



**EPI-PHARE**

épidémiologie des produits de santé

GIS ANSM - CNAM

# Utilisation, persistance et sécurité des biosimilaires des anti-TNF alpha en France

Hugo Jourdain, Léa Hoisnard, Emilie Sbidian, Mahmoud Zureik



@EPI-PHARE

[www.epi-phare.fr](http://www.epi-phare.fr)

30/04/2025

1

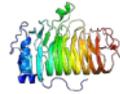
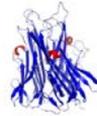


# Contexte



# Les maladies inflammatoires chroniques à médiation immune et l'évolution de leurs traitements

- Un ensemble de pathologies rhumatismales, gastro-entérologiques, dermatologiques et ophtalmologiques
- Une prévalence de 10% dans les pays à hauts revenus (*Schett 2021, McInnes 2021*)
- Historiquement traitées de façon systémique et non spécifique – **traitements conventionnels**
- Ciblage des facteurs de l'inflammation – **biothérapies** et thérapies ciblées



TNF-alpha (1998)	CD-20 (1998)	Interleukines (2011)
<b>Infliximab</b>	Rituximab	Ustekinumab
<b>Etanercept</b>		Secukinumab
<b>Adalimumab</b>		Tocilizumab
Certolizumab...		Guselkumab

# Le médicament biosimilaire : processus clinique et réglementaire

Le **médicament biosimilaire** est une copie d'une biothérapie ancienne (produit de référence)

Arrivée à **échéance du brevet**  
d'exploitation de la biothérapie



Démonstration de l'équivalence via  
un essai comparatif  
**biosimilaire-référence**



**Commercialisation** du  
biosimilaire **et baisse du prix**  
du traitement

# Le médicament biosimilaire : processus clinique et réglementaire

Le médicament biosimilaire est une copie d'une biothérapie ancienne (produit de référence)

Arrivée à **échéance du brevet** d'exploitation de la biothérapie



Démonstration de l'équivalence via un essai comparatif **biosimilaire-référence**



**Commercialisation** du biosimilaire et **baisse du prix** du traitement

	Rhumatologie				Gastro-entérologie		Dermatologie		Ophtalmologie
	Polyarthrite rhumatoïde	Spondylarthrite ankylosante	Rhumatisme psoriasique	Arthrite juvénile	Maladie de Crohn	Rectocolite hémorragique	Psoriasis	Hidrosadénite suppurée	Uvéite
<b>Infliximab</b>	X	X	X		X	X	X		
<b>Étanercept</b>	X	X	X	X			X		
<b>Adalimumab</b>	X	X	X	X	X	X	X	X	X

X : indication de la molécule de référence

Données d'équivalence pour chaque biosimilaire

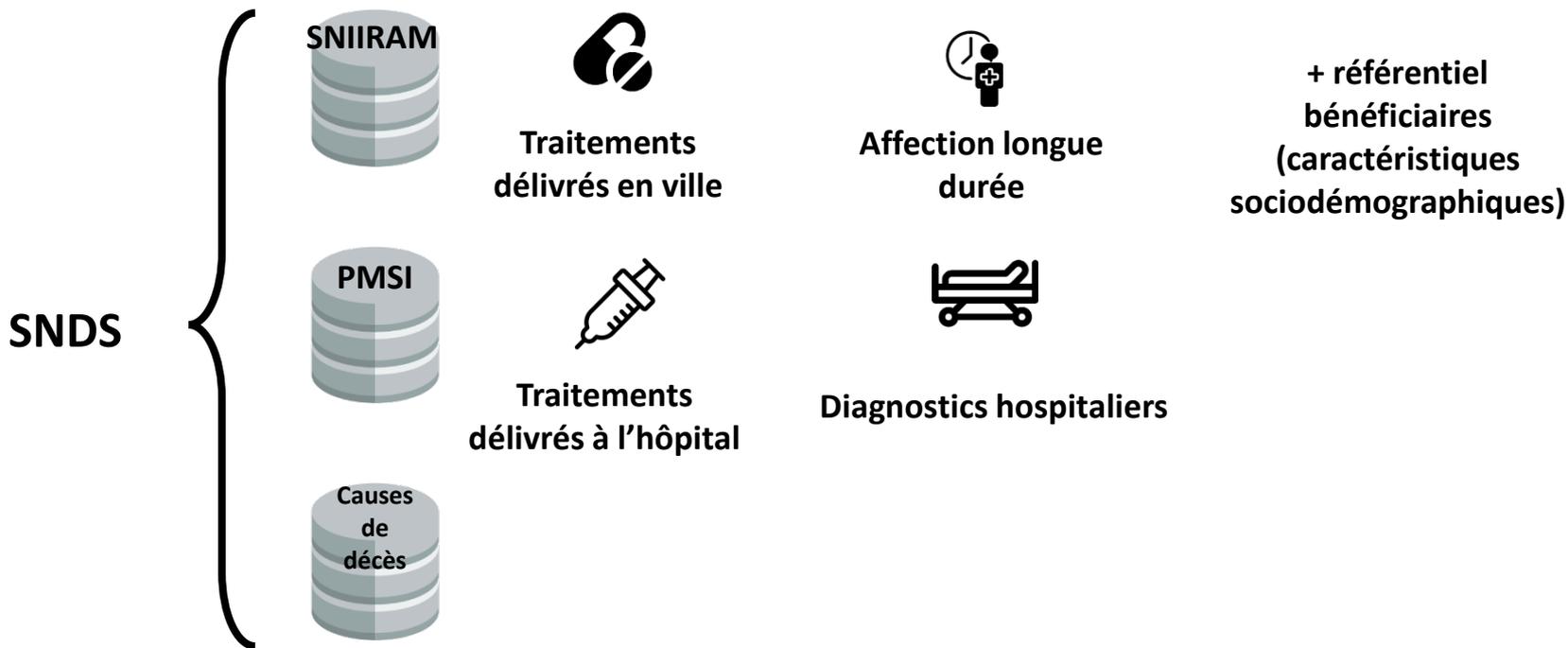
Données d'équivalence pour certains biosimilaires

⇒ **Extrapolation**

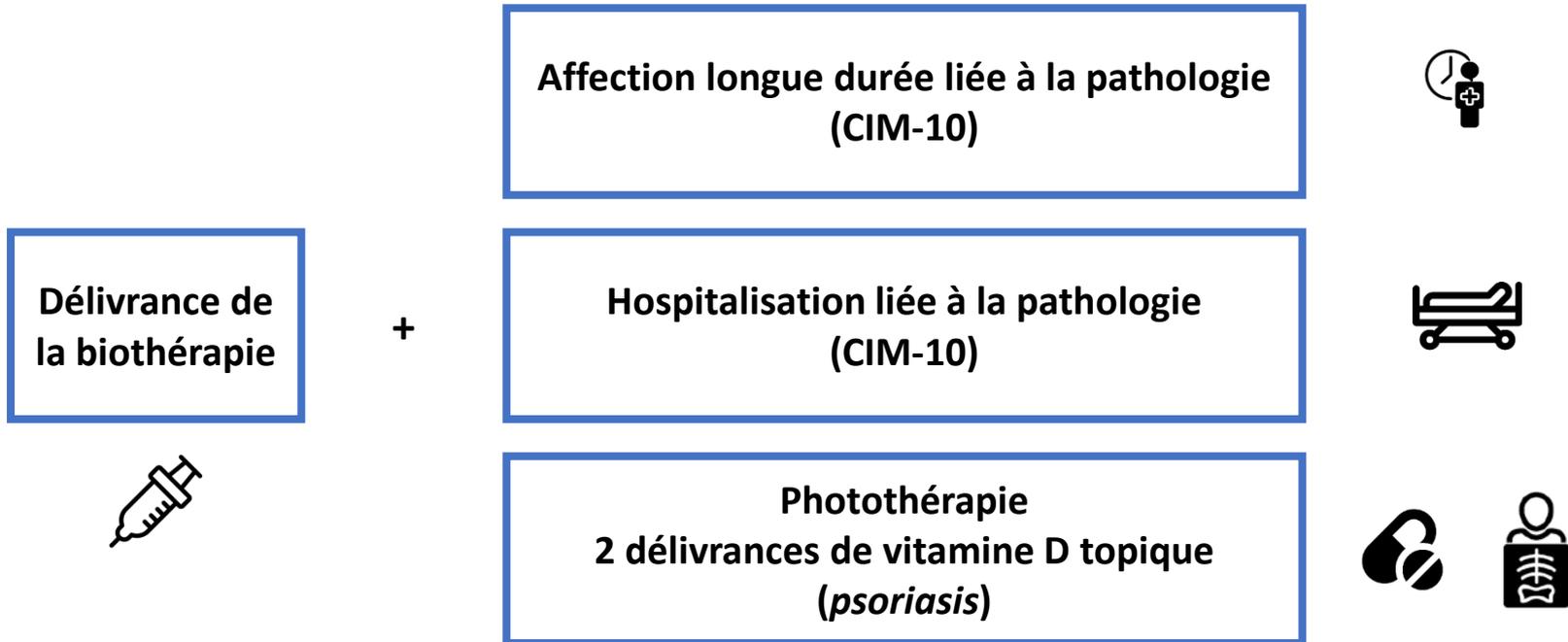
# Problématique et objectif de l'étude

- Les molécules de la classe des **anti-TNF alpha** sont très utilisées : les biosimilaires pourraient être une source importante d'économies
- Les biosimilaires de cette classe n'ont **pas été étudiés dans toutes les pathologies** pour lesquels ils sont indiqués, ce qui peut constituer un **frein à leur utilisation**
- Nous avons donc réalisé une étude de **comparaison biosimilaire-référence** en termes d'**efficacité** et de **sécurité** de façon systématique pour **chaque produit** biosimilaire et **chaque pathologie** indiquée pour l'infliximab, l'etanercept et l'adalimumab

# Source de données : le Système National des Données de Santé



# Identification des pathologies dans le SNDS





# Utilisation des biosimilaires des anti-TNF alpha depuis 2015



**Déterminer le niveau de pénétration des biosimilaires des anti-TNF alpha depuis leur arrivée et caractériser les utilisateurs de traitement**

# Méthodologie : statistiques globales et caractérisation des initiateurs de traitement

## 1. Statistiques globales

- Nombre d'utilisateurs annuels d'infliximab, étanercept ou adalimumab
- Calcul de taux annuels d'initiation, de switch, d'utilisation

## 2. Caractérisation des initiateurs

### Population incluse

- Initiateurs d'infliximab / étanercept / adalimumab
- Sans délivrance d'anti-TNF alpha dans l'année
- Entre la date de commercialisation du 1<sup>er</sup> biosimilaire et le 31/12/2021
- Adultes

### Exposition

- Biosimilaire ou référence
- Durée de traitement et switches

### Covariables

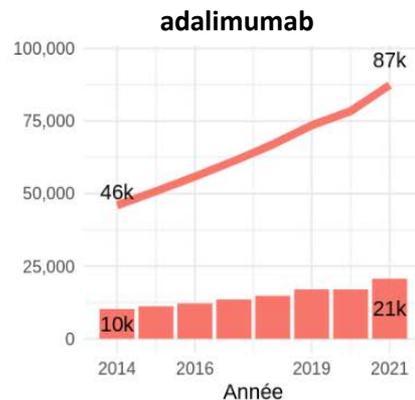
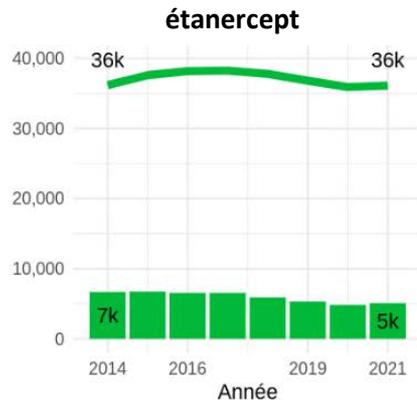
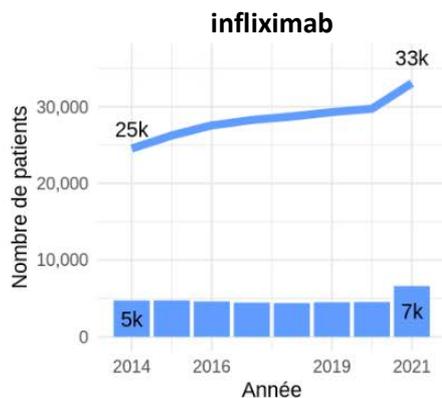
- Caractéristiques socio-démographiques
- Année d'inclusion
- Pathologie
- Antécédents médicamenteux
- Antécédents de comorbidités

### Analyses

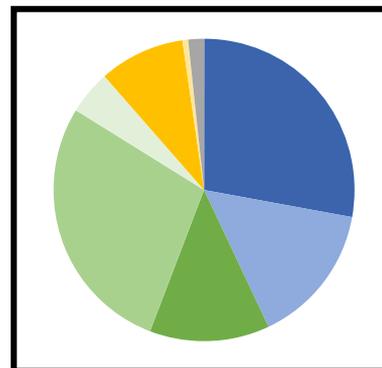
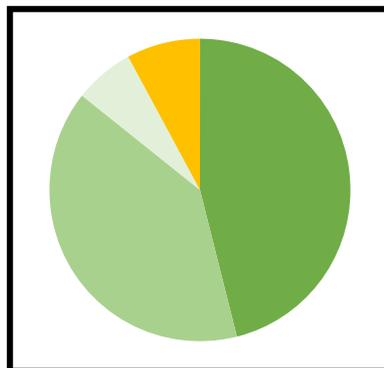
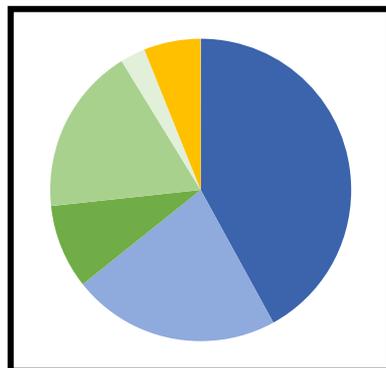
- Statistiques descriptives
- Cartographie
- Diagrammes de Sankey



# Résultats : Initiation, utilisation et pathologies traitées par infliximab, étanercept et adalimumab

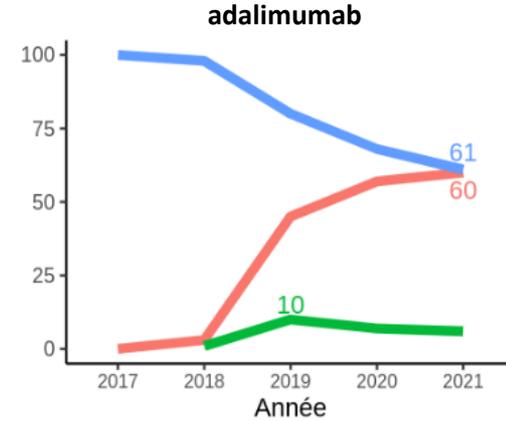
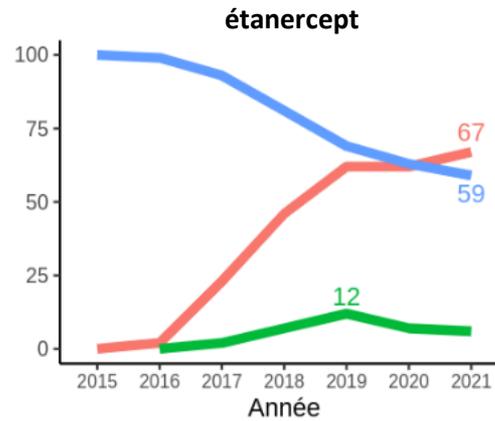
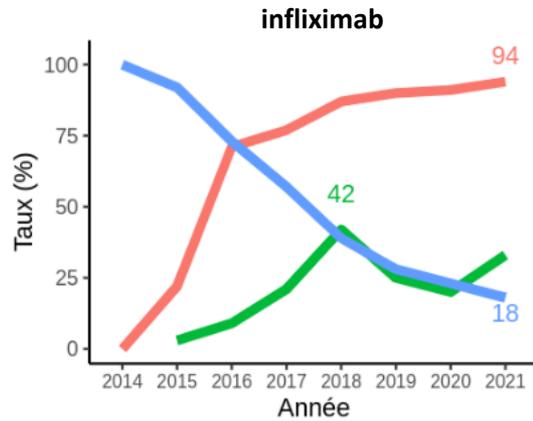


— utilisateurs annuels  
 ■ initiateurs annuels



- Maladie de Crohn
- Rectocolite hémorragique
- Polyarthrite rhumatoïde
- Spondylarthrite ankylosante
- Rhumatisme psoriasique
- Psoriasis
- Hidrosadénite suppurée
- Uvéite

# Résultats : Une forte utilisation des biosimilaires à l'hôpital, une augmentation avec le temps et l'expérience

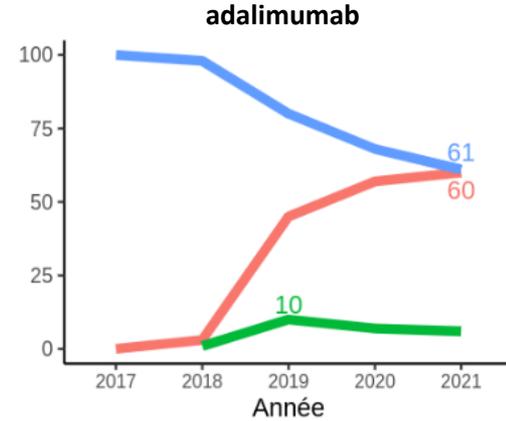
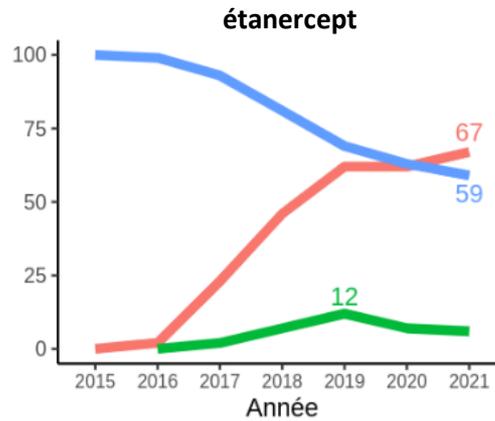
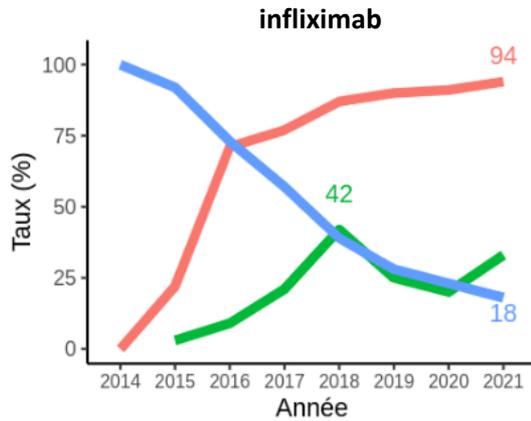


■ Taux d'initiation par biosimilaire ■ Taux de switch ■ Taux d'utilisation de la référence

◆————◆  
Délivrance hospitalière

◆————◆  
Délivrance en pharmacie de ville

# Résultats : Une forte utilisation des biosimilaires à l'hôpital, une augmentation avec le temps et l'expérience



■ Taux d'initiation par biosimilaire ■ Taux de switch ■ Taux d'utilisation de la référence

◆ —◆  
Délivrance hospitalière

◆ —◆  
Délivrance en pharmacie de ville

Le taux d'utilisation des biosimilaires est plus élevé en rhumatologie que dans les autres disciplines

Des disparités dans le niveau d'utilisation des biosimilaires apparaissent également selon la région

- **L'utilisation** des biosimilaires a **augmenté** avec le temps et l'expérience des prescripteurs
- Le **taux de switch** référence-biosimilaire est resté **modéré**, notamment pour les molécules délivrées en ville
- Nous n'observons **pas de différences** dans les **caractéristiques intrinsèques** des patients utilisateurs de produit biosimilaire ou de référence
- Le **mode de délivrance**, hospitalier ou en pharmacie de ville, les **caractéristiques du prescripteur**, spécialité et région, sont les principaux facteurs influant sur le niveau d'utilisation des biosimilaires



# Efficacité et sécurité des biosimilaires des anti-TNF alpha

**RMD Open**  
Rheumatic & Musculoskeletal Diseases

ORIGINAL RESEARCH

**Persistence and safety of anti-TNF biosimilars versus originators in immune-mediated inflammatory diseases: an observational study on the French National Health Data System**

Hugo Jourdain , <sup>1</sup> Léa Holsnard,<sup>2,3,4</sup> Emilie Sbidian,<sup>1,2,3,4,5</sup> Mahmoud Zureik<sup>1,6</sup>

**Comparer de façon systématique chaque produit biosimilaire anti-TNF alpha avec son produit de référence en termes d'efficacité et de sécurité dans chaque pathologie indiquée**

## Population incluse

- Initiateurs d'infliximab / étanercept / adalimumab
- Sans délivrance d'anti-TNF alpha dans l'année
- Entre la date de commercialisation du 1<sup>er</sup> biosimilaire et le 30/06/2021
- Algorithme d'identification de la pathologie = indication autorisée
- Adultes

## Population incluse

- Initiateurs d'infliximab / étanercept / adalimumab
- Sans délivrance d'anti-TNF alpha dans l'année
- Entre la date de commercialisation du 1<sup>er</sup> biosimilaire et le 30/06/2021
- Algorithme d'identification de la pathologie = indication autorisée
- Adultes



## Persistence *(Cramer 2008)*

- Modification de traitement biologique
- Arrêt de traitement (non délivrance pendant la période de couverture théorique + période tampon de 60 jours)

## Sécurité

- Hospitalisation toute cause
- Infection sévère
- Décès
- MACE, Cancer, Maladie autoimmune, Hypersensibilité

## Censure

- Switch
- 1 an post date index
- Décès

## Population incluse

- Initiateurs d'infliximab / étanercept / adalimumab
- Sans délivrance d'anti-TNF alpha dans l'année
- Entre la date de commercialisation du 1<sup>er</sup> biosimilaire et le 30/06/2021
- Algorithme d'identification de la pathologie = indication autorisée
- Adultes



## Persistence *(Cramer 2008)*

- Modification de traitement biologique
- Arrêt de traitement (non délivrance pendant la période de couverture théorique + période tampon de 60 jours)

## Sécurité

- Hospitalisation toute cause
- Infection sévère
- Décès
- MACE, Cancer, Maladie auto-immune, Hypersensibilité

## Censure

- Switch
- 1 an post date index
- Décès

## Covariables

- Année
- Age
- Sexe
- CSS
- Indice de défavorisation
- Région
- Comorbidités courantes
- Historique de consultations liées à la pathologie
- Historique d'hospitalisations liées à la pathologie
- Historique de traitement (biologiques, non biologiques, corticoïdes, AINS)

## Population incluse

- Initiateurs d'infliximab / étanercept / adalimumab
- Sans délivrance d'anti-TNF alpha dans l'année
- Entre la date de commercialisation du 1<sup>er</sup> biosimilaire et le 30/06/2021
- Algorithme d'identification de la pathologie = indication autorisée
- Adultes



## Persistence *(Cramer 2008)*

- Modification de traitement biologique
- Arrêt de traitement (non délivrance pendant la période de couverture théorique + période tampon de 60 jours)

## Sécurité

- Hospitalisation toute cause
- Infection sévère
- Décès
- MACE, Cancer, Maladie autoimmune, Hypersensibilité

## Censure

- Switch
- 1 an post date index
- Décès

## Covariables

- Année
- Age
- Sexe
- CSS
- Indice de défavorisation
- Région
- Comorbidités courantes
- Historique de consultations liées à la pathologie
- Historique d'hospitalisations liées à la pathologie
- Historique de traitement (biologiques, non biologiques, corticoïdes, AINS)

## Analyses

- Modèle de **Cox** pondéré sur l'inverse du score de propension et ajusté
  - Par pathologie
  - Par produit
- **Sensibilité**
  - Suivi 2 ans
  - Au moins 6 mois de traitement
  - Risques relatifs à 1 an
  - Période tampon 30/90 jours
  - Définition du switch
  - Définition de l'initiation

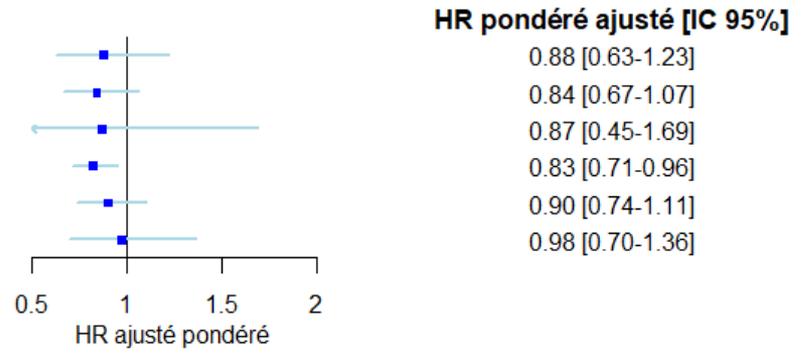


# Résultats – même persistance voire meilleure avec les biosimilaires de l'infliximab

## EFFICACITE

### INFLIXIMAB (n = 22 670 – 77% de biosimilaires)

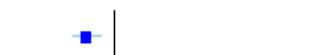
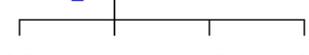
	Référence	Biosimilaire
Polyarthrite rhumatoïde	228/472	798/1570
Spondylarthrite ankylosante	330/806	1407/3253
Rhumatisme psoriasique	61/155	199/456
Maladie de Crohn	829/2369	2272/7162
Rectocolite hémorragique	394/1044	1626/4010
Psoriasis	184/446	459/927



# Résultats – même persistance voire meilleure avec les biosimilaires de l'étanercept

## EFFICACITE

### ETANERCEPT (n = 24 442 – 45% de biosimilaires)

	Référence	Biosimilaire		HR pondéré ajusté [IC 95%]
Polyarthrite rhumatoïde	2731/5640	2380/5625		0.85 [0.78-0.93]
Spondylarthrite ankylosante	2977/5447	2078/4255		0.88 [0.80-0.96]
Rhumatisme psoriasique	484/905	320/651		0.82 [0.65-1.03]
Psoriasis	773/1362	286/557		0.80 [0.65-1.00]

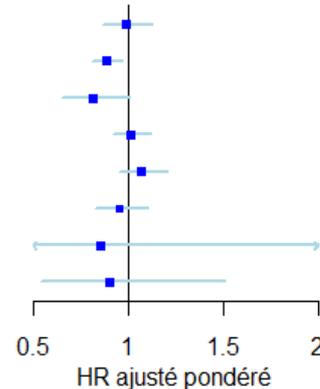
0.5 1 1.5 2  
HR ajusté pondéré

# Résultats – même persistance voire meilleure avec les biosimilaires de l'adalimumab

## EFFICACITE

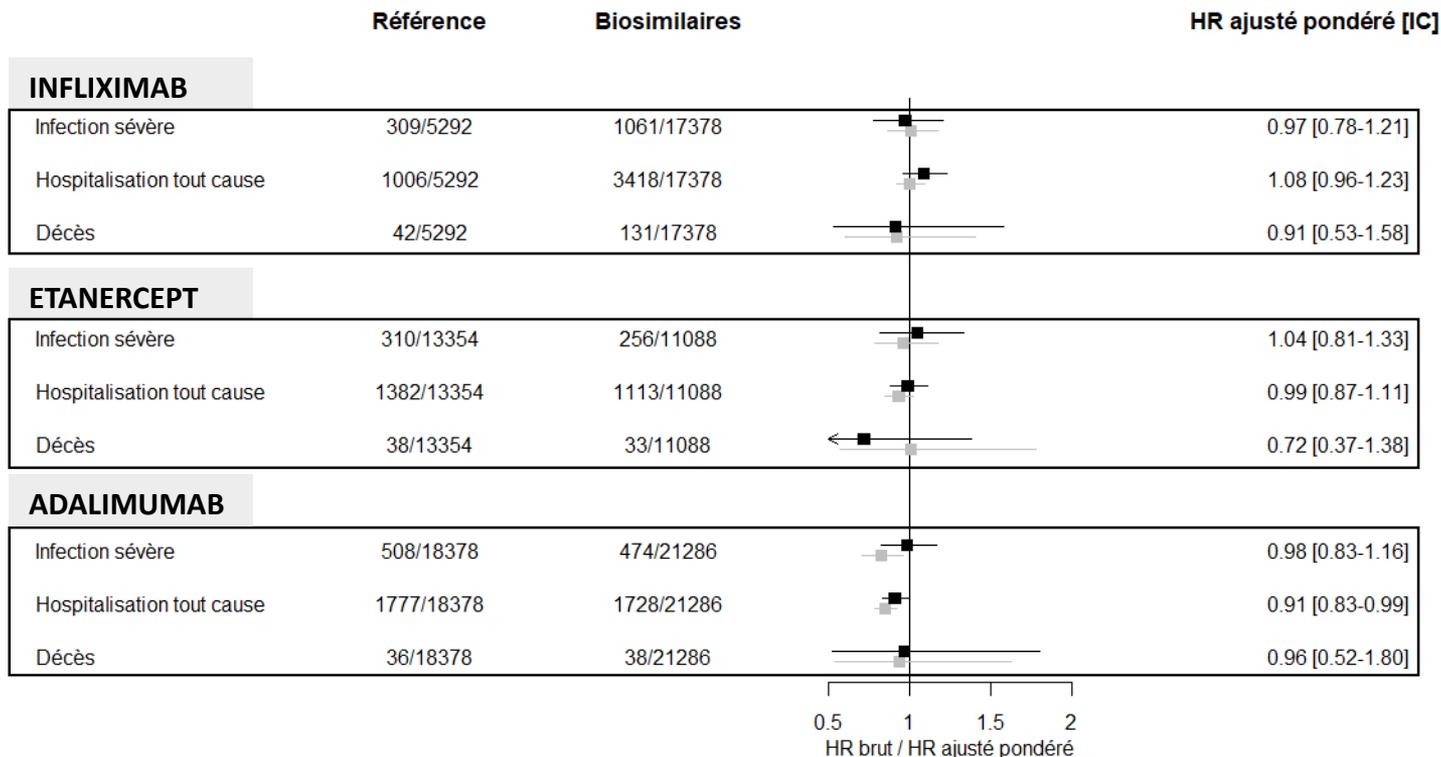
### ADALIMUMAB (n = 39 664 – 54% de biosimilaires)

	Référence	Biosimilaire		HR pondéré ajusté [IC 95%]
Polyarthrite rhumatoïde	822/1607	1664/3504		0.99 [0.87-1.13]
Spondylarthrite ankylosante	1803/3570	3388/7521		0.89 [0.81-0.97]
Rhumatisme psoriasique	333/620	592/1237		0.81 [0.65-1.01]
Maladie de Crohn	2127/6270	1581/4777		1.01 [0.92-1.12]
Rectocolite hémorragique	1546/3685	966/2306		1.07 [0.95-1.21]
Psoriasis	1027/1929	846/1722		0.95 [0.83-1.10]
Hidradénite suppurée	74/169	14/43		0.85 [0.27-2.74]
Uvéite	178/509	53/176		0.90 [0.54-1.51]



# Résultats – Sécurité : Pas de différence dans l'occurrence d'infection sévère, d'hospitalisation toute cause, ou de décès

**SECURITE**



- La **persistance** sous traitement par anti-TNF alpha n'est pas différente voire est meilleure avec un produit biosimilaire
  - Il n'y a pas de différence dans l'occurrence d'**événements indésirables graves** (décès, hospitalisation toute cause, infection sévère)
- quels que soient la **pathologie** et le **produit** concernés
- Cette étude apporte des données **rassurantes** quant à l'utilisation des biosimilaires des anti-TNF alpha
  - L'usage des biosimilaires des anti-TNF alpha pourrait être **davantage généralisé**

## Forces

- Exhaustivité et échelle du SNDS
- Etude systématique généralisable à tous les produits et les pathologies
- Analyses de sensibilité concordantes

## Limites

- Estimation de la pathologie
- Manque de données contextuelles (activité de la maladie, raison d'arrêt de traitement ou de switch)
- Travaux portant sur l'initiation seulement

- **Etude EPI-PHARE** : Efficacité et sécurité des biosimilaires dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin **chez l'enfant** (en révision)
- **Etude en collaboration** : Persistance et sécurité des biosimilaires et du produit de référence de **l'adalimumab** dans le **psoriasis** (en révision)
- **Travaux futurs potentiels** : étude d'autres produits biosimilaires, d'autres populations...



**Merci pour votre attention !**



## Avertissement

- Lien d'intérêt : membre d' EPI-PHARE (GIS ANSM CNAM).
- La présente intervention s'inscrit dans un strict respect d'indépendance et d'impartialité d'EPI-PHARE vis-à-vis des autres intervenants.
- Toute utilisation du matériel présenté, doit être soumise à l'approbation préalable du GIS EPI-PHARE.

## Warning

- Link of interest: membre of EPI-PHARE (ANSM CNAM scientific cooperation).
- This speech is made under strict compliance with the independence and impartiality of EPI-PHARE as regards other speakers.
- Any further use of this material must be submitted to EPI-PHARE prior approval.