

Compte-rendu

Direction Réglementation et Déontologie
Personnes en charge : Carole LE SAULNIER

Comité scientifique temporaire « Conditions de mise en œuvre de la substitution des médicaments biologiques similaires »

Séance du 15/05/2024

Ordre du jour

N°	Points prévus à l'ordre du jour	Pour avis, audition, information, adoption ou discussion
----	---------------------------------	--

Ouverture de la séance et point sur les déclarations d'intérêts (DPI)

Auditions concernant les conditions de substitution des médicaments biologiques appartenant aux groupes biologiques similaires suivants et indiqués en rhumatologie.

1	Adalimumab	Audition
2	Etanercept	Audition
3	Tériparatide	Audition

Participants

Nom des participants	Statut (modérateur, membre, évaluateur, ...)	Présent sur site	Présent visio	Absent/excuse
ABRAMOVICI Francis	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
AMOUROUX Thierry	Membre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
ASLANGUL Elisabeth	Membre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
DUMAINE Cécile	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
GOEAU-BRISSENIERE Olivier	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
HUET SALVETAT Isabelle	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
JOUBE Sonia	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MALQUIN-PAVAN Evelyne	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MILLET Denis	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
OLYMPIE Alain	Membre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
POURRAT Xavier	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
VACHER Danielle	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ZERAH Lorène	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Auditionnés				
GAUD-LISTRAT Véronique	Représentante du CNP de rhumatologie	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
TROPE Sonia	Directrice de l'Association Nationale de Défense contre la Polyarthrite Rhumatoïde (ANDAR)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ALLIOT LAUNOIS Françoise	Présidente de l'Association Française de Lutte Antirhumatisme (AFLAR)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BRUN Marie-Hélène	Association Française de Lutte Antirhumatisme (AFLAR)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PICO PHILIPPE Irène	Présidente de l'Association Française des Polyarthritiques & des Rhumatismes Inflammatoires Chroniques (AFPRIC)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LACOMBE Fabienne	Directrice de l'Association France Spondyloarthrites (AFS)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
NORMAND Christophe	Président de l'association KOURIR	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ANSM				
LE SAULNIER Carole	Directrice Réglementation et Déontologie (DRD)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

MOREAU Alexandre	Directeur représentant français au CHMP	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CAVALIER Julie	Cheffe du pôle réglementaire - DRD	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DUBRUL Juliette	Evaluatrice réglementaire - DRD	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
VELLA Philippe	Directeur Direction médicale Médicaments 2 (DMM2)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DUMARCET Nathalie	Cheffe de pôle DMM2	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ABOU-TAAM Malak	Cheffe de pôle DMM2	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
RICHARD Alain	Directeur adjoint des métiers scientifiques (DMS)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DELIGNIVILLE Laure	Cheffe de pôle DMS	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Introduction

Point sur les DPI et les situations de conflits d'intérêts

En préambule, après avoir vérifié que les membres n'ont pas de nouveaux liens à déclarer et que les DPI sont à jour, aucune situation de conflit d'intérêts n'ayant été identifiée ou signalée au regard des sujets inscrits à l'ordre du jour (auditions), et le quorum étant atteint (10 membres sont présents et 3 absents excusés), il est procédé à l'ouverture de la séance.

Il est précisé que la séance de ce jour ainsi que celle du 12 juin prochain seront réservées aux différentes auditions concernant les conditions de substitution des médicaments biologiques appartenant aux groupes biologiques similaires étanercept, adalimumab et téraparatide. Les auditions de ce jour concernent les médicaments indiqués en rhumatologie, celles du 12 juin prochain concerneront ceux indiqués en hépato-gastroentérologie, en dermatologie et en ophtalmologie.

Examen des groupes biologiques similaires étanercept, adalimumab et téraparatide

- **Auditions concernant les conditions de substitution des médicaments biologiques appartenant aux groupes biologiques similaires étanercept, adalimumab et téraparatide et indiqués en rhumatologie**

Sont ainsi auditionnés le Conseil national professionnel de Rhumatologie, l'Association Française de Lutte Antirhumatismale (AFLAR), l'Association France Spondyloarthrites (AFS), l'Association Nationale de Défense contre la Polyarthrite Rhumatoïde (ANDAR), l'Association Française des Polyarthritiques & des Rhumatismes Inflammatoires Chroniques (AFPRIC) ainsi que l'Association KOURIR.

1. Audition du Conseil National Professionnel de Rhumatologie

- Concernant le téraparatide

Le représentant du Conseil national professionnel de Rhumatologie rappelle qu'il s'agit d'un traitement unique de 18 à 24 mois, pour des patientes âgées et qui ne peut être donné qu'une seule fois dans la vie du patient ; il est auto-administré ou par l'intermédiaire d'un infirmier (IDE) chaque jour à l'aide de stylos injecteurs spécifiques à chaque spécialité. Ces stylos nécessitent un apprentissage technique important et une adhésion optimale. Pour ces raisons, il convient donc ne pas changer de stylo en cours de traitement (risque de mauvaise manipulation, erreurs d'utilisation, surdosages, effet nocebo...).

Le CNP ne voit aucun inconvénient à l'utilisation des biosimilaires.

Il souligne la particularité de la spécialité TERIPARATIDE BIOGARAN d'origine chimique, donc inscrite au répertoire des génériques de FORSTEO et d'ores et déjà substituable.

- Concernant l'étanercept et l'adalimumab

Les populations sont ici très différentes, les sujets sont de tous âges. Le médicament est administré par le patient, son entourage ou un IDE, tous les 7 ou 14 jours.

Le traitement doit être précoce et l'adhésion/observance maximales afin d'obtenir le plus rapidement possible une rémission. Lors de l'initiation de tout bio-médicament, le bilan pré-thérapeutique est long et crucial. L'angoisse des patients est très présente à l'initiation du traitement ; la notice du médicament est longue et peut effrayer. Les dispositifs injecteurs doivent être présentés et manipulés en consultation afin que les patients apprennent à les utiliser.

Les biosimilaires sont recommandés en initiation de traitement. Par la suite, il convient de garantir la stabilité de la délivrance avec le même médicament. Le remplacement d'un médicament de référence par un BS, ou inversement, est complexe à gérer ; il faut *a minima* une stabilisation préalable de la maladie.

Depuis 2018, beaucoup de « switch » vers les biosimilaires ont été effectués au sein des centres hospitaliers universitaires (CHU). Dans la majorité des cas, en prenant le temps de l'information et de l'explication, les changements se passent bien ; mais parfois, des effets indésirables (EI) apparaissent ou bien l'efficacité diminue. Dans ces cas, un retour au traitement antérieur est opéré. Le changement peut également s'avérer complexe en cas de maladie bien équilibrée avec traitement ancien par ½ ou ¼ de dose avec le médicament de référence.

- Conclusions / recommandations du CNP de Rhumatologie

Les biosimilaires sont recommandés en initiation de traitement.

Il ne faut pas changer de biosimilaire en cours de traitement pour éviter une perte de chances.

Une attention particulière est portée sur l'immunogénicité possible pour l'adalimumab, susceptible de générer une perte d'efficacité.

En cas de changement du médicament de référence vers un biosimilaire, il faut rassurer le patient et lui préciser qu'un retour au traitement antérieur est possible notamment si des EI apparaissent, si l'efficacité diminue ou si la maladie progresse

Une prise de décision partagée entre le médecin et le patient est primordiale.

Dans tous les cas, la 1^{ère} injection doit toujours être réalisée sous surveillance médicale du fait du risque allergique.

Dans le cadre de cette audition, il est souligné par plusieurs membres du CST que pour les patients pédiatriques, il faut former un trinôme avec les parents.

Il importe par ailleurs de tenir compte de la présence de certains excipients (citrate en particulier), des différences de dosage ou de taille d'aiguilles.

Les switch peuvent avoir des répercussions différentes selon les maladies traitées.

Il faut tenir compte du fait que le nombre de biosimilaires dans certains groupes est très important à ce jour, laissant entrevoir de possibles arrêts de commercialisation et donc des switch nécessaires à venir.

2. Audition de l'Association Française de Lutte Antirhumatisme (AFLAR)

Les résultats de deux enquêtes patients réalisées par l'Observatoire national des Biosimilaires réalisées en 2020 et 2024 sont présentés.

Les patients ont un intérêt et un besoin important d'information et d'accompagnement sur les biosimilaires.

Concernant les stylos injecteurs, leur qualité a beaucoup évolué, ils sont plus pratiques et plus maniables qu'au début ; néanmoins les patients doivent être particulièrement bien informés et ré-informés de leurs caractéristiques à intervalles réguliers. La formation et la coordination de tous les soignants doit être continue, à l'hôpital comme en ville où vivent la majorité de ces patients chroniques : médecins spécialistes et médecins traitants, pharmaciens et IDE. Le dialogue avec le pharmacien est majeur compte tenu notamment de son implication, de sa proximité et de sa connaissance des autres traitements prescrits. Une charte a été signée par 17000 pharmaciens sur l'accompagnement des patients concernés.

Il est noté enfin que la plupart des patients traités par biosimilaire ne le savent pas, mais que ce n'est pas majeur pour eux ; l'efficacité, la sécurité et l'accompagnement initial et de proximité sont bien plus importants pour eux.

Au terme de cette audition, les membres soulignent à nouveau l'ignorance de nombreux patients quant à leur traitement par BS ou médicament de référence. Cela ne crée pas de problème en général. Néanmoins, certains patients ressentent des variations, des EI ou nécessitent des adaptations de doses.

Il faut garder à l'esprit que les officines ne référencent pas toutes les marques ou que les patients peuvent changer d'officine, ce qui sera susceptible de générer de fait un changement de spécialité non anticipé.

Le problème des ventes directes sur la plupart de ces produits est souligné, ce qui complique la commande et entraîne des délais de livraison importants. L'intervention de l'ANSM est sollicitée pour agir sur ce sujet et permettre que tous les médicaments soient disponibles auprès des grossistes-répartiteurs.

L'association souligne à nouveau l'importance du dossier médical/pharmaceutique et du suivi pharmaceutique très rassurant au quotidien (linéarité, commandes à l'avance, implication, attention, anticipation des congés) ; certains changements sont néanmoins inévitables, par exemple en cas de pénurie ou en cas d'hospitalisation.

3. Audition de l'Association Nationale de Défense contre la Polyarthrite Rhumatoïde (ANDAR)

L'association plaide pour l'interchangeabilité et non pour la substitution entre médicaments biologiques.

Le taux de pénétration actuel des BS est important en rhumatologie, surtout pour l'adalimumab ; il n'apparaît pas nécessaire de changer la situation, ce d'autant que la levée de la prescription initiale hospitalière est récente et permettra également d'améliorer le recours aux biosimilaires.

La prise en charge en médecine de spécialité et par le biais de résultats d'analyses biologiques peut être longue et génératrice de perte de chance ; il faut en tenir compte en cas de substitution suivie d'une perte d'efficacité. L'information du prescripteur en cas de substitution n'est pas garantie ni toujours possible par le pharmacien notamment si le prescripteur exerce à l'hôpital ; ce dernier ne peut donc pas toujours effectuer le suivi clinique adapté en cas de substitution.

Des différences importantes existent entre les médicaments : durée et conditions de conservation, excipients (citrate), dispositifs d'administration, qui peuvent influencer sur l'efficacité et la tolérance des traitements.

Il n'existe pas d'obligation pour le pharmacien d'assurer la continuité de la délivrance d'une même marque en cas de substitution, ni d'obligation de suivi/traçabilité ; les pénuries fréquentes de médicaments peuvent aggraver le problème, de même que les politiques commerciales des laboratoires.

Les changements itératifs sont également un problème en cas de déclaration de pharmacovigilance et de recherche d'une imputabilité.

L'Allemagne a fait un retour en arrière et ne permet la substitution qu'en cas d'injection parentérale par perfusion réalisée par le médecin lui-même.

L'adhésion du patient au traitement est essentielle pour son efficacité. Il faut garantir des décisions co-partagées et tenir compte des préférences du patient pour le système d'injection : maniabilité, vitesse, système de déclenchement... Toutes les officines ne pourront pas systématiquement former les patients à un nouveau dispositif en cas de substitution.

4. Audition de l'Association Française des Polyarthritiques & des Rhumatismes Inflammatoires Chroniques (AFPRIC)

L'association pointe des différences importantes entre les spécialités : dispositifs d'administration différents, avec bouton injecteur ou non, présence de citrate ou acide citrique à l'origine de réactions au site d'injection, volumes d'injection variables, etc...

La méfiance et l'inquiétude des patients face à ces changements non préparés génèrent des difficultés d'observance. Les patients connaissent mal les biosimilaires ; la plupart les accepteraient si le changement était anticipé, expliqué et accompagné. La crainte principale est la perte d'efficacité ou l'augmentation des EI. Il existe donc un réel besoin d'information préalable des patients, qui doit être délivrée par des soignants eux-mêmes bien formés sur les biosimilaires.

En cas de substitution, plusieurs questions se posent : information des patients et réponses à leurs questions, place des IDE, obligations de formation des professionnels, co-partage de la décision médecin-pharmacien, espace de confidentialité à l'officine pour des entretiens pharmaceutiques ...

Suite à cette audition certains membres indiquent qu'il faudrait demander aux laboratoires de distribuer des stylos factices pour permettre aux pharmaciens d'initier les patients à leur fonctionnement spécifique.

A l'hôpital, plusieurs stylos sont présentés au patient qui choisit lui-même celui qui lui convient le mieux en termes de maniabilité ou de praticité.

Les médecins généralistes (MG) sont pour l'instant souvent en retrait car non prescripteurs mais devront pouvoir répondre aux attentes de leurs patients ; il faudra prévoir d'informer et de former les MG également, tout comme les IDE et veiller à la cohérence des messages délivrés aux patients.

5. Audition de l'Association KOURIR

Pour les patients pédiatriques, les délais nécessaires au diagnostic, au choix du traitement et à son adaptation peuvent être très longs. Lorsque le traitement est adapté et efficace, il n'y a pas lieu de le changer ; tout changement est susceptible de déstabiliser le patient et sa famille. Il est primordial de préserver la relation parent-enfant. Nécessité d'un temps de dialogue important entre le professionnel de santé et les parents et l'enfant.

La prise en charge est réalisée en centre de référence, plus ou moins éloigné du domicile.

Les volumes à injecter peuvent différer d'une spécialité à l'autre ; de plus, certains excipients provoquent des douleurs à l'injection, très complexes à gérer chez les enfants. Ces douleurs peuvent entraîner des défauts d'observance voire des arrêts de traitement. La formation à l'injection est compliquée, notamment en cas de changement. Certains préfèrent recevoir des perfusions à l'hôpital plutôt que des administrations sous cutanées à domicile.

Les IDE libérales, puéricultrices ou scolaires sont très impliquées dans la prise en charge des enfants.

Les familles s'interrogent sur leurs droits et sur le reste à charge en cas de refus de la substitution, s'agissant de médicaments très chers

Pour toutes ces raisons, l'association n'est pas contre les biosimilaires mais contre la substitution automatique. Il s'agit juste de trouver le bon médicament pour le bon patient, biosimilaire ou médicament de référence.

6. Audition de l'Association France Spondyloarthrites (AFS)

Le diagnostic est généralement très long pour les spondylarthropathies, entre 3 et 7 ans. La maladie touche essentiellement des patients jeunes et actifs; elle est déjà avancée quand le traitement débute.

La substitution automatique n'est pas adaptée au patient, à sa maladie et à son environnement ; elle ne prend pas en compte les comorbidités. La décision copartagée avec le médecin est indispensable dans ce contexte. Les soignants ont besoin de beaucoup de temps pour expliquer.

Il existe des préjugés négatifs forts sur les biosimilaires : ces médicaments moins chers seraient moins efficaces.

Le switch nécessite une éducation thérapeutique et un accompagnement, ce qui est difficile à réaliser au comptoir en officine. Des erreurs d'administration sont donc attendues, une altération de la confiance envers les soignants, des délais d'accès aux soins augmentés et un risque d'hospitalisation.

A l'issue de l'ensemble des auditions, les membres du CST soulignent la nécessaire pédagogie générale et individuelle à effectuer pour les soignants de première ligne (médecins, pharmaciens et infirmiers) et les patients sur les biothérapies et les biosimilaires et la nécessité de garantir un temps minimum d'échange pour expliquer le changement de médicament. Le travail en réseau serait à développer, et des formations intégrées à la certification périodique pourraient être un instrument adapté pour permettre aux soignants de se former à l'éducation thérapeutique du patient et à la complexité spécifique de la décision partagée lors de la substitution. La mise à disposition de dispositifs d'injection factices devrait également être généralisée.

La prescription en DCI permettrait par ailleurs de s'affranchir des marques et de rassurer les patients sur les traitements prescrits et ceux délivrés.

Le partage des informations des patients via leur dossier médical doit être promu pour mieux les suivre et les accompagner.

