

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 12/06/2024

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 hépato-gastroentérologie, en dermatologie et en ophtalmologie

1	Adalimumab	Audition
2	Etanercept	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 checked="" type="checkbox"/>	<input 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-BRISSONNIERE Olivier	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
HUET SALVETAT Isabelle	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
JOUBE Sonia	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MALQUIN-PAVAN Evelyne	Membre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
MILLET Denis	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
OLYMPIE Alain	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input 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				
BUISSON Anne		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LAHARIE David		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MAGHIA Remi		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DEVULDER Delphine		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
JOURDAIN Hugo		<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"/>
DUBRUL Juliette	Evaluateur 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"/>

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, il est précisé qu'un point a été fait sur les DPI et qu'aucun conflit d'intérêt n'a été identifié pour cette séance dans la mesure où seules des auditions ont lieu ce jour.

Le quorum étant atteint (11 membres sont présents et 2 absents excusés), il est procédé à l'ouverture de la séance.

Comme précédemment précisé, les réunions du 15 mai et du 12 juin 2024 sont réservées aux différentes auditions concernant les conditions de substitution des médicaments biologiques appartenant aux groupes biologiques similaires étanercept, adalimumab et tériparatide. Les auditions de ce jour concernent les médicaments biologiques appartenant aux groupes biologiques similaires étanercept, et adalimumab indiqués en hépato-gastroentérologie, en dermatologie et en ophtalmologie.

Examen des groupes biologiques similaires étanercept et adalimumab

- **Auditions concernant les conditions de substitution des médicaments biologiques appartenant aux groupes biologiques similaires étanercept, et adalimumab et indiqués en hépato-gastroentérologie, en dermatologie et en ophtalmologie**

Sont ainsi auditionnés le Conseil national professionnel d'Hépatogastroentérologie, l'Association AFA Crohn RCH France, le Conseil national professionnel de Dermatologie, l'Association France Psoriasis et EPI-PHARE Epidémiologie des produits de santé.

1. Audition du Conseil national professionnel d'Hépatogastroentérologie

- Concernant l'adalimumab

Le représentant du Conseil national professionnel d'Hépatogastroentérologie (HGE) précise qu'il va aborder les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin ou MICI, acronyme qui regroupe la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique (RCH). Ces pathologies sont un peu anachroniques dans le paysage des maladies chroniques car elles débutent à un jeune âge, c'est-à-dire chez des patients âgés entre 20 et 30 ans et qui ne présentent pas de comorbidité. Ces patients ont généralement uniquement un voire deux traitements prescrits par leur HGE.

L'initiation d'un traitement par un médicament biologique est une décision partagée entre l'HGE et le patient, le médecin généraliste est à ce jour peu impliqué. D'autres spécialistes peuvent être impliqués comme les rhumatologues ou les dermatologues

car ces pathologies peuvent être associées à des symptômes qui vont au-delà des symptômes digestifs.

La problématique des MICI est une problématique qui ne fait que croître en France. Les MICI sont une pathologie du sujet jeune et les progrès de la prise en charge thérapeutique de ces pathologies au cours des deux dernières décennies ont été énormes, notamment avec les anti-TNF. L'étanercept n'ayant pas fait preuve de son efficacité dans les MICI, les deux anti-TNF utilisés sont l'infliximab et l'adalimumab. Pour les prescripteurs, l'utilisation des BS d'infliximab et d'adalimumab dans la pratique clinique n'est pas une question ; il n'y a aucun doute sur l'efficacité des BS. L'infliximab est l'anti-TNF « historique », administré par voie intraveineuse et mis à disposition en France fin des années 1990 ; il est désormais disponible par voie sous-cutanée.

L'adalimumab est quant à lui très important dans la prise en charge des MICI car c'est la molécule la plus prescrite en traitement de 1^{ère} ligne dans la maladie de Crohn et la RCH. Il est souvent prescrit longtemps car malheureusement, de nombreuses études ont montré que lorsque le traitement est arrêté, les malades rechutent.

De nombreux BS d'adalimumab sont désormais disponibles mais ces médicaments ne sont pas exactement les mêmes, que ce soit leur conditionnement (stylos notamment) ou ce qu'ils contiennent (excipients, volumes d'injection...). HUMIRA a longtemps contenu un excipient provoquant des douleurs à l'injection, cet excipient a été supprimé il y a plusieurs années de la formulation d'HUMIRA mais est toujours présent dans certains BS, amenant certains patients à souligner ce point lorsqu'ils sont switchés sur un des BS concernés car cela leur rappelle l'ancienne formulation d'HUMIRA.

De nombreux patients s'administrent eux-mêmes leur traitement. Ce traitement souvent unique et donné au très long cours crée une relation étroite entre le patient et son médicament. Dès lors, tout changement doit être encadré, préparé et expliqué au patient ; cet accompagnement est indispensable pour que ce changement se passe bien.

Par ailleurs, les problèmes d'approvisionnement inquiètent les prescripteurs et les patients et plus particulièrement lorsque ces difficultés interviennent suite à un changement sur un BS. Ce type de situation s'avère compliqué à gérer en pratique. A titre d'exemple, le centre MICI de Bordeaux prend en charge plus de 2000 patients ; cette prise en charge est complexe et on ne peut pas perdre du temps à gérer des problèmes d'approvisionnement, de stylos qui ne fonctionnent pas, qui cassent

Dans l'intérêt du patient, le changement de médicament biologique doit être accompagné et une fois le switch vers un BS effectué, tout doit être mis en œuvre pour que cela fonctionne longtemps.

2. Audition de l'association AFA Crohn RCH France

- Concernant l'adalimumab

L'association souligne l'importance de faire des économies de santé. En ce sens, les BS sont une véritable opportunité qui n'est pas discutable. Néanmoins, il serait utile de disposer de données actualisées en temps réel dans la mesure où il semblerait

que la majorité des traitements par anti-TNF notamment en hépato-gastroentérologie mais également dans d'autres indications est à ce jour initiée par un BS. Ainsi, dans le cadre d'une possible substitution en officine, il y aurait probablement une majorité de substitution d'un BS vers un BS et non d'un bioréférent vers un BS posant ainsi la question de la réalité des éventuelles économies de santé ainsi générées.

Une biothérapie est en elle-même difficile à accepter par le patient et est source d'anxiété pour ce dernier car elle est évocatrice d'une maladie sévère car notamment administrée par voie sous-cutanée, présentant une notice remplie d'effets indésirables graves... Il y a une anxiété en soit pour le patient à prendre une biothérapie et c'est la relation de confiance entre le patient et le médecin dans le cadre du projet de soin qui va primer et alléger cette anxiété.

De plus, un traitement par injection est perçu par le patient comme une contrainte. La plupart des patients doit se familiariser avec le dispositif d'injection notamment via une formation et en cas de changement de dispositif, une nouvelle formation est nécessaire. Cette hétérogénéité des dispositifs est un point d'attention et leurs différences ne sont pas anodines (par exemple pour ce qui concerne les stylos : taille de l'aiguille, présence de citrate, nombre de clicks...). La douleur au point d'injection et la concentration de ces produits qui induit l'injection trop rapide d'un volume trop important sont des points d'attention soulignés par les patients. Il y a une volonté du patient de choisir ce qui est le plus pratique et le plus confortable pour lui ; la prise en compte de sa préférence est impérative.

Toute initiation de traitement par un médicament biologique doit intervenir dans le cadre d'une décision partagée entre le patient et le médecin prescripteur. Si tel n'est pas le cas, la substitution est susceptible de rompre la relation de confiance entre le patient et ses professionnels de santé. De plus, est évoqué l'accroissement de l'effet nocebo voire l'arrêt du traitement. En effet, l'effet nocebo est moins fréquent lorsque le changement de médicament est encadré par le prescripteur ; dans certaines études, l'effet nocebo peut aller jusqu'à 13% lorsque le changement de biothérapie est encadré par le praticien par opposition à la substitution engagée par l'officine qui, selon de rares données, évoquent, jusqu'à 33% d'effet nocebo.

L'absence de formation spécifique à l'utilisation du dispositif d'injection engendre des difficultés pour le patient et un risque de mésusage, exposant ainsi le patient au danger.

En outre est évoquée la formation des pharmaciens, ce d'autant que la substitution en officine serait assurée par de multiples personnes.

La traçabilité et la stabilité du traitement est un impératif que la substitution en officine ne peut garantir du fait notamment de la modification des fournisseurs. Ces changements itératifs en officine peuvent également rendre impossible l'imputabilité d'éventuels EI.

Enfin, l'obligation de prévenir le patient et le prescripteur de la substitution réalisée semble difficile à mettre en œuvre, surtout concernant le prescripteur.

Discussion avec les membres du CST :

Il est souligné que le pharmacien est un professionnel de santé à même de prendre en charge un certain nombre d'activités évoquées et liées à une possible substitution de médicaments biologiques en officine comme former l'équipe de son officine, assurer la traçabilité des médicaments dispensés, dispenser le même BS lorsque la substitution a été réalisée et communiquer avec le médecin le cas échéant. Il serait important d'avoir des référents experts au sein d'une pharmacie.

Il est rappelé que le switch demande du temps et que dans le cas de la maladie de Crohn et de la RCH, les conséquences pour les patients peuvent être terribles (admission en réanimation avec résection importante du tube digestif), ce qui rend les patients très réticents à ce type de changement. De plus, quand le traitement fonctionne, on ne le modifie pas car il y a alors des risques d'échappement importants. Le possible impact de difficultés d'approvisionnement sur la possibilité pour le pharmacien de dispenser le même BS au fil des mois est à nouveau souligné.

Enfin, d'une manière générale, la question est posée de qui va gérer les difficultés du patient liées à un changement de médicament qui n'aura pas été décidé par le médecin et plus particulièrement l'éventuel effet nocebo ?

3. Audition du Conseil national professionnel de Dermatologie

Le représentant du Conseil national professionnel de Dermatologie précise que l'utilisation des biothérapies se développe de plus en plus en dermatologie et ce, dans un contexte d'initiation de traitement désormais possible pour certaines d'entre elles par l'ensemble des dermatologues de ville et hospitaliers. Le représentant du CNP de Dermatologie est ainsi favorable à un accès des dermatologues au plus grand nombre de spécialités pharmaceutiques possible. Néanmoins, le médecin doit demeurer à l'initiative du médicament prescrit ; le représentant du CNP de Dermatologie est ainsi favorable à l'interchangeabilité mais pas à la substitution des médicaments biologiques.

Il est souligné l'importance de veiller à la stabilisation du médicament proposé au patient. Le principe de la substitution est plus complexe. L'écueil identifié serait trop de changements de spécialités dans lesquels le patient finirait par se perdre. Le changement de spécialité ne peut être acceptable que s'il y a des ruptures de stocks sur telle ou telle spécialité. Il est difficile pour le médecin de se tenir au courant de l'ensemble des spécialités disponibles et de leurs caractéristiques respectives.

Enfin, il est précisé qu'à ce jour, l'adalimumab est utilisé en dermatologie essentiellement dans la maladie de Verneuil.

4. Audition de l'Association France Psoriasis

Après une présentation générale de l'association, France Psoriasis rappelle les principales caractéristiques du psoriasis, une maladie de peau affichante, imprévisible dans ses poussées, souvent minimisée et dont le parcours de soins se révèle long et compliqué, ce d'autant plus qu'il y a un manque de dermatologues en France. Affectant 2,4 millions de personnes en France, cette pathologie difficile à vivre au quotidien

entraîne des difficultés d'acceptation de la maladie chronique. Elle conduit à des atteintes articulaires dans 30% des cas (rhumatisme psoriasique) et à différentes comorbidités : maladies cardio-vasculaires, maladies métaboliques, anxiété, dépression.

La position de l'AFP est non à la substitution et oui à l'interchangeabilité. En effet, la prescription d'un biomédicament arrive en 3ème ligne de traitement, souvent après des années de souffrance ou d'errance. Le psoriasis est une maladie chronique donc le traitement est un vrai compagnon de vie. Les patients sont très attachés à une décision partagée avec le prescripteur avec lequel ils ont une relation de confiance, confiance qui entraîne une meilleure observance au traitement. Ces patients sont très conscients des dépenses de santé et du prix de ces médicaments et se culpabilisent parfois eux-mêmes d'avoir recours à des médicaments très chers.

L'association évoque le fait que le BS n'est pas une copie conforme du médicament de référence. La variabilité du BS peut ainsi entraîner une déstabilisation de la maladie avec potentiellement une évolution vers un rhumatisme psoriasique.

De plus, les différences de dispositifs d'injection entre médicaments ajoutent au stress des patients et créent une charge mentale susceptible de favoriser un mésusage du médicament et une perte de chance pour le patient.

Il est souligné que le pharmacien est un des premiers interlocuteurs du patient atteint de psoriasis et parfois même avant le médecin généraliste notamment lorsqu'il a une question. Le rôle du pharmacien est de rassurer et d'informer le patient sur le médicament. En effet, le patient a besoin d'être rassuré et entendu et souhaite la mise en place d'un cercle vertueux où le patient est « avec » les professionnels de santé et a un rôle participatif dans la prise de décision. De plus, la formation des équipes officinales est un enjeu majeur pour répondre au mieux aux questions des patients (effets secondaires...); parfois les messages délivrés peuvent se révéler anxiogènes et les réponses pas toujours adaptées.

Actuellement, le taux de pénétration en ville des BS est entre 50 et 70% des BS prescrits. Tenant compte de la levée de la prescription initiale hospitalière intervenue en avril 2024 pour de nombreuses biothérapies, l'objectif d'un taux de pénétration de 80% sera certainement atteint.

De plus, l'étude EPIPHARE montre que le modèle d'interchangeabilité est fiable et permet une utilisation dans de bonnes conditions.

En conclusion, le patient atteint de psoriasis souhaite être acteur de sa prise en charge et participer à la prise de décision en ce qui concerne son traitement dans le cadre d'une décision partagée. Toute décision sans concertation avec le patient peut entraîner un manque de confiance envers les professionnels de santé, et une sortie du parcours de soin avec le risque d'évolution probable de la maladie (rhumatisme psoriasique, comorbidités importantes).

Pour l'ensemble de ces raisons, l'association France Psoriasis s'oppose à la substitution des biomédicaments en officine.

Discussion avec les membres du CST :

Est évoquée la garantie d'un accompagnement du patient par une équipe officinale formée mais cette possibilité ne remet pas en cause l'opposition de France Psoriasis à la substitution envisagée. Il est souligné la difficulté à stabiliser l'ensemble des composantes de cette maladie qui n'est pas uniquement une maladie de peau. Le patient doit ainsi être suffisamment informé pour qu'une décision puisse être prise de manière partagée. En effet, ce dernier n'est pas forcément très à l'aise avec sa maladie, son traitement, son entourage. Tout ceci nécessite de la souplesse, des marges de manœuvre pour que les patients puissent s'approprier ces nouvelles dispositions.

Le manque et l'importance de l'éducation thérapeutique dans le parcours de soins sont évoqués. De plus, prendre le temps d'avoir des échanges apaisés entre le patient et le pharmacien dans un espace de confidentialité serait nécessaire.

5. Audition d'EPI-PHARE Epidémiologie des produits de santé

Se reporter à la présentation concernée.

Discussion avec les membres du CST :

Les données présentées datant de 2021, leur actualisation pourrait être réalisée. Il apparaît que l'effet nocebo est grandement lié aux conditions dans lesquelles la substitution se fait. Le temps pris pour expliquer, créer de la coordination, accompagner et communiquer est essentiel. Y consacrer du temps et prendre le temps sont des conditions du succès du dispositif.

Dans ce contexte, les membres du CST insistent sur la nécessité que soit prévue une rémunération des professionnels de santé pour le temps dédié à la substitution d'un médicament biologique.

➤ Discussion finale des membres du CST

Il est rappelé que le CST pourra accompagner son avis d'un chapeau général sur les pratiques de la substitution et notamment recommander que soit toujours dispensé le même BS.

Ne pas oublier les populations particulières et notamment la pédiatrie dans les réflexions du CST. Nécessité de maintenir de la souplesse pour les exceptions.

