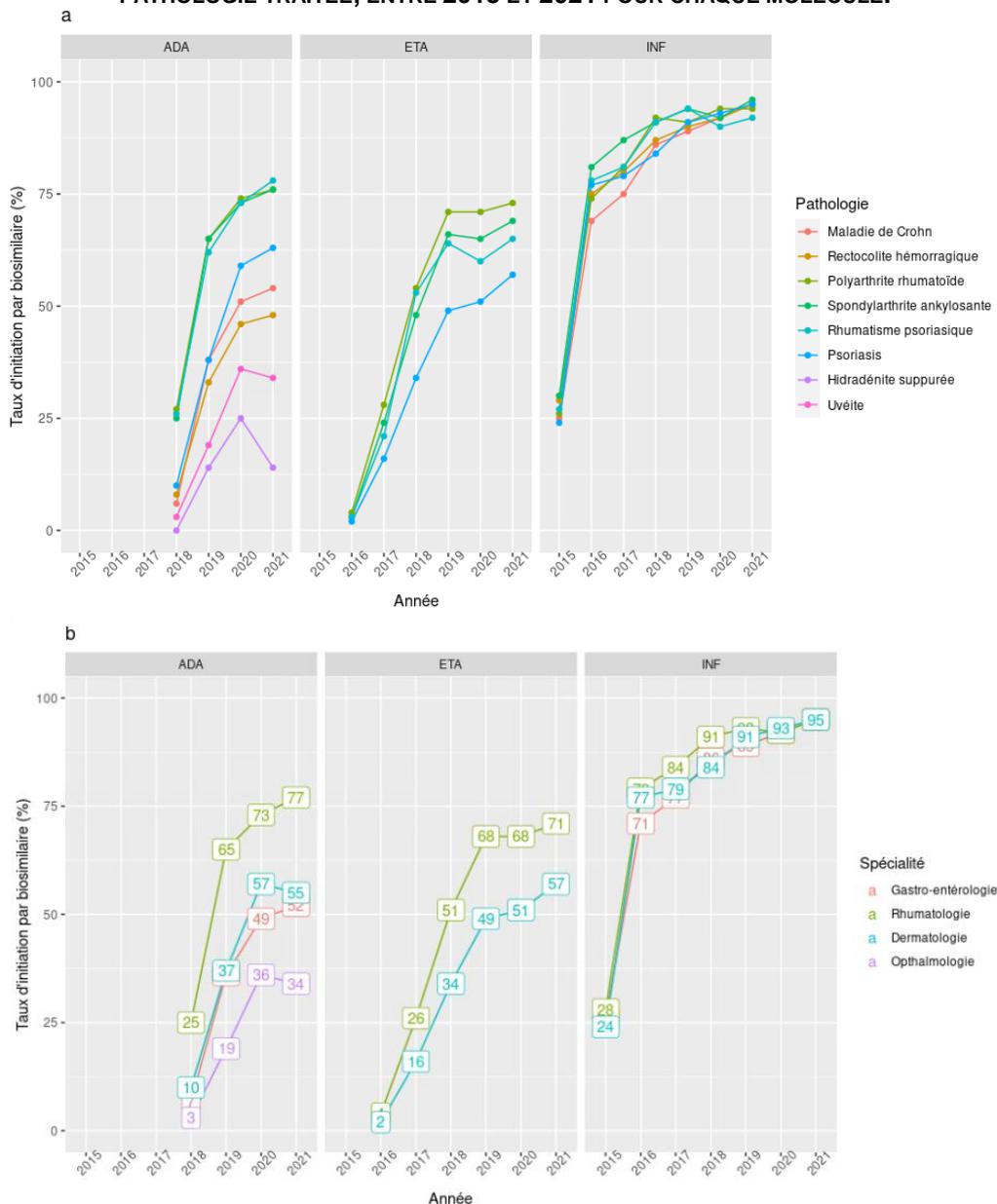
Thérapie ciblée ou biologique	3096 (14)	510 (8)	3606 (13)	2334 (17)	2608 (16)	4942 (17)	3398 (12)	2492 (10)	5890 (11)
<b>Antécédents de comorbidités</b>	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Diabète	1542 (7)	458 (7)	2000 (7)	1128 (8)	1237 (8)	2365 (8)	1463 (5)	1236 (5)	2699 (5)
Hypertension	1706 (8)	568 (9)	2274 (8)	907 (7)	1126 (7)	2033 (7)	943 (3)	816 (3)	1759 (3)
Dyslipidémie	542 (2)	183 (3)	725 (3)	266 (2)	340 (2)	606 (2)	273 (1)	218 (1)	491 (1)
BPCO	994 (4)	315 (5)	1309 (5)	522 (4)	640 (4)	1162 (4)	648 (2)	517 (2)	1165 (2)
Obésité	1292 (6)	375 (6)	1667 (6)	643 (5)	858 (5)	1501 (5)	996 (3)	814 (3)	1810 (3)
Maladie cardiaque	2076 (9)	591 (10)	2667 (9)	1280 (9)	1464 (9)	2744 (9)	1679 (6)	1432 (6)	3111 (6)
Insuffisance hépatique	864 (4)	246 (4)	1110 (4)	354 (3)	397 (2)	751 (3)	470 (2)	376 (2)	846 (2)
Insuffisance rénale	310 (1)	111 (2)	421 (1)	188 (1)	203 (1)	391 (1)	144 (0)	151 (1)	295 (1)
Cancer	1834 (8)	552 (9)	2386 (8)	900 (7)	1032 (6)	1932 (7)	1225 (4)	1092 (4)	2317 (4)
Tabac	1306 (6)	359 (6)	1665 (6)	375 (3)	449 (3)	824 (3)	563 (2)	567 (2)	1130 (2)
Transplantation	164 (1)	50 (1)	214 (1)	96 (1)	150 (1)	246 (1)	33 (0)	39 (0)	72 (0)
<b>Durée de suivi, moyenne (ET)</b>	1.6 (1.5)	2.5 (2.2)	1.8 (1.8)	1.3 (1.2)	1.8 (1.7)	1.6 (1.5)	1 (0.8)	1.2 (0.9)	1.1 (0.8)
<b>Durée de suivi, médiane (IQR)</b>	1 (0.5-2.4)	1.6 (0.6-4.3)	1.1 (0.5-2.7)	0.9 (0.4-2.1)	1.1 (0.4-3)	1 (0.4-2.5)	0.8 (0.4-1.4)	0.9 (0.4-1.9)	0.8 (0.4-1.6)
<b>Nombre de délivrances, moyenne (ET)</b>	11.9 (11.2)	16.8 (15.7)	13 (12.4)	14.2 (13.4)	17.3 (17.9)	15.9 (16)	11 (9.1)	13.1 (11.2)	12 (10.2)
<b>Arrêt de traitement, switch ou décès</b>	10966 (49)	4068 (66)	15034 (53)	6836 (50)	10504 (66)	17340 (58)	10524 (36)	10588 (43)	21112 (39)
<b>Transitions</b>	894 (4)	2364 (39)	3258 (11)	239 (2)	1791 (11)	2030 (7)	433 (1)	1670 (7)	2103 (4)
Durée avant switch, médiane (IQR)	0.9 (0.4-1.7)	1.7 (0.6-2.8)	1.5 (0.5-2.6)	0.9 (0.4-1.7)	1.7 (0.8-2.7)	1.6 (0.7-2.6)	0.6 (0.3-1)	0.6 (0.2-1.2)	0.6 (0.3-1.2)
<b>Rétro-transitions</b>	1324 (6)	483 (8)	1807 (6)	765 (6)	583 (4)	1348 (5)	1848 (6)	480 (2)	2328 (4)
Durée avant switch, médiane (IQR)	0.5 (0.2-1.2)	2.2 (1-3.3)	0.7 (0.3-1.8)	0.4 (0.2-1)	2.3 (1.3-3.2)	1 (0.3-2.3)	0.3 (0.1-0.7)	0.9 (0.4-1.6)	0.4 (0.2-0.9)
<b>Biotransitions</b>	2573 (12)	352 (6)	2925 (10)	342 (3)	56 (0)	398 (1)	786 (3)	82 (0)	868 (2)
Durée avant switch, médiane (IQR)	1.2 (0.5-2.3)	3.5 (2.4-4.8)	1.4 (0.6-2.6)	0.6 (0.3-1.2)	2.8 (1.6-3.6)	0.7 (0.3-1.5)	0.4 (0.2-0.9)	1.3 (0.7-1.8)	0.5 (0.2-1.1)

L'usage des corticoïdes était relativement comparable entre les différents groupes de patients selon l'anti-TNF alpha, avec deux patients sur trois ayant reçu au moins une délivrance de corticoïdes dans l'année précédant l'initiation. Respectivement, 36%, 66% et 49% des initiateurs d'infliximab, etanercept et adalimumab avaient eu une délivrance d'AINS avant initiation. Ils avaient également reçu un traitement systémique non biologique dans environ la moitié des cas, et un autre traitement biologique ou une thérapie ciblée dans 11 à 17% des cas. La répartition des comorbidités était similaire entre les différents utilisateurs d'anti-TNF alpha.

### Initiation par biosimilaire selon la spécialité et la localisation géographique du patient

Le taux d'initiation des biosimilaires était très différent selon les pathologies ou la spécialité du prescripteur, à l'exception de l'infliximab (taux d'initiation comparable selon les pathologies ou les spécialités du prescripteur). Les biosimilaires d'adalimumab et d'etanercept étaient plus utilisés en rhumatologie, puis en dermatologie, puis en gastro-entérologie, et enfin en ophtalmologie. (Figure 4)  
Le taux d'initiation des biosimilaires était également différent selon les régions de délivrances, avec notamment des taux d'utilisation de biosimilaires moins importants dans les DOM-TOM et en Corse. (Annexe 5)

**FIGURE 4 : TAUX D'INITIATION PAR UN BIOSIMILAIRE SELON LA PATHOLOGIE (A) ET LA SPECIALITE (B) DE LA PATHOLOGIE TRAITEE, ENTRE 2015 ET 2021 POUR CHAQUE MOLECULE.**



## Suivi des dispensations des patients initiant un anti-TNF alpha au cours du temps

### **Infliximab**

Pendant la période de suivi, 39% (n = 2364) des patients ayant initié un traitement par le produit de référence de l'infliximab ont changé de produit pour un biosimilaire, après une durée médiane de 1,7 ans post initiation. Parmi eux, moins d'un cinquième (n = 483, 8% de l'ensemble) sont revenus au médicament de référence 6 mois plus tard. D'autre part, parmi les initiateurs de biosimilaires de l'infliximab, 6% (n = 1324) ont rétro-transitionné vers le produit de référence en médiane 6 mois après l'initiation du traitement, et 12% (n = 2573) ont bio-transitionné vers un autre biosimilaire 1,2 ans après initiation.

### **Etanercept**

Pendant la période de suivi, 11% (n = 1791) des patients ayant initié un traitement par le produit de référence de l'etanercept ont changé de produit pour un biosimilaire, après une durée médiane de 1,7 ans post initiation. Parmi eux, environ un tiers (n = 583, 4% de l'ensemble) sont revenus au médicament de référence environ 6 mois plus tard. D'autre part, parmi les initiateurs de biosimilaires de l'etanercept, 6% (n = 765) ont rétro-transitionné vers le produit de référence en médiane moins de 6 mois après l'initiation du traitement, et 3% (n = 342) ont bio-transitionné vers un autre biosimilaire environ 6 mois après initiation.

### **Adalimumab**

Pendant la période de suivi, 7% (n = 1670) des patients ayant initié un traitement par le produit de référence de l'adalimumab ont changé de produit pour un biosimilaire, après une durée médiane de 0,6 ans post initiation. Parmi eux, environ un quart (n = 480, 2% de l'ensemble) sont revenus au médicament de référence moins de 6 mois plus tard. D'autre part, parmi les initiateurs de biosimilaires de l'adalimumab, 6% (n = 1848) ont rétro-transitionné vers le produit de référence moins de 6 mois après l'initiation du traitement, et 3% (n = 786) ont bio-transitionné vers un autre biosimilaire 0,4 ans après initiation.

Un diagramme de flux des différents parcours de *switchs* des patients est présenté en Annexe 6.

## CONCLUSION INTERMEDIAIRE

Les caractéristiques des patients ayant **initié** un anti-TNF alpha pendant la période d'étude étaient globalement similaires entre produit de référence et produit biosimilaire.

A l'exception de l'infliximab, dont la délivrance se fait à l'hôpital, nous avons observé des différences de pratiques en termes d'utilisation des biosimilaires, selon les régions et selon les pathologies traitées, les pathologies rhumatologiques ayant une croissance du taux d'initiation par biosimilaire plus rapide et importante que les pathologies gastroentérologiques ou dermatologiques.

## Caractéristiques des utilisateurs adultes à la date de commercialisation des biosimilaires

La population (ii), représentant les patients déjà traités par anti-TNF alpha au moment du début de l'étude (janvier 2015 pour l'infliximab, mai 2016 pour l'etanercept et octobre 2018 pour l'adalimumab), était constituée de 20 255 utilisateurs d'infliximab, 31 038 d'etanercept et 53 381 d'adalimumab, pour un total de 104 674 utilisateurs adultes au moment de la commercialisation des premiers biosimilaires pour chacun des anti-TNF alpha.

### Caractéristiques à l'inclusion

#### **Infliximab**

Les femmes représentaient 51% des utilisateurs d'infliximab, ceux-ci étant âgés en moyenne de 45 ans et sans déséquilibre dans les quintiles d'index de défavorisation. Un total de 9% étaient affiliés à la CMU. La plupart des patients traités par infliximab l'étaient pour une maladie inflammatoire chronique de l'intestin (42% de maladie de Crohn et 14% de rectocolite hémorragique), puis pour des pathologies rhumatologiques (24% de spondylarthrite ankylosante, 10% de polyarthrite rhumatoïde et 4% de rhumatisme psoriasique) et enfin pour le psoriasis (5%).

### ***Etanercept***

Les femmes représentaient 56% des utilisateurs d'etanercept, ceux-ci étant âgés en moyenne de 53 ans et sans déséquilibre dans les quintiles d'index de défavorisation. Un total de 5% étaient affiliés à la CMU. Les pathologies rhumatologiques représentaient 84% des initiations (36% de spondylarthrite ankylosante, 41% de polyarthrite rhumatoïde et 7% de rhumatisme psoriasique) et le psoriasis 11%.

### ***Adalimumab***

Les femmes représentaient 50% des utilisateurs d'adalimumab, ceux-ci étant âgés en moyenne de 47 ans et sans déséquilibre dans les quintiles d'index de défavorisation. Un total de 7% étaient affiliés à la CMU. La plupart des patients traités par adalimumab l'étaient pour une maladie inflammatoire chronique de l'intestin (32% de maladie de Crohn et 9% de rectocolite hémorragique) et pour des pathologies rhumatologiques (25% de spondylarthrite ankylosante, 14% de polyarthrite rhumatoïde et 5% de rhumatisme psoriasique), pour des pathologies dermatologiques (10%) et enfin pour l'uvéïte (1%).

**TABLE 2 : CARACTERISTIQUES DES UTILISATEURS PREVALENTS PAR MOLECULE**

	Infliximab	Etanercept	Adalimumab
<b>Effectif</b>	20255	31038	53381
<b>Femmes</b>	10306 (51)	17363 (56)	26738 (50)
<b>Âge à l'inclusion</b>	-	-	-
Moyenne (ET)	45 (15.3)	53.3 (14.5)	46.7 (15.2)
18-29	3753 (19)	1716 (6)	8039 (15)
30-39	4149 (20)	3984 (13)	10654 (20)
40-49	4634 (23)	6665 (21)	11995 (22)
50-59	3875 (19)	7771 (25)	11120 (21)
60-69	2569 (13)	6725 (22)	7459 (14)
70+	1275 (6)	4177 (13)	4114 (8)
<b>Indice de défavorisation</b>	-	-	-
1 (plus favorisé)	3569 (18)	5610 (18)	9541 (18)
2	3711 (18)	6120 (20)	10708 (20)
3	4058 (20)	6298 (20)	10794 (20)
4	4025 (20)	6191 (20)	10484 (20)
5 (plus défavorisé)	4113 (20)	5699 (18)	10048 (19)
<b>Affiliation à la CMU</b>	779 (4)	1120 (4)	1806 (3)
<b>Pathologie</b>	1767 (9)	1627 (5)	3511 (7)
<b>Gastro-entérologie</b>	-	-	-
Maladie de Crohn	-	-	-
Rectocolite hémorragique	8507 (42)	0 (0)	17222 (32)
<b>Rhumatologie</b>	2785 (14)	0 (0)	5008 (9)
Polyarthrite rhumatoïde	-	-	-
Spondylartrite ankylosante	2032 (10)	12824 (41)	7366 (14)
Rhumatisme psoriasique	4825 (24)	11191 (36)	13247 (25)
<b>Dermatologie</b>	733 (4)	2258 (7)	2432 (5)
Psoriasis	-	-	-
Hidradénite suppurée	1076 (5)	3282 (11)	5084 (10)
<b>Ophtalmologie</b>	0 (0)	0 (0)	210 (0)
Uvéite	-	-	-
<b>Indéterminée</b>	0 (0)	0 (0)	536 (1)
<b>Médicaments reçus avant la date index</b>	297 (1)	1483 (5)	2276 (4)
Corticoïdes	-	-	-
AINS	10860 (54)	16776 (54)	27537 (52)

Traitement systémique non biologique	7511 (37)	17881 (58)	21038 (39)
Thérapie ciblée ou biologique	9026 (45)	11825 (38)	18653 (35)
<b>Antécédents de comorbidités</b>	333 (2)	763 (2)	1543 (3)
Diabète	-	-	-
Hypertension	1188 (6)	2200 (7)	2701 (5)
Dyslipidémie	1555 (8)	2064 (7)	2060 (4)
BPCO	550 (3)	473 (2)	537 (1)
Obésité	792 (4)	870 (3)	1124 (2)
Maladie cardiaque	1314 (6)	1034 (3)	1478 (3)
Insuffisance hépatique	1478 (7)	2845 (9)	3497 (7)
Insuffisance rénale	658 (3)	548 (2)	911 (2)
Cancer	218 (1)	293 (1)	330 (1)
Tabac	1114 (5)	1400 (5)	2210 (4)
Transplantation	871 (4)	431 (1)	915 (2)
<b>Durée de suivi, moyenne (ET)</b>	37 (0)	53 (0)	79 (0)
<b>Durée de suivi, médiane (IQR)</b>	4.4 (2.7)	3.8 (2.2)	2.5 (1.1)
<b>Nombre de délivrances, moyenne (ET)</b>	5.3 (1.6-7)	5.1 (1.5-5.7)	3.2 (1.6-3.3)
<b>Arrêt de traitement, switch ou décès</b>	28.5 (19.2)	33.9 (23.6)	25.1 (14.5)
<b>Transitions</b>	11623 (57)	16852 (54)	21249 (40)
Durée avant switch, médiane (IQR)	9731 (48)	6066 (20)	9717 (18)
<b>Rétro-transitions</b>	3.1 (2.3-3.9)	2.9 (2.2-3.6)	1.1 (0.7-1.8)
Durée avant switch, médiane (IQR)	2100 (10)	2260 (7)	3223 (6)
<b>Biotransitions</b>	3.6 (2.4-4.9)	3.5 (2.8-4.3)	1.6 (1.1-2.3)
Durée avant switch, médiane (IQR)	2011 (10)	166 (1)	592 (1)
<b>Arrêt de traitement, switch ou décès</b>	5.1 (3.5-5.5)	3.8 (3.1-4.7)	1.8 (1.3-2.5)

## Suivi prospectif des dispensations des patients déjà sous traitement par anti-TNF alpha au début de l'étude

### **Infliximab**

Pendant la période de suivi, 48% (n = 9731) des utilisateurs prévalents d'infliximab avant arrivée des biosimilaires ont finalement transitionné vers un biosimilaire, après une durée médiane de 3,1 ans post inclusion. Parmi eux, environ un cinquième (n = 2100, 10% de l'ensemble) sont revenus au médicament de référence en médiane 6 mois plus tard ; de même, un cinquième (n = 2011, 10% de l'ensemble) des sujets ayant changé de traitement pour un biosimilaire ont changé à nouveau pour un second biosimilaire, en médiane deux ans après leur premier switch.

### **Etanercept**

Pendant la période de suivi, 20% (n = 6066) des utilisateurs prévalents d'etanercept avant arrivée des biosimilaires ont finalement transitionné vers un biosimilaire, après une durée médiane de 2,9 ans post inclusion. Parmi eux, environ un tiers (n = 2260, 7% de l'ensemble) sont revenus au médicament de référence environ 6 mois plus tard ; seuls 166 patients (1% de l'ensemble) ayant changé de traitement pour un biosimilaire ont changé à nouveau pour un second biosimilaire, en médiane un an après leur premier switch.

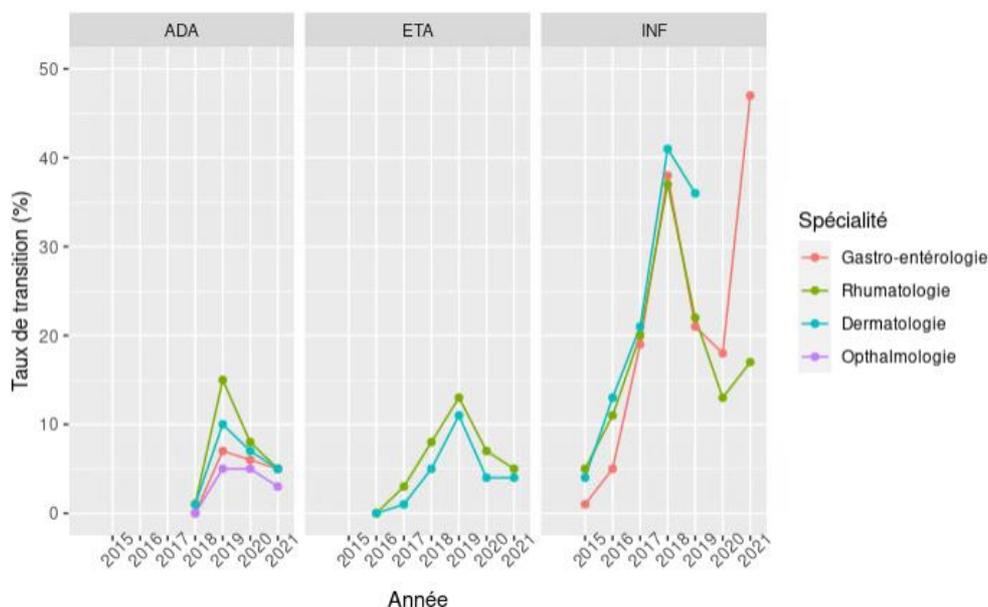
### **Adalimumab**

Pendant la période de suivi, 18% (n = 9717) des utilisateurs prévalents d'adalimumab avant arrivée des biosimilaires ont finalement transitionné vers un biosimilaire, après une durée médiane de 1,1 an post inclusion. Parmi eux, environ un tiers (n = 3223, 6% de l'ensemble) sont revenus au médicament de référence environ 6 mois plus tard ; seuls 592 (1% de l'ensemble) patients ayant changé de traitement pour un biosimilaire ont changé à nouveau pour un second biosimilaire, en médiane un an après leur premier switch.

Un diagramme de flux des différents parcours de *switchs* des patients est présenté en Annexe 6.

Transition vers un biosimilaire selon la spécialité : comme pour l'initiation par biosimilaire, nous avons remarqué une tendance à un taux de transition plus important en rhumatologie qu'en dermatologie, gastro-entérologie ou ophtalmologie. (Figure 5)

**FIGURE 5 : TAUX DE TRANSITION VERS UN BIOSIMILAIRE DES UTILISATEURS PREVALENTS AVANT MISE SUR LE MARCHE DES BIOSIMILAIRES SELON LA SPECIALITE DE LA PATHOLOGIE TRAITEE, ENTRE 2015 ET 2021 POUR CHAQUE MOLECULE.**



## CONCLUSION INTERMEDIAIRE

Comme pour l'initiation, le taux de transition vers un biosimilaire était dépendant de la molécule (taux plus important avec l'infliximab délivré à l'hôpital) et de la pathologie (tendance à un switch plus important en rhumatologie notamment).

## Caractéristiques des utilisateurs adultes en 2021

La population (iii), représentant l'ensemble des patients sous traitement en 2021, initiateurs ou utilisateurs encore sous traitement, était constituée de 29 836 utilisateurs prévalents d'infliximab (82% de biosimilaires), 34 626 d'etanercept (41% de biosimilaires) et 82 633 d'adalimumab (39% de biosimilaires), pour un total de 147 095 utilisateurs adultes prévalents en 2021.

### Caractéristiques à l'inclusion

#### *Infliximab*

Les femmes représentaient 49% des utilisateurs d'infliximab, ceux-ci étant âgés en moyenne de 45 ans et sans déséquilibre dans les quintiles d'index de défavorisation. Un total de 12% étaient affiliés à la CMU. La plupart des patients nouvellement traités par infliximab l'étaient pour une maladie inflammatoire chronique de l'intestin (47% de maladie de Crohn et 18% de rectocolite hémorragique), puis pour des pathologies rhumatologiques (19% de spondylarthrite ankylosante, 6% de polyarthrite rhumatoïde et 3% de rhumatisme psoriasique) et enfin pour le psoriasis (3%).

#### *Etanercept*

Les femmes représentaient 56% des utilisateurs d'etanercept, ceux-ci étant âgés en moyenne de 55 ans et sans déséquilibre dans les quintiles d'index de défavorisation. Un total de 7% étaient affiliés à la CMU. Les pathologies rhumatologiques représentaient 87% des initiations (38% de spondylarthrite ankylosante, 43% de polyarthrite rhumatoïde et 6% de rhumatisme psoriasique) et le psoriasis 6%.

#### *Adalimumab*

Les femmes représentaient 51% des utilisateurs d'adalimumab, ceux-ci étant âgés en moyenne de 47 ans et sans déséquilibre dans les quintiles d'index de défavorisation. Un total de 8% étaient affiliés à la CMU. La plupart des patients nouvellement traités par adalimumab l'étaient pour une maladie inflammatoire chronique de l'intestin (29% de maladie de Crohn et 11% de rectocolite hémorragique), pour des pathologies rhumatologiques (26% de spondylarthrite ankylosante, 13% de polyarthrite rhumatoïde et 4% de rhumatisme psoriasique), pour des pathologies dermatologiques (9%) et ou pour l'uvéïte (1%).

## CONCLUSION INTERMEDIAIRE

En 2021, les biosimilaires représentaient 82% des utilisateurs d'infliximab, 41% des utilisateurs d'etanercept et 39% des utilisateurs d'adalimumab. Il n'y avait pas de différence notable entre utilisateurs de biosimilaires et utilisateurs de produit de référence au sein de chaque molécule, hormis concernant les pathologies traitées, comme constaté précédemment.



Maladie de Crohn	11469 (47)	2409 (44)	13878 (47)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	7165 (22)	17180 (34)	24345 (29)
Rectocolite hémorragique	4617 (19)	814 (15)	5431 (18)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2718 (9)	6244 (12)	8962 (11)
<b>Rhumatologie</b>	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Polyarthrite rhumatoïde	1411 (6)	396 (7)	1807 (6)	6456 (45)	8472 (42)	14928 (43)	5120 (16)	5747 (11)	10867 (13)
Spondylartrite ankylosante	4456 (18)	1342 (24)	5798 (19)	5518 (39)	7620 (37)	13138 (38)	10729 (34)	10882 (21)	21611 (26)
Rhumatisme psoriasique	568 (2)	185 (3)	753 (3)	842 (6)	1349 (7)	2191 (6)	1665 (5)	1960 (4)	3625 (4)
<b>Dermatologie</b>	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Psoriasis	746 (3)	156 (3)	902 (3)	670 (5)	1456 (7)	2126 (6)	2422 (8)	4105 (8)	6527 (8)
Hidradénite suppurée	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	102 (0)	515 (1)	617 (1)
<b>Ophtalmologie</b>	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Uvéite	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	241 (1)	762 (2)	1003 (1)
<b>Indéterminée</b>	1090 (4)	177 (3)	1267 (4)	811 (6)	1432 (7)	2243 (6)	1784 (6)	3292 (6)	5076 (6)
<b>Médicaments reçus avant la date index</b>	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Corticoïdes	11291 (46)	2179 (40)	13470 (45)	6924 (48)	8653 (43)	15577 (45)	17039 (53)	22108 (44)	39147 (47)
AINS	5759 (24)	1374 (25)	7133 (24)	7031 (49)	9139 (45)	16170 (47)	14246 (45)	14735 (29)	28981 (35)
Traitement systémique non biologique	11186 (46)	1813 (33)	12999 (44)	6768 (47)	6981 (34)	13749 (40)	13873 (43)	15654 (31)	29527 (36)
Thérapie ciblée ou biologique	1697 (7)	110 (2)	1807 (6)	1208 (8)	855 (4)	2063 (6)	2309 (7)	1502 (3)	3811 (5)
<b>Antécédents de comorbidités</b>	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Diabète	1407 (6)	346 (6)	1753 (6)	1093 (8)	1701 (8)	2794 (8)	1665 (5)	2675 (5)	4340 (5)
Hypertension	976 (4)	309 (6)	1285 (4)	587 (4)	892 (4)	1479 (4)	848 (3)	1322 (3)	2170 (3)
Dyslipidémie	284 (1)	87 (2)	371 (1)	160 (1)	171 (1)	331 (1)	211 (1)	300 (1)	511 (1)
BPCO	663 (3)	169 (3)	832 (3)	370 (3)	536 (3)	906 (3)	601 (2)	897 (2)	1498 (2)
Obésité	987 (4)	263 (5)	1250 (4)	396 (3)	453 (2)	849 (2)	829 (3)	1092 (2)	1921 (2)
Maladie cardiaque	1731 (7)	445 (8)	2176 (7)	1390 (10)	2174 (11)	3564 (10)	1925 (6)	3298 (7)	5223 (6)

Insuffisance hépatique	671 (3)	117 (2)	788 (3)	241 (2)	257 (1)	498 (1)	459 (1)	654 (1)	1113 (1)
Insuffisance rénale	231 (1)	59 (1)	290 (1)	141 (1)	207 (1)	348 (1)	177 (1)	273 (1)	450 (1)
Cancer	1371 (6)	324 (6)	1695 (6)	824 (6)	973 (5)	1797 (5)	1308 (4)	2038 (4)	3346 (4)
Tabac	642 (3)	164 (3)	806 (3)	137 (1)	158 (1)	295 (1)	365 (1)	511 (1)	876 (1)
Transplantation	69 (0)	15 (0)	84 (0)	19 (0)	18 (0)	37 (0)	36 (0)	78 (0)	114 (0)

# DISCUSSION

Cette large étude a permis la description de l'utilisation des anti-TNF alpha de référence et biosimilaires depuis la commercialisation du premier biosimilaire. Les 3 anti-TNF alpha étudiés étaient les suivants : l'infliximab (anti-TNF délivrés dans des structures hospitalières et dispensés en intra-veineux), l'etanercept et l'adalimumab (deux anti-TNF délivrés en officines de ville et dispensés en sous-cutanés). Nous avons inclus et suivi 112 055 patients ayant **initié** l'un des 3 anti-TNF alpha après la date de commercialisation du premier biosimilaire de chacun des 3 traitements. Nous avons également inclus et suivi 104 674 patients qui étaient **en cours de traitement** à la date de commercialisation (c'est-à-dire ayant reçu une délivrance dans les 3 mois précédant la date de commercialisation du premier biosimilaire) du premier biosimilaire de chacun des 3 traitements. Enfin, nous avons décrit les caractéristiques des 147 095 patients en cours de traitement par l'un des 3 anti-TNF alpha en 2021.

## Principaux résultats

---

Les biosimilaires représentaient respectivement pour l'infliximab, l'etanercept et l'adalimumab 78%, 46% et 54% des initiations sur toute la période d'étude. Au total, respectivement 48%, 20% et 18% des utilisateurs en cours de traitement par le produit de référence au moment de l'arrivée du premier biosimilaire avaient changé pour un produit biosimilaire au cours du suivi. En 2021, les biosimilaires représentaient respectivement 94%, 67% et 59% des initiations et au total 82%, 41% et 39% des utilisateurs d'infliximab, d'etanercept et d'adalimumab.

L'initiation par un biosimilaire et le passage du produit de référence au produit biosimilaire ont eu une croissance plus rapide et importante dans les pathologies rhumatologiques (polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante et rhumatisme psoriasique) que dans les autres spécialités concernées, en gastro-entérologie (maladie de Crohn et rectocolite hémorragique) et en dermatologie (psoriasis et hidradénite suppurée). L'utilisation des biosimilaires était semblable quelles que soient les caractéristiques socio-démographiques des patients, notamment suivant l'âge, le sexe, l'indice de défavorisation de la commune de résidence ou l'affiliation à la CMUC ; certaines disparités régionales dans l'évolution des initiations par un biosimilaire des anti-TNF alpha ont pu être mises en évidence, avec un usage moindre des biosimilaires dans les DOM-TOM ou en Corse.

Les taux de croissance de l'utilisation (en termes d'initiation ou de switch) de l'etanercept et de l'adalimumab étaient moins importants que pour les biosimilaires de l'infliximab. L'infliximab étant un produit intraveineux délivré exclusivement à l'hôpital, et le contexte hospitalier de marchés publics favorisant l'achat de produit biosimilaires, le contexte de l'utilisation de l'infliximab est particulier. La croissance du niveau d'utilisation des produits biosimilaires de l'adalimumab a été plus importante et plus rapide que pour l'etanercept, ce qui peut être dû aussi bien au nombre plus important du nombre de produits biosimilaires disponibles de l'adalimumab, augmentant la communication autour de ces produits, qu'à l'arrivée plus tardive des premiers biosimilaires de l'adalimumab, permettant de profiter de l'expérience passée sur l'etanercept.

Nous montrons dans cette étude que le phénomène de rétro-transition, c'est-à-dire le retour au produit de référence suite à une délivrance de biosimilaire, n'est pas aussi rare qu'on pourrait le croire, avec 22 à 37% de rétro-transition selon les molécules chez les utilisateurs prévalents de produit de référence, chiffre élevé par rapport à celui de 8% calculé dans une revue de la littérature internationale<sup>22</sup>. L'analyse longitudinale montre que les switches peuvent être fréquents entre biosimilaires et produit de référence, suggérant une problématique de disponibilité des produits ou une perception de l'interchangeabilité des produits de manière absolue. Nous ne pouvons exclure que ces rétro-transitions soient dues à des effets indésirables ou à un effet nocebo des biosimilaires, déjà suggéré dans des études précédentes<sup>23,24</sup>.

Finalement, en 2021, le produit de référence est utilisé chez environ 60% des patients sous adalimumab ou etanercept, contre seulement 18% chez les patients sous infliximab.

La comparaison de ces chiffres avec l'étude française conduite sur les délivrances hospitalières seulement<sup>14</sup>, montrant un taux de pénétration en 2020 de 76%, 74% et 77% pour les biosimilaires de l'infliximab, de l'etanercept et de l'adalimumab indique l'importance de la prise en compte des

délivrances de ville dans le suivi de la commercialisation des biosimilaires, ainsi que l'adoption très rapide des biosimilaires à l'hôpital pour les raisons précédemment exposées. Il est difficile de comparer la situation française avec celles d'autres pays développés tant l'utilisation des biosimilaires est dépendante du contexte de chaque pays : les Etats-Unis n'ont pas encore autorisé de biosimilaires pour l'adalimumab et l'etanercept, et la pénétration des biosimilaires de l'infliximab est très faible (entre 6<sup>25</sup> et 10,5%<sup>6</sup> après 2 ans de commercialisation fin 2018), et l'on peut supposer que les dynamiques et préférences d'utilisation de ces produits sont très différentes de celles de la France ; l'utilisation des biosimilaires de l'infliximab reste encore limitée au Japon (22,5% de pénétration au global 4 ans après la mise sur le marché du premier biosimilaire<sup>7</sup>) ou en Corée du Sud (environ 30% d'utilisation de biosimilaires 6 ans après leur commercialisation<sup>26</sup>, 9% après 2 ans) ; en revanche, les Pays-Bas se distingueraient par une meilleure pénétration des biosimilaires, avec, pour l'infliximab, 91% d'initiations sous biosimilaires, 34% de switchs après 4 ans de recul, et une tendance au switch plus marquée chez les rhumatologues que chez les gastro-entérologues<sup>11</sup> ; enfin, la part de marché des biosimilaires de l'infliximab au Royaume-Uni était de près de 90% 1 an après leur mise sur le marché<sup>27</sup>. L'Europe, avec notamment la France, les Pays-Bas et le Royaume-Uni semblent donc constituer un groupe homogène où l'utilisation des biosimilaires des anti-TNF alpha est relativement élevée.

## Forces

---

La principale force de cette étude est son exhaustivité temporelle, par l'utilisation des données depuis l'arrivée des biosimilaires jusqu'à fin décembre 2021, mais aussi spatiale sur l'ensemble du territoire français, tous régimes d'assurance maladie confondus, aussi bien pour des délivrances à l'hôpital qu'en soins de ville.

## Limites

---

La principale limite de l'étude réside dans le fait que nous n'avions pas accès à des données cliniques comme la raison du switch (médicale ou non) ou de l'arrêt du traitement. Nous avons dû utiliser des algorithmes reposant sur différents éléments afin d'identifier les pathologies des patients.

## Conclusion

---

Le taux d'initiation des biosimilaires des anti-TNF alpha a augmenté rapidement dès leur arrivée sur le marché, avec une bonne adoption des biosimilaires de l'infliximab, et une dynamique d'utilisation des biosimilaires de l'adalimumab qui a bénéficié de l'expérience de l'etanercept, mais il reste encore une marge de progression, en particulier pour ces molécules délivrées en ville, et notamment auprès de certaines spécialités, comme la dermatologie et la gastro-entérologie. Le taux d'initiation par un biosimilaire semble poursuivre sa croissance, mais le taux de switch reste faible, ce qui maintient un taux d'utilisation du médicament de référence à un niveau élevé. Le taux d'initiation par biosimilaire et le taux de switch doivent faire l'objet d'un suivi régulier dans le futur, afin notamment d'évaluer d'éventuelles politiques visant à augmenter l'usage des biosimilaires.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Jang, D. *et al.* The Role of Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF- $\alpha$ ) in Autoimmune Disease and Current TNF- $\alpha$  Inhibitors in Therapeutics. *IJMS* **22**, 2719 (2021).
2. Kvien, T. K., Patel, K. & Strand, V. The cost savings of biosimilars can help increase patient access and lift the financial burden of health care systems. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 151939 (2021) doi:10.1016/j.semarthrit.2021.11.009.
3. Gimeno-Gracia, M., Gargallo-Puyuelo, C. J. & Gomollón, F. Bioequivalence studies with anti-TNF biosimilars. *Expert Opinion on Biological Therapy* **19**, 1031–1043 (2019).
4. Cantini, F. & Benucci, M. Focus on biosimilar etanercept - bioequivalence and interchangeability. *BTT Volume* **12**, 87–95 (2018).
5. Ishii-Watabe, A. & Kuwabara, T. Biosimilarity assessment of biosimilar therapeutic monoclonal antibodies. *Drug Metabolism and Pharmacokinetics* **34**, 64–70 (2019).
6. Chen, A. J., Gascue, L., Ribero, R. & Van Nuys, K. Uptake of Infliximab Biosimilars Among the Medicare Population. *JAMA Intern Med* **180**, 1255 (2020).
7. Matsumoto, T. *et al.* Changes in the Penetration Rate of Biosimilar Infliximab Within Japan Using a Japanese Claims Database. *CEOR Volume* **13**, 145–153 (2021).
8. Swartenbroekx, N., Farfan-Portet, M.-I., Espín, J. & Gerkens, S. Incentives for market penetration of biosimilars in Belgium and in five European countries. *J Pharm Belg* 36–46 (2014).
9. Moorkens, E. *et al.* Policies for biosimilar uptake in Europe: An overview. *PLoS ONE* **12**, e0190147 (2017).
10. Di Giuseppe, D. *et al.* Comparison of treatment retention of originator vs biosimilar products in clinical rheumatology practice in Sweden. *Rheumatology* keab933 (2021) doi:10.1093/rheumatology/keab933.
11. Overbeek, J. A., Kuiper, J. G., Bakker, M., van den Bemt, B. J. F. B. & Herings, R. M. C. Infliximab use in the Netherlands: Uptake and characteristics of originator and biosimilars over time. *Br J Clin Pharmacol* (2021) doi:10.1111/bcp.15097.
12. Médicaments biosimilaires - ANSM. <https://ansm.sante.fr/documents/reference/medicaments-biosimilaires>.
13. ANSM. *État des lieux sur les médicaments biosimilaires*. (2022).

14. Jarrion, Q. *et al.* Penetration rate of anti-TNF biosimilars and savings at 5 years after their introduction in French hospitals. *Therapies* S0040595721002596 (2021) doi:10.1016/j.therap.2021.10.012.
15. Tuppin, P. *et al.* Value of a national administrative database to guide public decisions: From the système national d'information interrégimes de l'Assurance Maladie (SNIIRAM) to the système national des données de santé (SNDS) in France. *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique* **65**, S149–S167 (2017).
16. Billioti de Gage, S., Bertrand, M., Grimaldi, S. & Zureik, M. Intravitreal anti-VEGF use in France: a cross-sectional and longitudinal Nationwide observational study. *Acta Ophthalmol* aos.14929 (2021) doi:10.1111/aos.14929.
17. Weill, A. *et al.* Use of high dose cyproterone acetate and risk of intracranial meningioma in women: cohort study. *BMJ* n37 (2021) doi:10.1136/bmj.n37.
18. Semenzato, L. *et al.* Chronic diseases, health conditions and risk of COVID-19-related hospitalization and in-hospital mortality during the first wave of the epidemic in France: a cohort study of 66 million people. *The Lancet Regional Health - Europe* **8**, 100158 (2021).
19. Rey, G., Jouglu, E., Fouillet, A. & Hémon, D. Ecological association between a deprivation index and mortality in France over the period 1997 – 2001: variations with spatial scale, degree of urbanicity, age, gender and cause of death. *BMC Public Health* **9**, 33 (2009).
20. Rachas, A. *et al.* Prevalences and healthcare expenditures related to 58 health conditions from 2012 to 2017 in France: diseases and healthcare expenditure mapping, a national population-based study. <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.09.21.20198853> (2020) doi:10.1101/2020.09.21.20198853.
21. Sbidian, E. *et al.* Comment on 'Baseline use of hydroxychloroquine in systemic lupus erythematosus does not preclude SARS-CoV-2 infection and severe COVID-19' by König *et al.* Long-term exposure to hydroxychloroquine or chloroquine and the risk of hospitalisation with COVID-19: a nationwide, observational cohort study in 54 873 exposed individuals and 155 689 matched unexposed individuals in France. *Ann Rheum Dis* annrheumdis-2020-218647 (2020) doi:10.1136/annrheumdis-2020-218647.

22. Meijboom, R. W., Gardarsdottir, H., Egberts, T. C. G. & Giezen, T. J. Patients Re-transitioning from Biosimilar TNF $\alpha$  Inhibitor to the Corresponding Originator After Initial Transitioning to the Biosimilar: A Systematic Review. *BioDrugs* (2021) doi:10.1007/s40259-021-00508-4.
23. Colloca, L., Panaccione, R. & Murphy, T. K. The Clinical Implications of Nocebo Effects for Biosimilar Therapy. *Front. Pharmacol.* **10**, 1372 (2019).
24. Odinet, J. S., Day, C. E., Cruz, J. L. & Heindel, G. A. The Biosimilar Nocebo Effect? A Systematic Review of Double-Blinded Versus Open-Label Studies. *JMCP* **24**, 952–959 (2018).
25. IQVIA. *Biosimilars in the United States 2020–2024*. <https://www.iqvia.com/insights/the-iqvia-institute/reports/biosimilars-in-the-united-states-2020-2024> (2020).
26. Lee, H.-J., Han, E. & Kim, H. Comparison of Utilization Trends between Biosimilars and Generics: Lessons from the Nationwide Claims Data in South Korea. *Appl Health Econ Health Policy* **18**, 557–566 (2020).
27. Kim, Y. *et al.* Uptake of Biosimilar Infliximab in the UK, France, Japan, and Korea: Budget Savings or Market Expansion Across Countries? *Front. Pharmacol.* **11**, 970 (2020).

## ANNEXE 1

Le tableau ci-dessous présente les différents produits ayant pour principe actif l'infliximab, l'etanercept et l'adalimumab, ainsi que leur date de remboursement, définie comme la date de publication au journal officiel de leur prix (source legifrance.fr).

### DESCRIPTION DES PRODUITS DE REFERENCE ET BIOSIMILAIRES DES ANTI-TNF ALPHA

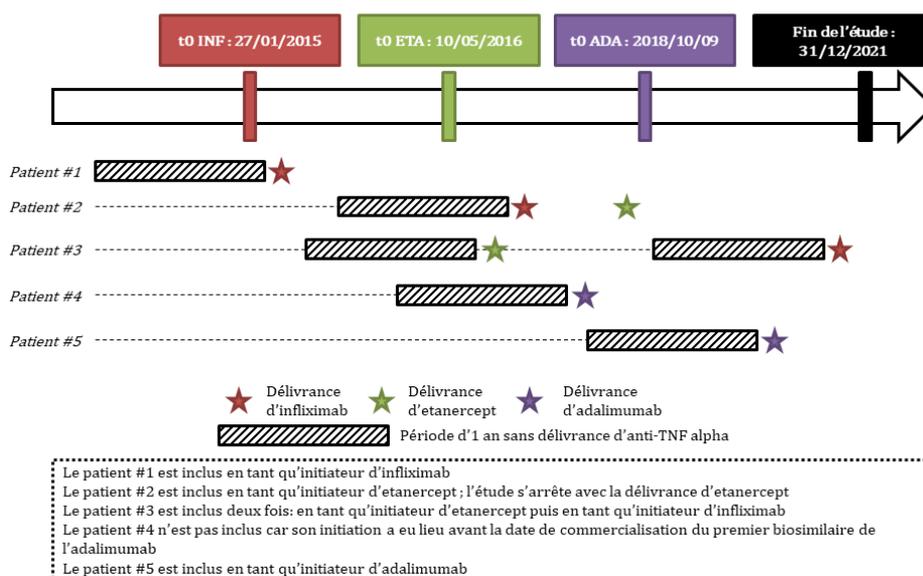
Nom de la molécule	Nom de marque du produit	Abréviation ou nom d'étude clinique	Date de remboursement
infliximab	Remicade®	Produit de référence (RP)	12/03/2000
infliximab	Remsima®	CT-P13	27/01/2015
infliximab	Inflectra®	CT-P13	27/01/2015
infliximab	Flixabi®	SB2	18/10/2016
infliximab	Zessly®	PF-06438179/GP1111	21/02/2019
etanercept	Enbrel®	Produit de référence (RP)	05/09/2003
etanercept	Benepali®	SB4	10/05/2016
etanercept	Erelzi®	GP2015	24/11/2017
etanercept	Nepexto®	YLB113	21/05/2021
adalimumab	Humira®	Produit de référence (RP)	09/03/2005
adalimumab	Amgevita®	ABP 501	09/10/2018
adalimumab	Imraldi®	SB5	17/10/2018
adalimumab	Hyrimoz®	GP2017	30/10/2018
adalimumab	Hulio®	FKB327	20/12/2018
adalimumab	Idacio®	MSB11022	20/08/2019
adalimumab	Yuflyma®	CT-P17	31/01/2021
adalimumab	Amsparity®	PF-06410293	30/04/2021

## ANNEXE 2

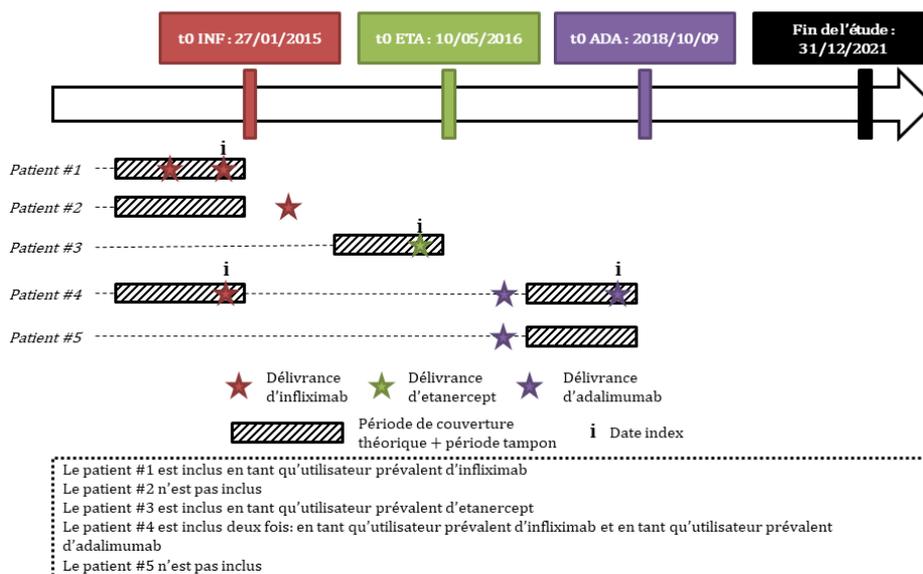
Les figures ci-dessous schématisent des exemples d'inclusion d'initiateurs (figure A) ou d'utilisateurs prévalents (figure B).

### DESCRIPTION DES PRODUITS DE REFERENCE ET BIOSIMILAIRES DES ANTI-TNF ALPHA

#### A (i) Inclusion des initiateurs de traitement à partir de la date de commercialisation du premier biosimilaire de la molécule



#### B (ii) Inclusion des utilisateurs prévalents de traitement au moment de la commercialisation du premier biosimilaire de la molécule



## ANNEXE 3

### DESCRIPTION DES MOLECULES CONSIDEREES DANS LES MEDICAMENTS REÇUS AU COURS DE L'ANNEE PRECEDANT LA DATE INDEX

Classe thérapeutique	Nom de la molécule (code ATC)
<b>Corticoïdes</b>	<p>budesonide (A07EA06)</p> <p>dexamethasone (S01BA01) prednisolone (S01BA04) fluorometholone (S01BA07) medrysone (S01BA08) rimexolone (S01BA13) fluocinolone acetonide (S01BA15)</p> <p>methylprednisolone (H02AB04) prednisolone (H02AB06) prednisone (H02AB07)</p> <p>hydrocortisone (D07AA02) hydrocortisone butyrate (D07AB02) desonide (D07AB08) triamcinolone (D07AB09) betamethasone (D07AC01) fluclorolone (D07AC02) desoximetasone (D07AC03) fluorocinolone acetonide (D07AC04) fluocortolone (D07AC05) diflucortolone (D07AC06) fluocinonide (D07AC08) amcinonide (D07AC11) hydrocortisone aceponate (D07AC16) fluticasone (D07AC17) difluprednate (D07AC19) clobetasol (D07AD01) halcinonide (D07AD02)</p>
<b>AINS</b>	<p>ndometacin (M01AB01) diclofenac (M01AB05) etodolac (M01AB08) aceclofenac (M01AB16) piroxicam (M01AC01) tenoxicam (M01AC02) meloxicam (M01AC06)</p> <p>ibuprofen (M01AE01) naproxen (M01AE02) ketoprofen (M01AE03) flurbiprofen (M01AE09) tiaprofenic acid (M01AE11) alminoprofen (M01AE16)</p> <p>celecoxib (M01AH01) etoricoxib (M01AH05) nabumetone (M01AX01) niflumic acid (M01AX02) nimesulide (M01AX17) diacerein (M01AX21) morniflumate (M01AX22)</p>
<b>Traitements systémiques non biologiques</b>	<p>sulfasalazine (A07EC01) mesalazine (A07EC02) olsalazine (A07EC03)</p> <p>acitretine (D05BB02)</p> <p>tacrolimus (D11AH01)</p> <p>mycophenolic acid (L04AA06) leflunomide (L04AA13)</p> <p>ciclosporine (L04AD01)</p> <p>azathioprine (L04AX01) methotrexate (L04AX03)</p>
<b>Biothérapies et thérapies ciblées</b>	<p>abatacept (L04AA24) apremilast (L04AA32) vedolizumab (L04AA33)</p> <p>tofacitinib (L04AA29) baricitinib (L04AA37) upadacitinib (L04AA44) filgotinib (L04AA45)</p> <p>cerolizumab pegol (L04AB05) golimumab (L04AB06)</p> <p>anakinra (L04AC03) ustekinumab (L04AC05) tocilizumab (L04AC07) secukinumab (L04AC10) brodalumab (L04AC12) ixekizumab (L04AC13) sarilumab (L04AC14) guselkumab (L04AC16) tidrakizumab (L04AC17) risankizumab (L04AC18) rituximab (L01XC02)</p>

## ANNEXE 4

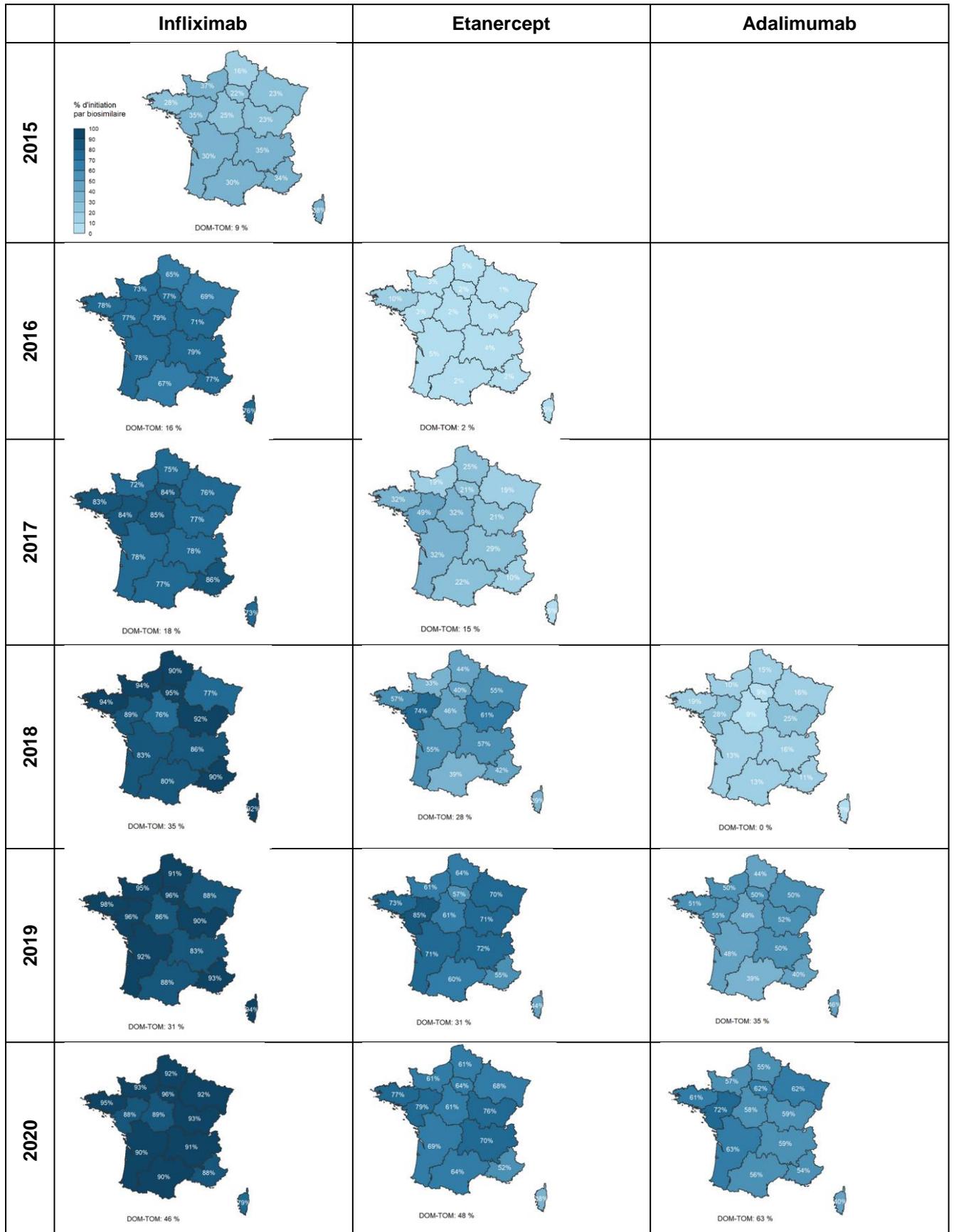
Le tableau ci-dessous présente la définition des pathologies traitées avec les molécules étudiées selon les codes CIM-10, ATC et CCAM.

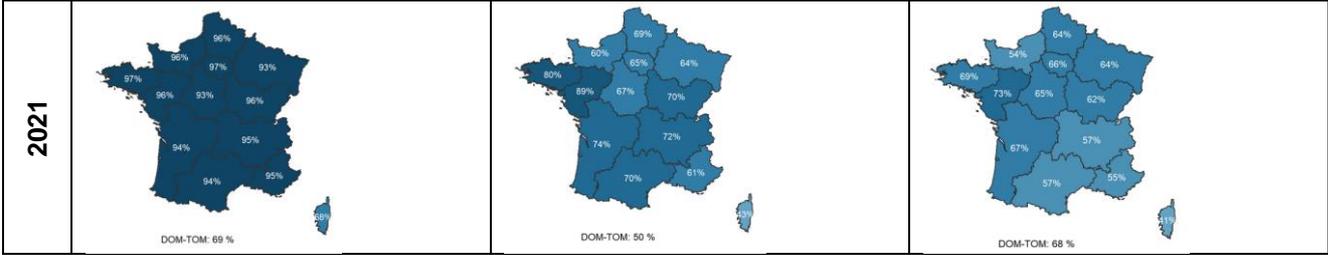
### DEFINITION DES PATHOLOGIES SOUS-JACENTES AU TRAITEMENT PAR ANTI-TNF ALPHA

Spécialité	Pathologie	Codes CIM-10 d'hospitalisation ou de nouvelle ALD	Codes ATC et CCAM	Molécule indiquée dans la pathologie
<b>Rhumatologie</b>	Polyarthrite rhumatoïde	M05 M06 sauf M06.1 et M06.4		Infliximab, Etanercept, Adalimumab
	Rhumatisme psoriasique	M07 sauf M07.4 et M07.5		Infliximab, Etanercept, Adalimumab
	Spondylarthrite ankylosante	M45, M46		Infliximab, Etanercept, Adalimumab
<b>Dermatologie</b>	Psoriasis	L40	Dérivés de la vitamine D pour traitement topique : D05AX02, D05AX03, D05AX04 D05AX05, D05AX52 Photothérapie : QZRP002, QZRP003	Infliximab, Etanercept, Adalimumab
	Hidradénite suppurée	L732		Adalimumab
<b>Gastro-entérologie</b>	Maladie de Crohn	K50, M07.4		Infliximab, Adalimumab
	Rectocolite hémorragique	K51, M07.5		Infliximab, Adalimumab
<b>Ophtalmologie</b>	Uvéite	H20, H22.1, H15, H30, H441		Adalimumab

## ANNEXE 5

Evolution temporelle selon la zone géographique de la proportion d'initiation par biosimilaire



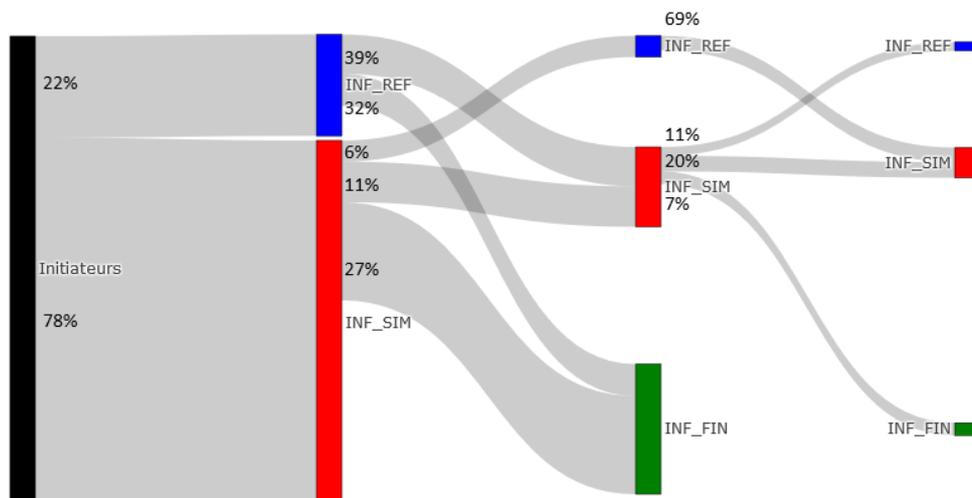


## ANNEXE 6

### DIAGRAMMES DE SANKEY REPRESENTANT LE PARCOURS DE SWITCH DES INITIATEURS ET UTILISATEURS PREVALENTS D'ANTI-TNF ALPHA

REF : produit de référence; SIM : biosimilaire; FIN : décès ou modification de traitement avant la fin du suivi

#### Evolution temporelle de l'utilisation des médicaments parmi les initiateurs d'infliximab (INF)

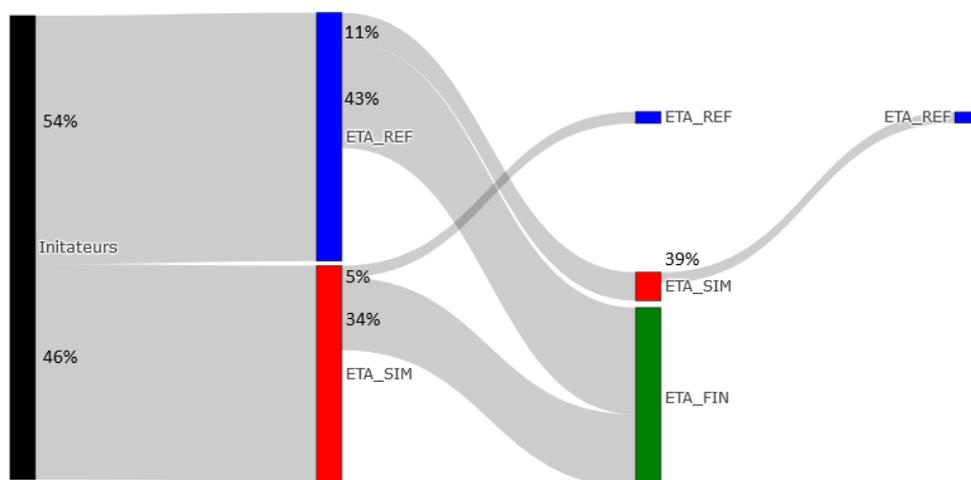


Temps médian avant la première transition pour les REF : 1,7 ans

Temps médian avant la première rétro-transition/biotransition pour les SIM : 0,5/1,2 ans

Temps médian avant arrêt du traitement (hors switch) : 0,8 ans

#### Evolution temporelle de l'utilisation des médicaments parmi les initiateurs d'etanercept (ETA)

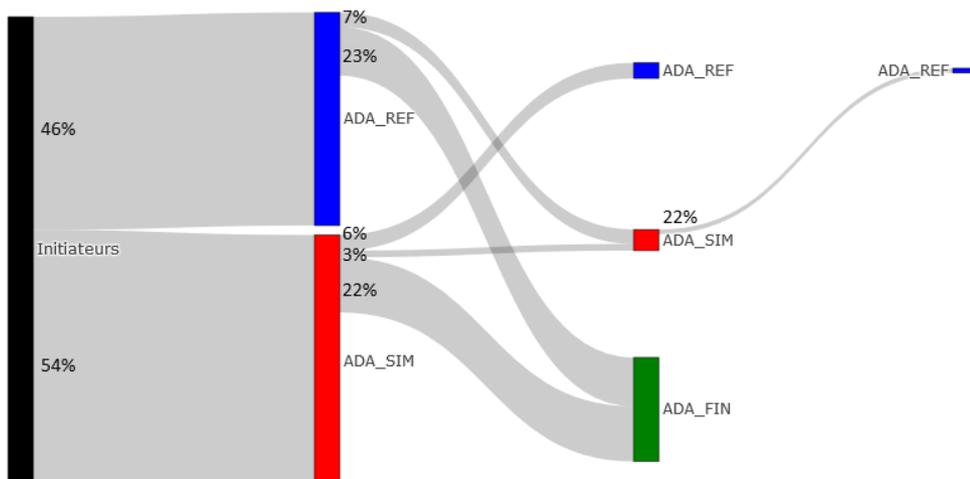


Temps médian avant la première transition pour les REF : 1,7 ans

Temps médian avant la première rétro-transition/biotransition pour les SIM : 0,4/0,6 ans

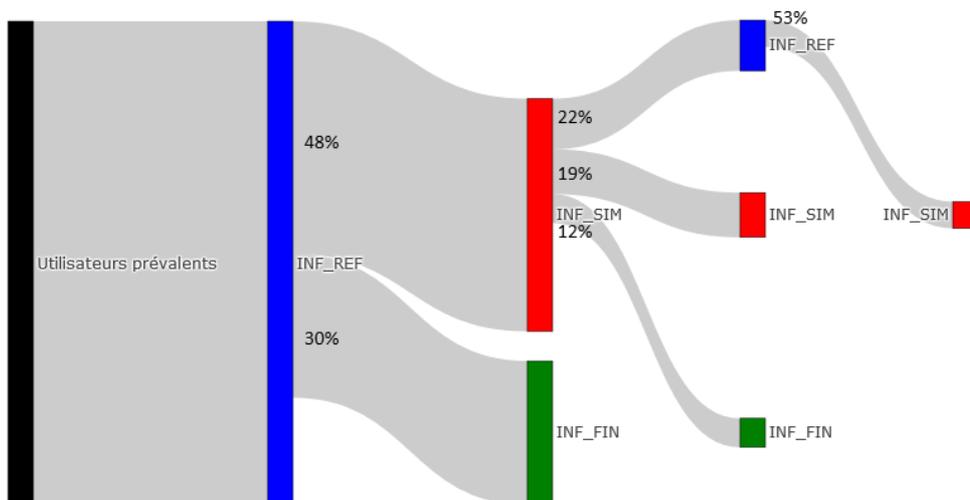
Temps médian avant arrêt du traitement (hors switch) : 0,8 ans

### Evolution temporelle de l'utilisation des médicaments parmi les initiateurs d'adalimumab (ADA)



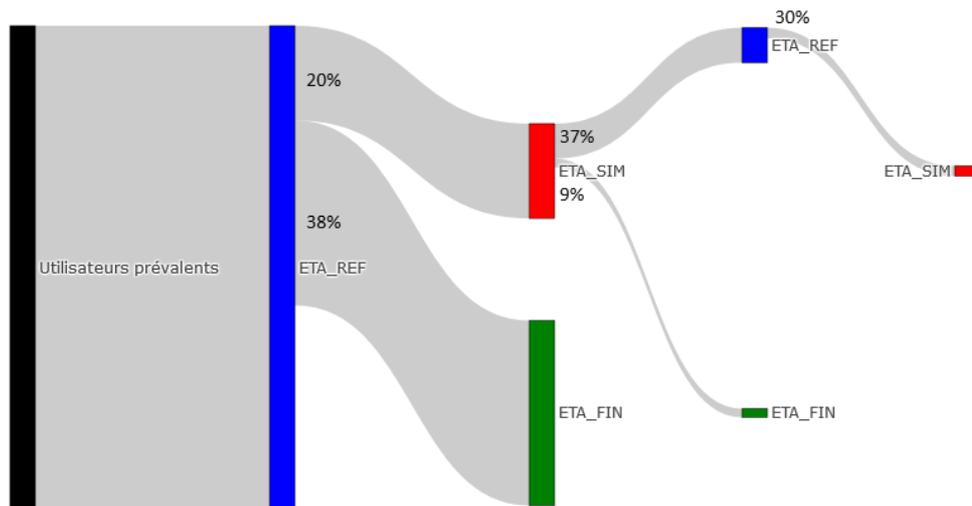
Temps médian avant la première transition pour les REF : 0,6 ans  
 Temps médian avant la première rétro-transition/biotransition pour les SIM : 0,3/0,4 ans  
 Temps médian avant arrêt du traitement (hors switch) : 0,8 ans

### Evolution temporelle de l'utilisation des médicaments parmi les utilisateurs prévalents d'infliximab (INF)



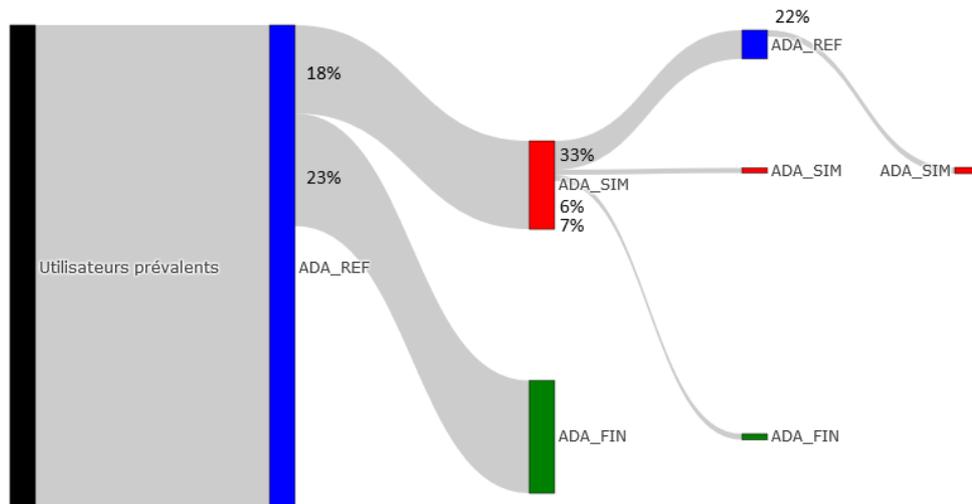
Temps médian avant la première transition/rétro-transition/biotransition : 3,1/3,6/5,1 ans  
 Temps médian avant arrêt du traitement (hors switch) : 1,8 ans

### Evolution temporelle de l'utilisation des médicaments parmi les utilisateurs prévalents d'etanercept (ETA)



Temps médian avant la première transition/rétro-transition/biotransition : 2,9/3,5/3,8 ans  
 Temps médian avant arrêt du traitement (hors switch) : 3,6 ans

### Evolution temporelle de l'utilisation des médicaments parmi les utilisateurs prévalents d'adalimumab (ADA)



Temps médian avant la première transition/rétro-transition/biotransition : 1,1/1,6/1,8 ans  
 Temps médian avant arrêt du traitement (hors switch) : 3,2 ans

## Déclarations d'intérêt

Les déclarations d'intérêt des auteurs, membres du GIS EPI-PHARE et tous salariés de l'Assurance maladie (CNAM) ou de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), sont consultables en ligne sur le site du Ministère des Solidarités et de la Santé - Consultation des déclarations publiques d'intérêts: <https://dpi.sante.gouv.fr/dpi-public-webapp/app/recherche/declarant>

## Utilisation des données du SNDS

Le Système National des Données de Santé (SNDS) est un ensemble de bases de données pseudonymisées, comprenant toutes les données de remboursement de l'assurance maladie obligatoire, en particulier les données provenant du traitement des remboursements des soins de santé (feuille de soins électroniques ou papier) et des données provenant des établissements de santé (PMSI). Cette étude a été réalisée dans le cadre prévu par les articles L.1461-3 et R. 1461-11 et suivants du code de la santé publique modifiés par le décret n°2021-848 du 29 juin 2021 relatif au traitement de données à caractère personnel dénommé « système national des données de santé ». Chaque organisme de tutelle d'EPI-PHARE, l'ANSM et la CNAM, bénéficie d'autorisations d'accès permanents à cette base qui lui sont propres, le GIS n'ayant pas de personnalité juridique. Cette étude a été déclarée préalablement à sa mise en œuvre sur le registre des études EPI-PHARE nécessitant l'utilisation du SNDS (REF T-2021-10-340). Toutes les requêtes ont été réalisées par des personnes dûment habilitées en profil 30 ou 108.

